

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

ANNEE 2018

2018 TOU3 3009

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue

publiquement par

Edouard DELAYE

le 15 mars 2018

**INFLUENCE DE LA GENETIQUE DANS
LE DETERMINISME DU RISQUE
PARODONTAL**

Directeur de thèse : Dr Pierre BARTHET

JURY

Président : Professeur Philippe KEMOUN

1^{er} assesseur : Docteur Pierre BARTHET

2^{ème} assesseur : Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX

3^{ème} assesseur : Docteur Vincent BLASCO-BAQUE



Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONNIOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN

Mr Franck DIEMER

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Muriel VERDAGUER

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE †

Mr Jean-Philippe LODTER †

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

Mr Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme BAILLEUL- FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr. VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme NOIRRI-ESCLASSAN, Mme VALERA, Mr. MARTY

Assistants : Mme DARIES, Mme BROUTIN

Adjoint d'Enseignement : Mr. DOMINE, Mme BROUTIN, Mme GUY-VERGER

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL, Mr. ROTENBERG,

Assistants : Mme YAN-VERGNES

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mr. HAMEL)

Professeurs d'Université : Mr. SIXOU, Mme NABET, Mr. HAMEL

Maître de Conférences : Mr. VERGNES,

Assistant: Mr. ROSENZWEIG,

Adjoints d'Enseignement : Mr. DURAND, Mlle. BARON

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (Mr. COURTOIS)**PARODONTOLOGIE**

Maîtres de Conférences : Mr. BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN
 Maître de Conférences Associée : Mme VINEL
 Assistants : Mr. RIMBERT, Mr. ANDUZE-ACHER
 Adjoints d'Enseignement : Mr. CALVO, Mr. LAFFORGUE, Mr. SANCIER, Mr. BARRE, Mme KADDECH

CHIRURGIE ORALE

Maîtres de Conférences : Mr. CAMPAN, Mr. COURTOIS, Mme COUSTY
 Assistants : Mme COSTA-MENDES, Mr. BENAT
 Assistante Associée : Mme GEORG,
 Adjoints d'Enseignement : Mr. FAUXPOINT, Mr. L'HOMME, Mme LABADIE, Mr. RAYNALDI, Mr MINTY

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : Mr. KEMOUN
 Maîtres de Conférences : Mr. POULET, Mr BLASCO-BAQUE
 Assistants : Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE, Mr. TRIGALOU, Mme TIMOFEEVA
 Adjoints d'Enseignement : Mr. PUISSOCHET, Mr. FRANC

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale**58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX** (Mr ARMAND)**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE**

Professeur d'Université : Mr. DIEMER
 Maîtres de Conférences : Mr. GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
 Assistants : Mr. BONIN, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN, Mme PECQUEUR, Mr. DUCASSE, Mr FISSE
 Adjoints d'Enseignement : Mr. BALGUERIE, Mr. MALLET, Mme FOURNIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : Mr. ARMAND, Mr. POMAR
 Maîtres de Conférences : Mr. CHAMPION, Mr. ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr. DESTRUHAUT
 Assistants : Mr. EMONET-DENAND, Mme. SELVA, Mr. LEMAGNER, Mr. HENNEQUIN, Mr. CHAMPION
 Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GALIBOURG, Mr. GHRENASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mr. POGÉANT, Mr. GINESTE, Mr. LE GAC, Mr. GAYRARD, Mr. COMBADAZOU, Mr. ARCAUTE, Mme DE BATAILLE,

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr. NASR, Mr. MONSARRAT
 Assistants : Mr. CANCEILL, Mme. GARNIER, Mr. OSTROWSKI
 Adjoints d'Enseignement : Mr. AHMED, Mme MAGNE, Mr. VERGÉ, Mme BOUSQUET

Mise à jour pour le 01 février 2018

Remerciements

A mes parents,

Mam's, je me rappelle parfaitement des gourmandises ramenées de Conté au Caducée, tu es présente à chaque seconde, tu es une SUPER maman avec un gigantesque SUPER !

Pap's, tu m'as transmis tes passions (surf, ski et bien d'autres...), pas tout à fait ta rigueur et ta sagesse mais j'y travaille ne t'en fais pas, j'aimerais pouvoir être un père aussi bon que tu l'es pour moi.

A ma petite sœur, Ninoux, une amie, une confidente, une partenaire de soirée et actuellement une voisine ; tu m'épuises constamment avec tes expressions douteuses mais peu de grands frères peuvent se targuer d'avoir une sœur aussi incroyablement géniale.

A mes grands parents, maternels et paternels, j'ai eu grâce à vous une enfance merveilleuse et même si je passe moins souvent, je pense terriblement fort à vous.

A Gaëlle, ma jolie perpignanaise, ma belle blonde aux yeux bleus, ma skieuse préférée, mon Choubinouw (féminin de Choubaka) ; tu représentes beaucoup pour moi et je m'efforcerai de te le montrer chaque jour.

A Hugo et Arthur, les deux futurs docs qui m'ont filé de sacrés pieds au cul en P1 ; « Tape aussi fort que t'es con » (c'est-à-dire moi) vous porte profondément dans son cœur pour les deux mecs en or que vous êtes.

A Nico et PE, mes deux fabuleux potes de Fermat, le designer et le trader ; chaque pinte bue avec vous est un plaisir inouï pour moi et Dieu seul sait qu'elles seront encore nombreuses.

A Vincent, ça a commencé avec un Bental Tchagi (je ne sais pas l'écrire) en pleine face et ce fut la révélation ; le Maxi juriste que tu vas devenir est devenu un ami d'une vie. On ne peut pas parler de toi sans parler de Jean-Vincent, l'homme au grand cœur et aux grosses bouteilles sur qui tu peux toujours compter.

Et surtout, A mes Lows,

Vous m'avez fait vibrer pendant toutes ces années en dentaire et je pèse mes mots ; Nono, Matt, Alan, Flo, Jojo, Laulau, Chachou, Gathou, Chlochlo et Caro vous êtes devenus des amis indispensables, je suis très heureux d'avoir eu la chance d'un jour vous croiser.

Merci à tous les autres aussi, je vous prie de m'excuser mais on ne me laisse qu'une page !

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe KEMOUN

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à diriger les recherches (HDR),
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider notre jury de
thèse.*

*Nous vous remercions pour la qualité de l'enseignement qui vous nous avez
transmis.*

Que ce travail soit un témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Pierre BARTHET

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Responsable DU de Parodontologie.

Nous vous exprimons nos plus sincères remerciements pour la direction de
cette thèse.

Nous vous remercions pour votre attention, votre présence et votre soutien
pour conduire au mieux ce travail.

Vous nous avez beaucoup appris le jeudi au DU de Parodontologie.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie,
- Lauréate de l'université Paul Sabatier.

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.
Nous avons eu le privilège de profiter de votre savoir, de votre enseignement
et de votre expérience clinique tout au long de nos études.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.*

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur BLASCO-BAQUE Vincent

- Maître de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier à la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Maîtrise Sciences, Technologies, Santé, mention : Biologie, Santé,
- Master 2 de Recherche en « Physiopathologie des approches expérimentales aux nouvelles Thérapeutiques »,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Inter-Universitaire d'Endodontie de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Responsable Diplôme Inter-Universitaire de Médecine bucco-dentaire du Sport.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.
Nous vous remercions de nous avoir transmis votre passion tout au long de
notre sixième année.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Table des matières

Introduction	13
1. Les maladies parodontales	14
2. Etiopathogénie	14
2.1. Rôle des cytokines	15
2.1.1. IL-1 (Interleukine 1)	16
2.1.2. TNF-a (Tumor Necrosis Factor alpha)	16
2.1.3. IL-4 (Interleukine 4)	17
2.1.4. IL-6 (Interleukine 6)	17
2.1.5. IL- 8 (Interleukine 8)	17
2.1.6. IL-10 (Interleukine 10)	17
2.1.7. IL-12 (Interleukine 12)	18
2.1.8. TGF-b (Transforming Growth Factor beta)	18
2.1.9. Prostaglandines	18
2.2. Rôle des lymphocytes dans la maladie parodontale	18
2.3. Rôle des polymorphonucléaires neutrophiles (PMN)	19
2.4. Rôle des métalloprotéinases matricielles (MMP)	20
3. Les facteurs de risque	21
3.1. Les micro-organismes	21
3.2. Le biofilm	22
3.3. Le tartre	22
3.4. L'hygiène orale	22
3.5. L'âge	23
3.6. Le sexe	23
3.7. Le stress	23
3.8. Le tabac	24
3.9. L'alcool	25
3.10. Le statut socio-économique	25
3.11. La race et l'origine ethnique	25
3.12. Les nutriments	25
3.13. Le diabète sucré	25
3.14. L'obésité	26
3.15. Les syndromes métaboliques	26
3.16. L'ostéoporose	26
3.17. Le calcium et la vitamine D	27
3.18. Les maladies systémiques	27
3.19. La génétique	28
3.19.1. L'agrégation familiale et les études de jumeaux	28
3.19.2. Le polymorphisme	29

3.19.3.	L'épigénétique	29
4.	L'influence de la génétique	30
4.1.	Le contexte génétique	30
4.1.1.	Les maladies mendéliennes simples	31
4.1.2.	Les maladies complexes	31
4.1.3.	Les mutations	32
4.1.4.	Les polymorphismes	32
4.2.	Les études pour enquêter sur l'héritabilité	
4.2.1.	Les études des maladies héréditaires et des syndromes génétiques	32
4.2.2.	Les études familiales	34
4.2.2.1.	L'analyse de ségrégation	34
4.2.2.2.	L'analyse de liaison	35
4.2.3.	Les études des jumeaux	35
4.2.4.	Les études de population	36
4.3.	Les études des polymorphismes	37
4.3.1.	Le polymorphisme immunologique	37
4.3.2.	Le récepteur de la Vitamine D	37
4.3.3.	Le FcR (Récepteur pour la partie constante)	38
4.3.4.	Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires	39
4.4.	Le polymorphisme des cytokines	39
4.4.1.	Les gènes IL-1	39
4.4.2.	Les gènes TNF-a	43
4.4.3.	Les gènes IL-4	44
4.4.4.	Les gènes IL-6	45
4.4.5.	Les gènes IL-8	45
4.4.6.	Les gènes IL-10	45
4.4.7.	Les gènes IL-12	46
4.4.8.	Les gènes TGF-b	46
5.	Le Test PST (Periodontal Susceptibility Test)	46
5.1.	Un essai de susceptibilité génétique disponible dans le commerce	46
5.2.	La prévalence du génotype positif dans différents groupes ethniques	49
5.2.1.	Les caucasiens	49
5.2.2.	Les afro-américains	49
5.2.3.	Les chinois	50

5.2.4. Les hispaniques	50
5.2.5. Conclusion	50
5.3. Corrélation entre le génotype positif et les conditions cliniques	51
5.3.1. Le saignement au sondage	51
5.3.2. La perte d'attache clinique et osseuse	51
5.3.3. La perte de dents	52
5.3.4. Le maintien de l'attache clinique après la thérapie	53
5.3.5. La perte d'implants	53
5.3.6. Le niveau d'IL-1b	54
5.3.7. La charge bactérienne	55
5.3.8. L'intervalle de maintenance idéal	56
5.3.9. Les décisions de traitement	56
6. Evaluation du risque parodontal	56
6.1. Définition	56
6.2. Les différents types de pronostic	56
6.3. Les critères d'évaluation	57
6.4. Le calcul du risque parodontal (PRA=Periodontal Risk Assessment)	57
7. Enquête	61
7.1. Méthode	61
7.2. Données de l'étude	61
7.3. Le type de parodontite et le test PST	62
7.4. Le saignement au sondage et le test PST	65
7.5. La profondeur de poche et le test PST	67
7.6. Les limites	68
8. Discussion	69
8.1. Peut-on établir un lien entre le génotype composite IL-1 et le type de parodontite	69
8.2. Peut-on établir un lien entre le génotype composite IL-1 et le saignement au sondage	70
8.3. Peut-on établir un lien entre le génotype composite IL-1 et la profondeur de poche	70
8.4. Le tabagisme comme facteur influençant le résultat du test PST	71
Conclusion	72
Annexes	73
Bibliographie	75

Introduction

Les maladies parodontales sont initiées par certaines bactéries ou associations bactériennes du microbiote parodontal.

Cependant, la susceptibilité de l'hôte face aux pathogènes est différente d'un sujet à l'autre.

Cette réponse de l'hôte est considérée aujourd'hui comme essentielle dans l'initiation et le développement de la maladie.

La réponse immuno-inflammatoire et le métabolisme du tissu conjonctif et du tissu osseux sont sous la dépendance de déterminants génétiques.

Ainsi, l'approche génétique des maladies parodontales revêt une importance toute particulière aujourd'hui.

Les maladies parodontales peuvent être définies comme des pathologies inflammatoires d'origine infectieuse à morbidité locale orale mais aussi générale. Leur déclenchement comme leur évolution et leur influence systémique dépendent de très nombreux facteurs de risque liés à l'hôte, à la flore bactérienne et à leur environnement.

Parmi ces facteurs, certains sont modifiables comme le diabète, les biofilms oraux, le tabagisme ; d'autres, comme l'âge et les facteurs génétiques, sont dits non modifiables. En terme de prévention comme de traitement, l'évaluation du rôle respectif de chacun de ces facteurs reste l'un des principaux challenges de la parodontologie.

L'impact réel de la génétique sur ces maladies est encore sujet à de nombreuses controverses, en partie dues à leur aspect multifactoriel et complexe (1).

1. Les maladies parodontales

Les maladies parodontales sont des pathologies infectieuses, probablement d'origine bactérienne, à caractère inflammatoire, multifactorielles caractérisées par un ensemble de signes et de symptômes tels que des saignements spontanés ou provoqués visibles ou non, associés à la présence pathognomonique de poches parodontales et une mobilité pouvant aboutir à la perte de l'organe dentaire.

2. Etiopathogénie

Le modèle actuellement utilisé pour représenter la pathogenèse de la maladie parodontale est composé d'un complexe bactérien, de facteurs environnementaux et des particularités génétiques de l'hôte.

Dans ce schéma d'interrelation, les bactéries parodontopathogènes ont la capacité d'agir sur les capacités de réponse inflammatoire de l'hôte.

En effet, les facteurs de virulence fabriqués par les complexes bactériens ont à la fois des capacités d'activation des mécanismes immuno-inflammatoires mais également de modification des modes de réponse de l'hôte à ces agents infectieux.

En retour, l'hôte répond par la synthèse d'éléments de défense ciblés ou non.

Cette réaction s'accompagne de la synthèse par l'hôte de facteurs cytokiniques ayant à la fois la capacité d'influencer le comportement physiologique des tissus parodontaux mais également d'entraîner leur destruction.

Seule cette destruction peut être constatée par le clinicien via l'observation des signes classiques de destruction tissulaire.

Chaque individu, en fonction de sa variation génétique ou de ses facteurs environnementaux réagit différemment à ces produits bactériens (2).

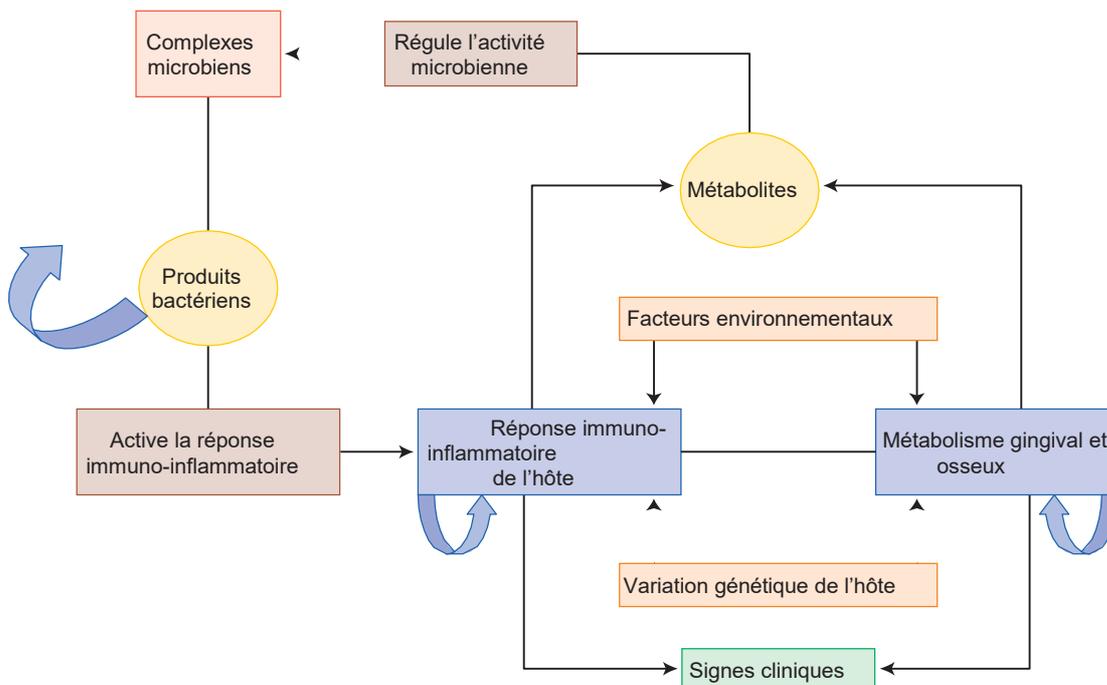


Figure 1.

Concept actuel de l'étiopathogénie des maladies parodontales

2.1. Rôle des cytokines

Les cytokines sont des peptides de bas poids moléculaire produits par des cellules immunitaires et non immunitaires qui permettent aux cellules de communiquer entre elles.

Elles exercent leur action sur d'autres cellules à la surface desquelles il existe des récepteurs transmembranaires spécifiques de haute affinité.

Après fixation à ces récepteurs, les cytokines déclenchent une série de réactions conduisant à un type de réponse biologique (3).

La production de cytokines est un mécanisme intermédiaire qui se situe entre la stimulation bactérienne et la destruction des tissus. Les cytokines sont produites par un certain nombre de types cellulaires, y compris, les kératinocytes, les cellules mésenchymateuses (fibroblastes et ostéoblastes) ou les précurseurs, les cellules dendritiques et endothéliales. La formation d'ostéoclastes est stimulée par des cytokines.

Et, l'aspect actif de la réponse de l'hôte est la détection de bactéries par les récepteurs TLR (Toll like receptors). Ces récepteurs qui reconnaissent des motifs moléculaires particuliers appelés PAMPs (pathogene associated molecular patterns) sont exprimés par les cellules immunitaires et non immunitaires entraînant ainsi la production de cytokines. Il est probable que le solde entre cytokines stimulantes et inhibitrices détermine le niveau de perte parodontale (4).

Offenbacher et al. ont noté que le niveau de plusieurs interleukines y compris IL-1 a augmenté de façon spectaculaire dans le fluide créviculaire gingival de patients souffrant de parodontite chronique (5).

Les résultats d'une étude montrent une hyperactivité des neutrophiles du sang périphérique de patients atteints de parodontite chronique qui libèrent une grande quantité de cytokines (IL-8, IL-6, TNF-a et IL-1b) (6).

Dans une autre étude, l'expression de CD11-a était plus élevée dans une certaine population de lymphocytes T dans les parodontites chroniques ou agressives. Les résultats de cette étude suggèrent la participation de CD11-a dans la pathogenèse des lésions parodontales et montrent des sources cellulaires distinctes de cytokines immunorégulatrices dans les parodontites chroniques et agressives. Ainsi l'existence de différentes sources de cytokines est connue comme une conséquence des résultats cliniques différentiels (7).

2.1.1. IL-1 (Interleukine 1)

L'IL-1 joue un rôle important dans la pathogenèse de la parodontite grâce à son implication dans la régulation de la réponse inflammatoire de l'hôte et dans la résorption osseuse.

Cette protéine apparaît sous deux formes principales alpha (a) et beta (b).

L'IL-1 est impliquée dans l'initiation et la progression de la maladie parodontale.

Elle stimule la résorption osseuse directement et, en déclenchant la libération de prostaglandine E2 (PGE2), stimule la sécrétion de métalloprotéinases matricielles (MMP) qui sert à dégrader la matrice extra-cellulaire. Aussi, elle active les monocytes, facilite la dégranulation des neutrophiles et inhibe la synthèse de collagène.

Des études ont montré des niveaux augmentés d'IL-1 dans le fluide crévicaire gingival de patients atteints de parodontite et ces niveaux élevés sont étroitement liés à la gravité de la réponse inflammatoire et/ou la destruction des tissus parodontaux (8).

L'IL-1a est principalement produite par les kératinocytes de l'épithélium de jonction ou de poche et est un médiateur de l'inflammation locale régulant des événements intracellulaires.

L'IL-1b extracellulaire est principalement produite et libérée par des macrophages activés et des fibroblastes (9).

Ainsi, l'IL-1 est synthétisée et sécrétée par un grand nombre de cellules : les macrophages, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les ostéoblastes et les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) et il a été montré que les monocytes sanguins stimulés provenant de patients atteints de parodontite agressive sévère produisent 4 à 7 fois plus d'IL-1 que les monocytes des sujets sains (3).

2.1.2. TNF-a (Tumor Necrosis Factor alpha)

Le TNF-a est une cytokine pro-inflammatoire puissante. Il est fortement présent lors des parodontites et a un large effet biologique sur les leucocytes, les cellules endothéliales et différentes cellules du tissu conjonctif. Le TNF-a peut causer la destruction du tissu conjonctif et renforcer la formation et l'activité des ostéoclastes (10).

Le facteur de nécrose tumoral est synthétisé et sécrété par les mêmes cellules que l'IL-1 et partage avec celui-ci un grand nombre d'activités. Il induit l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales et stimule la production de collagénase par les fibroblastes (3).

2.1.3. IL-4 (Interleukine 4)

L'IL-4 est une cytokine anti-inflammatoire clé et est étroitement associée à la pathogénèse de la parodontite en favorisant la réponse immunitaire de type Th2 et en supprimant la réponse immunitaire de type Th1 (11).

Cette cytokine est produite par les mastocytes et les lymphocytes T et induit la diminution de production d'IL-1, d'IL-6 et de TNF-a par les monocytes et les PMN (3).

L'IL-4 exerce une action négative sur la régulation des macrophages. De plus, la sécrétion de PGE2 et de cytokines par les macrophages peut être supprimée par IL-4. Aussi, l'IL-4 induit l'apoptose des monocytes. Ainsi, une déficience localisée en IL-4 pourrait augmenter la prédisposition à la parodontite (12).

2.1.4. IL-6 (Interleukine 6)

L'IL-6 est une importante cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clé dans l'inflammation et la régulation de la réactivité immunitaire. L'intensité d'expression d'IL-6 est positivement corrélée à la perte d'attache (13).

L'IL-6 est produite par des cellules immunitaires et induit la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B, provoque la différenciation des ostéoclastes et active la résorption osseuse (3).

L'IL-6 semble favoriser la formation de tissu mou ; elle induit également l'antagoniste des récepteurs IL-1 (IL-1RN) et la production de TNF-a et permet donc d'équilibrer les effets inflammatoires (14).

2.1.5. IL-8 (Interleukine 8)

L'IL-8 est responsable de la chimiotaxie des cellules vers le site inflammatoire. Cette chimiokine sert également à l'activation et à la migration des neutrophiles du sang vers les sites atteints (15).

Cette cytokine est synthétisée par les cellules épithéliales, les macrophages, les PMN et les fibroblastes (3).

2.1.6. IL-10 (Interleukine 10)

L'IL-10 est une puissante cytokine anti-inflammatoire qui peut contribuer au maintien de la masse osseuse à travers l'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique et la régulation de la formation osseuse ostéoblastique (16).

L'IL-10 produite par les lymphocytes B, T et les macrophages possède la capacité de réduire la progression des lésions parodontales. Elle induit la diminution de la production d'IL-1 et de TNF-a par les monocytes et les PMN et inhibe la synthèse des MMP par les fibroblastes et les macrophages.

L'IL-10 joue un rôle protecteur au cours des parodontites (3).

2.1.7. IL-12 (Interleukine 12)

L'IL-12 est produite par les monocytes, les macrophages et les neutrophiles. Un niveau élevé d'IL-12 contribue à la réaction immunitaire de type Th1. Aussi, l'IL-12 joue un rôle potentiel dans la destruction parodontale (17).

2.1.8. TGF-b (Transforming Growth Factor beta)

Le TGF-b1 est une cytokine multifonctionnelle qui régule la croissance cellulaire, la différenciation et la production matricielle. TGF-b1 est sécrété par plusieurs cellules et induit une fibrose, il régule également la formation et le remodelage osseux. Il a une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive puissante et régule la transcription d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1, TNF-a et des MMP. Le TGF-b1 joue un rôle important dans la pathogénèse de la maladie parodontale (18).

2.1.9. Prostaglandines (PG)

Les prostaglandines sont de puissants agents anti-inflammatoires provenant du métabolisme de l'acide arachidonique. On distingue 2 voies de production : la voie de la lipo-oxygénase et la voie de la cyclo-oxygénase qui produit PGE2. La relation avec la maladie parodontale a été suspectée par l'observation des patients atteints de parodontite qui avaient 10 fois plus de PGE2 que les patients sains. Une des sources principales est représentée par les monocytes activés (3).

2.2. Rôle des lymphocytes dans la maladie parodontale

En 1970, *Ivanyi et Lehner* en utilisant les tests de transformation des lymphocytes du sang périphérique ont mis en évidence le rôle de l'immunité adaptative à médiation cellulaire dans la maladie parodontale. Depuis lors, les études ont soutenu le concept selon lequel la réponse aux bactéries de la plaque est de nature immunologique.

Des études ont démontré que la lésion de la parodontite impliquait principalement des lymphocytes B et des cellules plasmiques ainsi qu'une diminution du taux de lymphocytes T.

L'étude réalisée par *Ivanyi et Lehner* a été la première à signaler une possible suppression de l'immunité à médiation cellulaire chez les sujets atteints de parodontite avancée. Aussi, l'induction de la suppression des lymphocytes par un certain nombre de bactéries, y compris *Porphyromona gingivalis* (Pg), *Aggregatibacter actinomycetancomitans* (Aa), *Treponema denticola* (Td), *Capnocytophaga ochracea* (Co) et *Fusobacterium nucleatum* (Fn) a ensuite été démontrée.

Le rôle des cellules T dans la lésion stable est celui de l'homéostasie, c'est-à-dire de maintenir l'équilibre entre l'hôte et le biofilm, et c'est lorsque l'équilibre se déplace en faveur de l'effet suppressif de la bactérie que la progression de la maladie se produit.

Il est prouvé que les cellules T sont impliquées dans le recrutement et l'activation de neutrophiles au site d'infection. Par conséquent, dans la lésion stable, l'activation des neutrophiles peut être cruciale pour maintenir l'infection sous contrôle.

Il a été suggéré qu'une forte réponse immunitaire innée dans les tissus gingivaux conduit à la production d'IL-12, ce qui conduit à une réponse Th1. En revanche, la nature des lymphocytes B de la lésion progressive suggère soit une augmentation de la réponse de type Th2, soit une diminution de la réponse de type Th1. Cela suggère un changement de solde de Th1 (immunité cellulaire) vers Th2 (immunité humorale).

Les bactéries Gram (-) associées à la maladie en progression ont longtemps été citées comme des activateurs de lymphocytes B. Par conséquent, en raison des facteurs environnementaux provoquant la croissance du biofilm de la plaque et une augmentation de l'effet suppressif des bactéries, le biofilm peut contourner la fonction protectrice des neutrophiles et cela peut conduire à l'activation des lymphocytes B et leur migration vers la lésion (19).

2.3. Rôle des polymorphonucléaires neutrophiles (PMN)

Les neutrophiles sont des cellules effectrices antibactériennes qui ont un rôle primordial en matière d'immunité innée et d'inflammation. Le recrutement et l'activation correcte des neutrophiles sont en grande partie dépendants des intégrines leucocytaires et du complément (20).

Outre leurs mécanismes antimicrobiens et cytotoxiques, les neutrophiles libèrent des chimiokines et des cytokines ainsi que des facteurs angiogéniques et fibrogéniques (21).

Les neutrophiles sont une composante majeure de la réponse parodontale de l'hôte et représentent la majorité des leucocytes (95%) recrutés dans le sillon gingival en réponse au biofilm et ils y forment une barrière défensive contre l'invasion tissulaire (22).

La migration des neutrophiles est contrôlée par des gradients de chimiokines et des molécules d'adhésion (23).

La présence de neutrophiles est nécessaire pour préserver la santé parodontale. Ceci est évident par le fait que les personnes ayant des défauts en nombre et en fonction des neutrophiles développent des formes sévères de parodontite (24). Certains de ces défauts sont rares et congénitaux et comprennent le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Papillon-Lefèvre, les neutropénies et les déficits d'adhésion des leucocytes (25).

Cependant, la présence de neutrophiles n'est pas toujours protectrice. En réalité, le nombre de neutrophiles dans les tissus parodontaux enflammés est en corrélation avec la gravité des lésions (26) et la destruction tissulaire semble être la conséquence de l'hyperactivité des neutrophiles (27).

Dans une étude récente, les données démontrent que les neutrophiles du sang périphérique de patients atteints de parodontite chronique libèrent de grandes quantités de cytokines. Ainsi, les neutrophiles de patients atteints de parodontite non traitée sont hyperactifs à une variété de stimuli associés à la maladie en ce qui concerne la libération d'IL-8, d'IL-6, de TNF-a et d'IL-1b par rapport aux cellules de sujets témoins en bonne santé (6).

2.4. Rôle des métalloprotéinases matricielles (MMP)

Les MMP peuvent être classées en plusieurs groupes y compris les collagénases qui regroupent MMP-1, MMP-8 et MMP-13. Pendant l'inflammation, les cytokines et d'autres facteurs agissent sur les cellules parodontales et inflammatoires qui produisent et libèrent des quantités croissantes de MMP et diminuent la quantité d'inhibiteurs tissulaires (TIMP).

Tout déséquilibre entre les MMP et les inhibiteurs tissulaires initie la destruction des collagènes conduisant à la parodontite chronique.

La MMP-8 est une collagénase majeure dans la parodontite, elle a été fortement corrélée au saignement au sondage, à la perte d'attache et à la profondeur de poche. Des études ont prouvé le niveau accru de MMP8 lors de la parodontite chronique (28).

Le type le plus courant de MMP lié à la destruction parodontale appartient à la famille des collagénases et comprend principalement MMP-8 et MMP-13. La principale source de MMP8 est représentée par les neutrophiles qui sont présents en grande quantité lors de la parodontite. MMP-13 joue un rôle potentiel dans les maladies parodontales ; il peut initier la résorption osseuse et la destruction tissulaire parodontale. (29).

3. Les facteurs de risque

La parodontite chronique et agressive sont des maladies multifactorielles. L'importance des différents facteurs de risque pour la pathogenèse de la maladie et pour le développement de la perte de tissu peut varier selon les différentes formes de maladies parodontales. Il est également primordial de noter que les facteurs de risque peuvent être associés à la maladie mais ne causent pas nécessairement la maladie.

Des études suggèrent que certains facteurs possèdent un risque réel, alors que d'autres ne sont que des indicateurs de risque. Un facteur de risque de maladie parodontale est un facteur environnemental, comportemental, ou facteur biologique confirmé par une séquence temporelle, généralement des études longitudinales. S'il est présent, il augmente directement la probabilité d'apparition d'une maladie. Le terme indicateur de risque est utilisé pour décrire les corrélats plausibles de la maladie identifiée dans des études transversales ou des études de cas-contrôles et n'est pas toujours confirmé comme facteur de risque dans les études (30).

Les facteurs de risque peuvent être modifiables ou non modifiables. Les facteurs de risque modifiables sont habituellement de nature comportementale ou environnementale alors que les non modifiables sont généralement intrinsèques à l'individu comme le facteur de risque génétique (31).

3.1. Les micro-organismes

De tous les micro-organismes qui colonisent la bouche, il y en a trois qui ont été impliqués comme agents étiologiques de la parodontite : *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf) et *Aggregatibacter actinomycetocomitans* (Aa). La présence de pathogènes parodontaux bien que nécessaire n'est pas suffisante. En effet, le risque relatif de développer une maladie parodontale chez un individu qui héberge l'un des agents pathogènes parodontaux putatifs n'est pas assez élevé pour les considérer comme un facteur de risque (31).

Des études montrent que les espèces bactériennes de la poche jouent des rôles variables dans la pathogenèse des maladies parodontales et peuvent donc présenter différents niveaux de risque. Par exemple, Aa a été souvent identifié chez les personnes présentant une atteinte sévère ou une progression rapide de la maladie parodontale.

Des études transversales ont montré que Pg et Tf ont été associés à des risques accrus de perte de tissu parodontal. Les Odds Ratio de la présence des deux espèces par rapport à la perte osseuse étaient respectivement de 1,7 et 2,5 (32).

Il est également à noter que les infections actives avec cytomégalo virus humain et autres virus de l'herpès ont été proposées comme facteurs de risque pour les maladies parodontales (33).

Il faut bien comprendre que les infections parodontales sont des infections mixtes. Elles sont produites par plusieurs micro-organismes différents qui ne produisent pas ou peu d'effet s'ils sont isolés. En 1998, *Socransky* étudie les interrelations bactériennes au sein du biofilm. Ces études aboutissent à la découverte de différentes associations bactériennes qu'il nomme complexes et ces complexes sont alors associés à une couleur en fonction de leur degré de virulence (2).

3.2. Le biofilm

Le développement des pathologies parodontales est lié au développement en direction apicale du biofilm. En effet, la formation du biofilm sur une surface se déroule en plusieurs phases.

Dans un premier temps, on a une absorption moléculaire correspondant à l'absorption sur la surface dentaire exposée de protéines d'origine salivaire.

Dans un second temps, des bactéries isolées principalement à Gram positif (+) adhèrent à cette surface.

Ensuite, ces bactéries isolées produisent une matrice extracellulaire, cette production s'intensifie, ce qui permet la colonisation de ces surfaces par de nouvelles espèces qui s'y multiplient.

Enfin, d'autres espèces bactériennes sont absorbées dans cette matrice. Le biofilm devient alors plus complexe et plus mature, on y retrouve de plus en plus de bactéries à Gram négatif (-) ce qui contribue à une augmentation de la pathogénicité de ce biofilm (2).

3.3. Le tartre

Le tartre est le résultat de la calcification du biofilm. Ce dépôt calcifié est un environnement idéal à l'adhésion bactérienne.

Le tartre représente un produit secondaire de l'infection parodontale, il n'est pas à lui seul responsable de la maladie parodontale.

En effet, l'implantation de tartre stérilisé n'induit pas de réponse inflammatoire. La présence de tartre amplifie l'effet de la plaque bactérienne en plaquant les agents pathogènes en contact étroit contre les tissus (2).

3.4. L'hygiène orale

L'hygiène orale a été constamment associée à une augmentation de la maladie parodontale dans diverses populations. Des programmes d'hygiène buccodentaire sont efficaces dans la prévention ou la réduction de l'inflammation gingivale chez l'adulte ou chez l'enfant (32).

3.5. L'âge

Les parodontites ne présentent pas de restaurations ad integrum spontanées, les pertes d'attache s'observent par effet cumulatif chez les sujets âgés.

Les patients âgés présentent une généralisation des pertes d'attache et une augmentation de la prévalence, de la sévérité et de l'étendue des récessions gingivales, du tartre sous-gingival et du saignement gingival.

Il est à noter que c'est l'accumulation de phases de destruction parodontale plutôt que le vieillissement qui aboutit aux pertes d'attache plus importantes chez les individus âgés. Malgré des signes de vieillissement tissulaire, les réponses inflammatoires et immunitaires ne sont pas touchées et les gingivites guérissent rapidement après le contrôle de plaque (3 ; 31).

3.6. Le sexe

Le facteur de risque le plus fréquent est le sexe masculin. Il a été reconnu que les hommes de tout âge, de toute race et ethnie et de tout lieu géographique ont plus de maladie parodontale que les femmes.

A partir de publications récentes, les premières analyses de données de la NHANES entre 2009 et 2010, les hommes ont une prévalence plus élevée de 50% de développer une parodontite. Les hommes ont 180% plus de chance d'avoir une parodontite sévère que les femmes (34).

3.7. Le stress

L'association entre le stress psychologique et la maladie parodontale a été montrée dans les premières études de gingivite ulcéro-nécrotique.

Hugoson et al. ont conclu que les événements traumatiques de la vie, tels que la perte d'un conjoint, ont augmenté le risque de maladie parodontale mais que les individus, avec la capacité de faire face à ce stress, ont réduit le rôle des événements traumatiques de la vie dans la progression de la maladie parodontale (35).

L'exposition au stress peut induire la libération de la noradrénaline qui peut avoir des effets immunosuppresseurs favorisant la destruction tissulaire parodontale. Le stress peut également entraîner une diminution de cytokines pro-inflammatoires à la suite de la libération de neuropeptides qui sont à l'origine de plus de destruction tissulaire.

Un autre effet du stress réside dans le comportement. Le stress peut entraîner des comportements nuisibles tels qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, une augmentation du tabagisme, moins de visites dentaires et des changements dans les habitudes alimentaires.

Hilgert et al. ont montré que les niveaux de cortisol étaient positivement associés à l'étendue et la gravité de la parodontite, c'est-à-dire que des niveaux plus élevés étaient indicatifs du stress et étaient associés à des niveaux plus élevés de maladie parodontale (33 ; 36).

3.8. Le tabac

La cigarette a longtemps été associée à la maladie parodontale et à la perte de dents. La découverte que le tabagisme est associé à une maladie parodontale suggère que c'est probablement un facteur de risque majeur pour la perte de dents.

Les études relatives au tabagisme et à la maladie parodontale qui montrent que fumer est un facteur de risque indépendant sont revues par *Tonetti*.

Une méta-analyse de 6 études avec un total de 2361 sujets a montré une cohérence dans les résultats : une estimation globale de l'Odd Ratio à 2,82 a été trouvée (37). *Grossi et al.* ont montré une relation dose-dépendante, la perte d'attache est d'autant plus grande que le nombre de paquets-année (38).

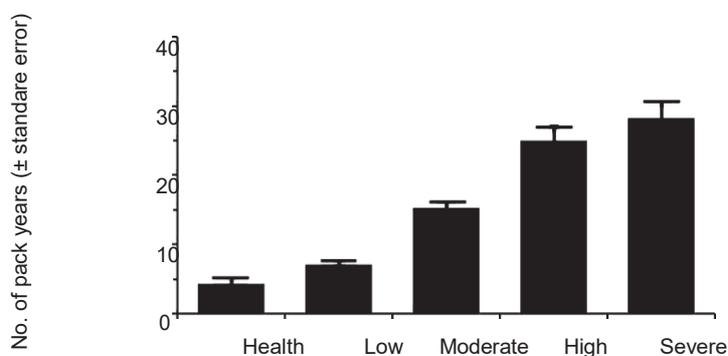


Figure 2.

Il existe une relation positive entre la gravité croissante de la maladie parodontale et le nombre de paquets/année fumés (4,3 ; 7,2 ; 15,3 ; 24,9 et 28,3 paquets/année).

Une guérison améliorée a été montrée chez les non fumeurs par rapport aux fumeurs pour divers traitements parodontaux y compris les traitements non chirurgicaux, les traitements chirurgicaux et la régénération tissulaire guidée.

Une étude longitudinale de 12 mois a montré que 10 sujets atteints de parodontite qui s'abstiennent de fumer pendant toute la période d'étude ont des profondeurs de poche considérablement diminuées par rapport aux fumeurs (33 ; 39).

3.9. L'alcool

La consommation d'alcool peut être corrélée de façon dose-dépendante à la perte d'attache clinique.

Dans une étude de NHANES III à partir de 13198 employés adultes de 20 ans et plus, on a trouvé une relation significative entre le nombre de boissons alcoolisées par semaine et la perte d'attache clinique. Les Odds Ratio pour le risque de perte d'attache clinique en utilisant le nombre de boissons alcoolisées par semaine sont respectivement de 1,22 pour 5, 1,32 pour 10, 1,54 pour 15 et 1,67 pour 20 boissons alcoolisées par semaine (34).

3.10. Le statut socio-économique

Le statut socio-économique est un indicateur de risque important dans la maladie parodontale en ce sens que les personnes à faible niveau socio-économique ont une apparition plus élevée de perte d'attache et de profondeur de sondage que ceux ayant un niveau socio-économique élevé (40).

3.11. La race et l'origine ethnique

Le niveau de perte d'attache est également influencé par la race et l'appartenance ethnique bien que le rôle exact de ce facteur ne soit pas entièrement compris. Certaines races / groupes ethniques, en particulier d'origine africaine et latino-américaine, ont un risque plus élevé de développer une perte tissulaire parodontale.

Dans les populations des Etats-Unis, les sujets d'héritage africain ou mexicain ont une plus grande perte d'attache clinique que les caucasiens.

L'association est significativement atténuée lorsque certains effets tels que la cigarette et le revenu sont comptabilisés (32).

3.12. Les nutriments

Dong et al. mettent en évidence l'importance des interactions entre le génotype et le régime alimentaire pour déterminer le risque de parodontite (41).

3.13. Le diabète sucré

Le diabète sucré est un trouble métabolique qui survient sous différentes formes et toutes ces formes sont caractérisées par une hyperglycémie. Le diabète et les maladies parodontales sont des maladies courantes et des problèmes majeurs de santé publique qui sont liés.

Des preuves considérables ont été présentées pour soutenir que le diabète sucré (1, 2 et gestationnel) est un facteur de risque de parodontite par augmentation de la prévalence, de la gravité, de l'étendue, de la progression et peut-être de l'initiation de la maladie parodontale.

Les patients avec un bon contrôle de la glycémie ont peu ou pas de maladie parodontale. Il semble que cette relation soit bidirectionnelle. On accorde actuellement une grande valeur à la gestion de la maladie parodontale chez les diabétiques (34).

3.14. L'obésité

L'obésité est un problème de santé publique majeur car sa prévalence a triplé depuis les années 1980.

L'association de l'obésité avec plusieurs maladies chroniques, y compris la maladie parodontale, a été mise en évidence en raison de l'inflammation systémique chronique de l'obésité qui affecte ces maladies.

Sullivan et al. ont examiné des études transversales qui comparent le statut parodontal de personnes en surpoids et de personnes normales : l'Odd Ratio global d'avoir une maladie parodontale chez les personnes obèses est de 2,13 (34 ; 42).

3.15. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un groupe de troubles qui inclut une pression artérielle accrue, du glucose plasmatique élevé et un excès de graisse corporelle. Des études démontrent une association entre la maladie parodontale et le syndrome métabolique.

Dans une étude de la population américaine de NHANES III, *D Ainto et al.* ont constaté que la parodontite était associée au syndrome métabolique chez les personnes d'âge moyen. La prévalence du syndrome métabolique était de 18% chez les sujets sans ou avec une parodontite légère et de 37% pour les sujets présentant une parodontite sévère (34).

L'étude longitudinale de *Morita et al.* montre que la maladie parodontale affecte les composants du syndrome métabolique. Les Odds Ratio étaient de 1,7 pour l'obésité ; 1,5 pour l'hypertension ; 1,9 pour les lipides et 1,4 pour l'hyperglycémie (43).

3.16. L'ostéoporose

L'ostéoporose est un trouble systémique caractérisé par une densité minérale osseuse réduite dans tout le système squelettique y compris les mâchoires.

L'ostéoporose augmente le risque de fracture, notamment de la fracture de la hanche, doublant le risque de décès dans les 12 ans après la fracture.

Les femmes sont plus touchées que les hommes et le principal facteur de risque est la ménopause chez les femmes (34).

Une revue systématique de la relation de l'ostéoporose à la parodontite, à la perte de dents et à l'atrophie mandibulaire a récemment été publiée par *Martiz-Maestre et al.* (44).

3.17. Calcium et Vitamine D

Nishida et al. ont signalé à partir des données de NHANES III que les individus, en particulier les femmes, avec une faible consommation de calcium alimentaire avaient plus de maladies parodontales sévères. Il en est de même pour les hommes mais l'effet est plus faible (45).

Miley et al. ont montré dans un essai randomisé sur 5 ans que les sujets qui prennent du calcium et de la Vit D perdent moins de dents que les sujets du groupe témoin (46).

3.18. Les maladies systémiques

Il est largement connu que certaines maladies systémiques peuvent accroître le risque de maladie parodontale. Dans la plupart des cas, les maladies systémiques, incluses dans cette catégorie, sont associées à des troubles des facteurs hématologiques ou à certaines maladies génétiques qui affectent le parodonte ou provoque des perturbations majeures dans la réponse de l'hôte au défi microbien.

Les exemples comprennent une déficience qualitative ou quantitative des neutrophiles, le syndrome de Down et l'immunosuppression secondaire au VIH.

On sait depuis longtemps que les individus avec des quantités (neutropénie ; agranulocytose) ou qualités (chimiotactisme ; phagocytose) déficientes des neutrophiles présentent une forte destruction des tissus parodontaux.

Wilson et al. ont proposé que la destruction parodontale sur toutes les dents soit liée à une carence quantitative alors que la destruction localisée dépend d'un défaut qualitatif des neutrophiles (47).

De plus, les troubles fonctionnels des leucocytes tels que le syndrome de Chediak-Higashi, la maladie granulomateuse chronique, le syndrome de déficit d'adhésion des leucocytes et l'histiocytose entraînent une forte susceptibilité des patients aux infections bactériennes et ont été signalés liés à une perte osseuse alvéolaire étendue et à une perte prématurée des dents (48).

Les sujets VIH peuvent présenter des parodontites sévères localisées mais aucun lien direct n'a été trouvé (49).

Des études suggèrent que chez les patients immunodéprimés VIH +, la parodontite préexistante peut être exacerbée et donc l'infection VIH est considérée comme un modificateur significatif de la parodontite (50).

3.19. La génétique

Certains gènes peuvent modifier la maladie parodontale. D'autres facteurs génétiques tels que les interactions gènes-gènes et génétique-environnement (facteurs épigénétiques) peuvent être importants dans le développement des parodontites (34).

3.19.1. L'agrégation familiale et les études des jumeaux

Des études familiales réalisées par *Marazita et al.* en Virginie ont trouvé que les frères et les sœurs de jeunes patients atteints de parodontite agressive sévère souffraient aussi souvent de parodontite agressive sévère. Ils ont suggéré que le mode d'héritage de la parodontite agressive est probablement autosomique dominant parmi les afro-américains et les caucasiens apparentés avec une pénétrance respective de 0,70 et de 0,73 (c'est-à-dire que les sujets peuvent avoir le génotype à risque sans être atteint de la maladie parodontale) (51).

Des études génétiques familiales ont été examinées par *Meng et al.* et leur examen de la littérature montre une agrégation familiale de la parodontite agressive parmi certaines familles atteignant 40-50% des membres ce qui suggère que ces facteurs génétiques puissent être importants dans la susceptibilité aux maladies parodontales (52).

En fait, les sous-groupes de parodontite agressive ont été proposés pour être hérités de manière mendélienne liée à l'X ou avec des caractéristiques autosomiques dominantes ou récessives.

Il doit être souligné que la cause sous-jacente de la parodontite agressive est liée au dysfonctionnement des leucocytes et la base de ce dysfonctionnement peut être génétique.

Les études d'agrégation familiales pour la parodontite chronique sont moins fréquentes. Cependant, il est possible à partir d'études des jumeaux d'estimer le rôle des facteurs génétiques pour la maladie parodontale chronique.

Michalowicz et al. estiment qu'une partie de l'expression de la parodontite chronique adulte pourrait être attribuée à des facteurs génétiques. Ils ont également estimé que 50% de l'expression de la parodontite chronique chez l'adulte pourrait être attribuée à des facteurs génétiques (53 ; 54).

3.19.2. Le polymorphisme

Un examen approfondi des polymorphismes génétiques dans la parodontite chronique a été réalisé par *Laine et al.* Dans l'ensemble, la preuve montre que les polymorphismes génétiques IL-1, IL-6, IL-10, récepteur de la Vit D et CD14 jouent un rôle dans les parodontites chroniques mais ces associations sont limitées à certaines populations. Ils concluent qu'il n'existe pas encore un polymorphisme génétique qui peut être un facteur de risque de susceptibilité à la parodontite chronique dans une large représentation de la population (55).

Karimbux et al. se sont particulièrement intéressés au polymorphisme génétique IL-1 et ont montré que les polymorphismes génétiques IL-1A et IL-1B sont des facteurs de risque importants pour la maladie parodontale chronique. La méta-analyse basée sur 13 études admissibles a révélé des effets significatifs des variations génétiques d'IL-1A (OR=1,48) et d'IL-1B (OR=1,54) ainsi que pour le génotype composite (allèle 2 IL-A + allèle 2 IL-B) (OR=1,51). Cependant, cette association se trouve principalement chez les caucasiens par rapport aux autres groupes ethniques (56).

3.19.3. L'épigénétique

L'épigénétique est décrite comme l'étude des changements dans les formes d'expression des gènes n'impliquant pas de changement dans la séquence d'ADN.

Des preuves apparaissent pour le rôle des phénomènes épigénétiques, y compris la méthylation post-traductionnelle de gènes dans la maladie parodontale (34).

Le statut de méthylation des gènes régulant les niveaux de Pg dans la maladie parodontale a été modifié suggérant une contribution épigénétique à la réponse inflammatoire lors de la maladie parodontale (57).

Certains agents pathogènes peuvent promouvoir l'hyperméthylation de l'ADN et jouent un rôle dans la maladie parodontale (58).

Les résultats d'une étude montrent que le gène IL-6 est hypométhylé chez les personnes atteintes de parodontite suggérant une surexpression de cette cytokine qui joue un rôle majeur dans la résorption osseuse au cours des parodontites sévères (59).

4. L'influence de la génétique

Les données disponibles suggèrent que l'expression phénotypique de la parodontite chronique et agressive est causée par les effets combinés des facteurs génétiques et environnementaux.

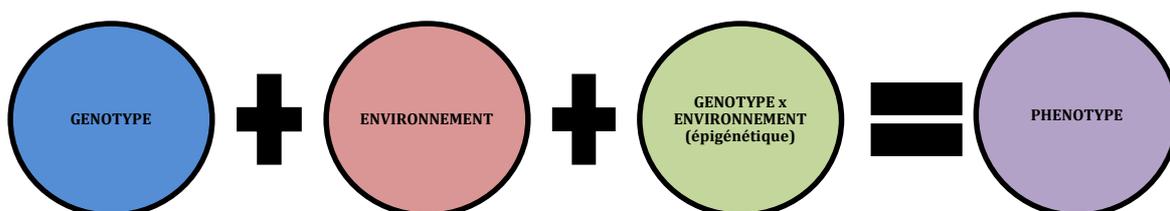


Figure 3.
Relation entre phénotype, génotype et environnement

Après une infection parodontale et une inflammation, un processus se mettra en place pour repousser les maladies infectieuses et protéger l'hôte. Cependant, ce processus peut également entraîner la perte des tissus de soutien qui peut survenir à la suite d'une dysrégulation des médiateurs pro-inflammatoires ou à la suite de défauts particuliers de la réponse de l'hôte. Ces deux mécanismes semblent être génétiquement déterminés (60).

Les gènes modifiant la maladie sont responsables de la susceptibilité à la parodontite et plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que la parodontite puisse être polygénique (interaction gène-gène) et multifactorielle (interaction gène-environnement) (61).

Il existe de solides preuves que les gènes jouent un rôle dans la prédisposition et la progression des maladies parodontales. Les facteurs génétiques influent sur les réponses inflammatoires et immunitaires. Les variantes alléliques multiples à des loci géniques différents influent probablement sur la susceptibilité à la parodontite. Il est particulièrement intéressant d'identifier les variantes alléliques de gène qui peuvent être utilisées pour évaluer le risque de maladie parodontale (62).

Les facteurs génétiques régissent le système immunitaire et certains polymorphismes génétiques peuvent rendre le système immunitaire défectueux et incapable de réussir à éliminer les agents pathogènes.

Les facteurs génétiques jouent un rôle plus important dans la parodontite agressive que chronique et ceci peut être dû en partie à l'importance du système immunitaire inné dans la pathogenèse de cette maladie (60).

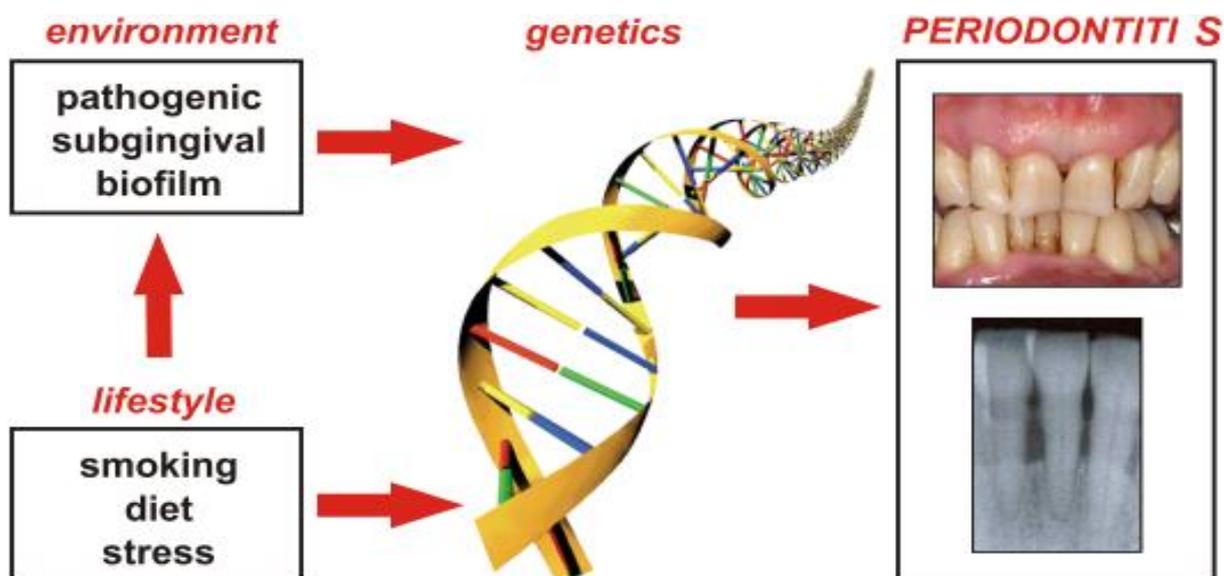


Figure 4.

La parodontite est une maladie complexe. La modification des gènes de la maladie joue un rôle central et détermine la susceptibilité à la parodontite. Par conséquent, dans la complexité de la parodontite, les interactions gène-gène ainsi que les interactions gène-environnement, gène-style de vie et environnement-style de vie jouent un rôle dans le développement du phénotype de la maladie parodontale.

4.1. Le contexte génétique

4.1.1. Les maladies mendéliennes simples

Ces maladies sont des pathologies simples dans les familles et, dans la plupart des cas, un locus de gène unique est le principal déterminant du phénotype clinique de la maladie. Ces maladies ont un mode d'héritage mendélien classique (autosomique dominant, récessif ou lié à l'X) (62).

4.1.2. Les maladies complexes

Elles sont plus répandues et se produisent habituellement avec une fréquence supérieure à 1% dans la population. Ces traits complexes sont le résultat de l'interaction de plusieurs loci de gènes multiples et les facteurs environnementaux sont importants dans le processus de la maladie. Le fait que ces modifications génétiques soient à elles seules insuffisantes pour provoquer une maladie a des implications importantes. Ainsi, la présence d'un allèle associé à une maladie n'est pas suffisante pour provoquer la maladie (62).

4.1.3. Les mutations

Des mutations spécifiques ont été identifiées comme définissant la base génétique de diverses conditions syndromiques comme par exemple la mutation du gène de la cathepsine C avec le syndrome de Papillon-Lefèvre (61).

L'association de la parodontite sévère avec des conditions syndromiques démontrant une transmission mendélienne indique que les mutations génétiques simples augmentent considérablement la susceptibilité à la parodontite chez ces patients (63).

4.1.4. Les polymorphismes

Les principaux facteurs génétiques dans les modèles de maladie complexe ne sont pas des mutations simples qui vont changer un gène ou son produit mais plutôt des changements génétiques plus subtils qui vont modifier l'expression du gène ou la fonction de son produit (63).

Un certain nombre de polymorphismes à un seul nucléotide sont susceptibles d'être des déterminants importants de la susceptibilité à des maladies génétiquement complexes telles que la parodontite. Dans ce modèle, un seul polymorphisme génétique associé à la maladie n'est pas suffisant pour causer la maladie et n'est donc pas un déterminant de la maladie en soi (61).

4.2. Les études pour enquêter sur l'héritabilité

Les études qui montrent des preuves de prédisposition génétique à la parodontite peuvent être regroupées en 4 domaines :

- Etudes des maladies héréditaires et des syndromes génétiques
- Etudes familiales
- Etudes des jumeaux
- Etudes des populations

De telles approches permettent des tests d'hypothèse sur l'héritabilité des maladies et les modes de transmission (61).

4.2.1. Les études des maladies héréditaires et des syndromes génétiques

Ces études sont utilisées pour identifier les gènes impliqués dans des troubles mendéliens à un seul gène ou pour identifier les gènes d'effet majeur impliqués dans des troubles complexes tels que la parodontite et permettent également de démontrer le rôle des gènes spécifiques (63).

Certains syndromes monogènes sont associés à la maladie parodontale sévère. Ces conditions partagent le même principe génétique. Elles sont héritées comme des simples traits mendéliens et sont généralement causées par l'altération génétique d'un seul locus de gène ou mutation qui peut transmettre la susceptibilité à la parodontite (64).

On distingue :

- Les troubles métaboliques du tissu conjonctif

Le syndrome d'Ehlers Danlos comprend un groupe hétérogène de troubles héréditaires du tissu conjonctif et un certain nombre de sous-types de cette maladie sont causés par des mutations dans les gènes structuraux (65).

- Les troubles de la peau

Le syndrome de Papillon-Lefèvre est hérité comme un trait autosomique récessif rare et est causé par une mutation du gène de la cathepsine C qui est une enzyme clé essentielle à l'activation de certaines cellules immunitaires et dans le règlement des cellules épithéliales (66).

Le syndrome de Papillon-Lefèvre montre des similitudes avec le syndrome d'Haim Munk et des mutations identiques ont été décrites (67).

- Les troubles métaboliques

La maladie de stockage du glycogène de type 1 est causée par des défauts héréditaires du complexe glucose 6 phosphatase (68).

- Les défauts des leucocytes

Tout processus qui entraîne une diminution de la fonction ou du nombre des leucocytes peut entraîner une atteinte parodontale sévère. Dans les troubles parodontaux avec une base génétique, on constate de nombreuses immunodéficiences affectant essentiellement les neutrophiles et les lymphocytes (69).

- Nombre de neutrophiles diminué

La neutropénie congénitale sévère de type I est causée par une mutation du gène de l'élastase neutrophile (ELA2).

La neutropénie congénitale sévère de type II est causée par une mutation du gène du facteur de croissance indépendant 1 (IGF 1).

La neutropénie congénitale sévère de type III ou syndrome de Kostmann est causée par une mutation du gène qui code pour la protéine HAX1.

La neutropénie congénitale sévère est causée par une mutation dans le gène du facteur de colonisation des granulocytes.

La neutropénie cyclique est causée par une mutation dans le gène codant pour l'élastase neutrophile (ELA2) (69).

➤ Fonction des neutrophiles altérée

Le syndrome de Chediak-Higashi est causé par une mutation du gène régulateur du trafic lysosomal.

Le déficit d'adhésion des leucocytes de type 1 est causé par une mutation dans le gène de la chaîne d'intégrine b2 (ITGb2).

Le déficit d'adhésion des leucocytes de type 2 est causé par la mutation du gène SLC35C1 qui code pour un transporteur du glucose diphosphate-fucose (69).

- Les anomalies chromosomiques

Le syndrome de Down ou trisomie 21 résulte de la trisomie du chromosome 21 (70).

4.2.2. Les études familiales

L'agrégation familiale des parodontites sévères non syndromiques existe.

La plupart des rapports familiaux sont sur les parodontites agressives. Génétiquement parlant, les conditions de la parodontite agressive peuvent être plus complexes que les simples syndromes mendéliens.

Les études génétiques (analyse de ségrégation et de liaison) indiquent qu'il y a de multiples formes génétiques de parodontite agressive mais on ne sait pas comment les gènes sont impliqués (64).

Cette agrégation au sein des familles suggère fortement une prédisposition génétique. Ces modèles familiaux peuvent également indiquer des facteurs environnementaux communs. Il est indispensable de considérer les facteurs de risque environnementaux et comportementaux partagés dans les familles.

Par conséquent, les interactions complexes entre les gènes et l'environnement doivent aussi être considérés dans l'évaluation du risque familial pour les maladies parodontales (62).

4.2.2.1. L'analyse de ségrégation

L'analyse de ségrégation identifie le modèle qui explique le mieux la transmission d'un trait observé dans une population donnée. On l'applique généralement pour déterminer si des caractères semblent correspondre à un modèle mendélien ou à un autre mode de transmission génétique.

Hart et al. (1992) ont conclu à une transmission autosomique dominante liée à l'X pour les formes agressives de parodontite dans les familles nord-américaines.

D'après *Marazita et al.* (1994), pour les formes agressives de parodontite, la transmission est autosomique dominante en Amérique de Nord et autosomique récessive dans certaines populations européennes (62).

L'analyse de ségrégation de *De Carvalho et al.* (2009) soutient un modèle de transmission semi-général ce qui signifie qu'un excès d'allèles à risque est transmis par les parents hétérozygotes. Ainsi, il est plus probable que quelques locus avec de petits effets contribuent à la parodontite agressive avec éventuellement l'influence de facteurs environnementaux (64).

4.2.2.2. L'analyse de liaison

L'analyse de liaison est une technique utilisée pour localiser le gène pour un trait à un emplacement chromosomique spécifique. L'analyse de liaison peut donc prouver la base génétique de la maladie. Cependant, un facteur limitant de l'utilisation de l'analyse de liaison dans les maladies complexes est qu'elles sont dues aux effets combinés de gènes multiples d'effet mineur.

Les résultats des analyses de liaison (*Boughman et al.* 1986 et *Hart et al.* 1993) n'ont pas identifié un locus de gène spécifique pour la parodontite agressive mais les recherches soutiennent une certaine hétérogénéité génétique avec au moins un gène responsable de la parodontite agressive sur le chromosome 4q (62).

4.2.3. Les études des jumeaux

Etudier les caractéristiques phénotypiques, principalement des jumeaux monozygotes, est une méthode de différenciation des variations dues aux facteurs génétiques et environnementaux.

Les jumeaux monozygotes sont identiques génétiquement et les jumeaux dizygotes partagent en moyenne 50% de leurs gènes en commun, par conséquent, toute discordance dans la maladie chez les jumeaux monozygotes doit être due aux facteurs environnementaux alors que toute discordance chez les jumeaux dizygotes peut résulter d'éléments environnementaux et / ou génétiques. Les études de jumeaux ont été une source précieuse d'information sur la base génétique simple ainsi que sur les traits complexes. L'étude des jumeaux est probablement la méthode la plus intéressante pour soutenir les aspects génétiques de la parodontite chronique. Aussi, la plupart des études sur les jumeaux ont étudié les formes les plus communes de parodontite chronique.

Une étude menée par *Corey et al.* (1993) sur la santé parodontale entre 4908 paires de jumeaux auto-déclarés ont constaté qu'environ 9% des sujets ont rapporté une histoire de parodontite. Les taux de concordance ont varié de 0,23 à 0,38 pour les jumeaux monozygotes et ont été beaucoup plus faibles de 0,08 à 0,16 pour les jumeaux dizygotes. Cependant, de nombreux facteurs tels que le sexe et le tabagisme ne sont pas contrôlés. La présente étude indique que les jumeaux monozygotes sont significativement plus concordants pour la maladie parodontale que les jumeaux dizygotes. Cette observation suggère que les facteurs génétiques influencent le risque de maladie parodontale en accord avec les résultats de *Michalowicz et al.* Un soutien supplémentaire pour l'importance des facteurs génétiques est fourni par la différence d'âge au diagnostic. La différence d'âge moyenne pour les paires monozygotes concordantes était de 0,94 ans alors que celle des paires dizygotes concordantes était de 5,38 ans.

Dans une étude de *Michalowicz et al.* (1991), le but était d'estimer la variance génétique pour la hauteur d'os alvéolaire. Les corrélations intra-classes pour les jumeaux étaient : MZT (jumeaux monozygotes élevés ensemble) = 0,70 ; DZT (jumeaux dizygotes) = 0,52 ; MZA (jumeaux monozygotes élevés séparément) = 0,55. Ces résultats suggèrent qu'il existe une variance génétique proportionnelle à la hauteur d'os alvéolaire dans la population.

Dans une étude de *Michalowicz et al.* (2000) basée sur 110 paires de jumeaux adultes, un élément génétique significatif a été détecté et les auteurs suggèrent que 38 à 82% des variations dans la population pour la profondeur de poche, la perte d'attache, la plaque dentaire et la gingivite peuvent être attribuées à des facteurs génétiques.

En se basant sur les jumeaux élevés ensemble, une composante génétique significative a été identifiée pour la profondeur de poche, la plaque et la gingivite.

En se basant sur les jumeaux élevés ensemble et séparément, une composante génétique significative a été identifiée pour la profondeur de poche, la plaque et la perte d'attache.

Pour toutes les mesures cliniques, les jumeaux monozygotes se sont révélés plus semblables que les jumeaux dizygotes. Ces résultats confirment qu'environ 50% de la variance de la maladie dans la population peut être attribuée à la variance génétique (53, 71, 72).

4.2.4. Les études de population

Les facteurs de risque environnementaux ou comportementaux pour une maladie sont souvent détectés dans les grandes études épidémiologiques ou les études basées sur les populations.

La fréquence des polymorphismes génétiques des gènes candidats dont les protéines jouent un rôle dans l'inflammation ou la réponse immunitaire peut être comparée entre les cas et les témoins.

Une différence significative dans la fréquence d'un polymorphisme spécifique entre un groupe malade et un groupe contrôle prouve que le gène candidat joue un rôle dans la détermination de la sensibilité à la maladie.

Cette méthode permet d'identifier les individus les plus à risque de développer la maladie.

Contrairement aux maladies génétiques simples causées par une mutation génétique, il est probable que l'effet additif de multiples gènes est un facteur déterminant dans la susceptibilité dans des maladies complexes telles que la parodontite chronique (73, 74).

Un certain nombre de polymorphismes ont été étudiés pour leur association avec une parodontite tel que les gènes d'IL, le gène du récepteur de la vit D, le gène FcR, le gène du facteur de nécrose tumoral et d'autres.

4.3. Les études des polymorphismes

La plupart des maladies communes ont une étiologie génétique complexe. Dans ces maladies complexes, des variantes génétiques à des loci multiples contribuent à la maladie globale.

Dans la parodontite, la réponse de l'hôte est déterminée par l'immunité mais est principalement influencée par la constitution génétique de la personne. Une série de variations génétiques dans la réponse de l'hôte peut augmenter la probabilité de parodontite.

On doit s'attacher à l'influence des variations génétiques immunitaires, inflammatoires et immunologiques.

Plusieurs caractères du système immunitaire de l'hôte peuvent contribuer à la susceptibilité génétique à la parodontite.

D'autres aspects comme la réponse inflammatoire de l'hôte avec les cytokines influent sur la réponse de l'hôte dans la parodontite (61).

4.3.1. Le polymorphisme immunologique

Une analyse de ségrégation des niveaux d'IgG2 dans les familles atteintes de parodontite agressive a proposé un mode de transmission autosomique dominant (*Marazita et al. 1996*).

Aussi, les variations de niveaux d'IgG2 en raison du polymorphisme génétique influencent la réponse immunitaire aux pathogènes parodontaux (*Tew et al. 1996*). Les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe II font partie du processus de reconnaissance des antigènes bactériens et pourraient donc influencer sur la susceptibilité à la parodontite agressive (*Shapira et al. 1994*).

Les gènes codant pour les molécules du CMH déterminent notre réponse à certains antigènes et peuvent donc influencer notre réponse aux pathogènes parodontaux (62).

4.3.2. Le récepteur de la Vitamine D (VDR)

Le récepteur de la vitamine D régule une variété de processus biologiques y compris le métabolisme osseux et la réponse immunitaire aux infections bactériennes.

Le gène du récepteur de la vitamine D (VDR) est donc impliqué dans la régulation immunitaire cellulaire y compris dans les cellules mononucléaires, les cellules dendritiques, les cellules présentatrices d'antigène, les lymphocytes B et certains lymphocytes T. Il y a plusieurs rapports reliant la faible présence de vitamine D à diverses maladies auto-immunes (75).

Dans une étude de *Nibali et al.*, l'interaction entre le tabagisme et le polymorphisme VDR était associée au diagnostic de la parodontite chez les Caucasiens (OR=1,33) et tous les sujets (OR=1,60). L'analyse a révélé que l'interaction entre le polymorphisme VDR TaqI et le tabagisme a montré des preuves d'association avec le groupe parodontite sévère (OR=15,24). Le polymorphisme TaqI TT du récepteur de la vitamine D était modérément associé avec la présence et la progression de la parodontite chez les fumeurs alors qu'aucune association n'a été détectée chez des individus non-fumeurs. Les facteurs génétiques VDR peuvent donc interagir avec le tabagisme dans la pathogenèse de la parodontite (76).

Park et al. ont rapporté une association entre le génotype FokI N/N (C/C) (OR=1,83) ainsi que l'haplotype homozygote FokI N/ BsmI R/ TaqI N (OR=1,84) et la parodontite agressive localisée (77).

4.3.3. Le FcR (Récepteur pour la partie constante)

Les récepteurs leucocytaires pour la partie constante (Fc) de liaison aux immunoglobulines (FcR) sont considérés comme essentiels dans la défense de l'hôte contre les bactéries.

Les FcR peuvent activer ou inhiber les réponses immunitaires et il a été montré que les FcR activateurs jouent un rôle clé dans la phagocytose et la sécrétion de facteurs solubles comme les cytokines.

Les FcR sont trouvés sur une grande variété de cellules immunitaires et sont susceptibles de jouer un rôle dans la pathogenèse de la parodontite.

Le récepteur Fcγ est présent à la surface des phagocytes et se lie à l'immunoglobuline G et est donc crucial dans l'opsonisation et la phagocytose des bactéries.

Les études en provenance du Japon, de l'Europe et des Etats-Unis ont montré une association entre les allèles FcRIIIa et FcRIIIb à la fois avec la parodontite chronique et agressive.

Ho et al. ont étudié chez des patients taïwanais l'association du polymorphisme génétique FcRIIIb codant pour un récepteur spécifique des neutrophiles impliqué dans la phagocytose des bactéries opsonisées par IgG avec la parodontite agressive et ont trouvé une association statistiquement significative. L'OR pour le transport de l'allèle NA2 (NA1NA2+NA2NA2 vs NA1NA1) dans le groupe parodontite agressive était de 3,27 et de 2,94 par rapport au groupe contrôle et au groupe parodontite chronique (78).

Une étude japonaise de *Kobayashi et al.* (2000) a rapporté une association pour un génotype composite de l'allèle FcRIIIa -158F avec l'allèle FcRIIIb NA2 avec une parodontite agressive dans une population japonaise (OR=2,4) (79).

4.3.4. Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires

Ces récepteurs sont un ensemble de protéines, exprimés par les cellules du système immunitaire inné, qui identifient les modèles moléculaires associés aux pathogènes et contribuent à la réponse rapide de l'hôte.

Les récepteurs intra et extracellulaires tels que CD14 et TLR (Toll like receptor) reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes gram (+) et gram (-) et médient la production de cytokines nécessaires au développement d'une immunité effective.

TLR2 et TLR4 utilisent CD14 comme co-récepteur.

Les résultats sont contradictoires quant à une association entre le polymorphisme CD14 et la parodontite chronique ou agressive.

Cependant, *James et al.* ont trouvé une association entre le génotype TLR4 Asp299Gly avec la parodontite agressive et ont conclu que chez les caucasiens d'Europe occidentale, le polymorphisme génétique TLR4 Asp299Gly est associé à une diminution du risque de parodontite agressive (OR=0,30) (80).

Alors que *Schröder et al.* ont trouvé une association entre le génotype TLR4 Asp299Gly et Thr399Ile avec la parodontite chronique (OR=5,56) (81).

4.4. Le polymorphisme des cytokines

4.4.1. Les gènes IL-1

En 1997, *Kornman et al.* (82) ont décrit un génotype composite formé par deux loci polymorphes IL-1A-889 et IL-1B+3954 qui ont une transition C-T (génotype positif). Ce génotype spécifique IL-1 est associé à la sévérité de la parodontite chez les non fumeurs et distingue les sujets ayant une parodontite sévère de ceux ayant une maladie bénigne (Risque Relatif de 18,9 de 40-60 ans).

Galbraith et al. (83) et *Gore et al.* (84) ont montré que le tabagisme ou le génotype positif IL-1 contribuent à la gravité de la maladie parodontale.

Mc Guire et Nunn (8) ont démontré que l'effet combiné du génotype positif IL-1 avec le tabac entraîne un risque accru de perte de dents de 7,7 fois.

L'effet du polymorphisme IL-1 peut être modifié par d'autres facteurs de risque tel que le tabagisme.



Figure 5.

Dans la maladie parodontale chronique, le génotype positif IL-1 augmente le risque de progression future de la maladie (ligne verticale) à des degrés variables en fonction du niveau de contamination bactérienne (ligne horizontale).

La courbe 0 représente un non fumeur génotype négatif (no risk factor).

La courbe 1 représente un fumeur génotype négatif (one risk factor).

La courbe 2 représente un fumeur génotype positif (two risk factors).

Le point A représente un défi bactérien faible.

Le point B représente un défi bactérien modéré.

Le point C représente un défi bactérien élevé.

Dans une étude longitudinale de 10 ans récemment achevée par *Axelsson et al.* (85), dans laquelle des patients sélectionnés au hasard âgés de 50 ans ont été rigoureusement maintenus dans un essai prospectif de soins préventifs (défi bactérien faible). L'incidence de la perte > 2 dents était de 7% quand aucun facteur de risque n'était présent; 12% à 14% avec un facteur de risque; et 41% si les deux facteurs étaient présents, tabagisme et génotype positif IL-1.

Papanou et al. (86) n'ont pas trouvé de différence dans le génotype associé à la parodontite chez les patients atteints et les contrôles. Le génotype ne permet pas la distinction entre les patients atteints de parodontite et les contrôles. Cependant, le génotype est associé à la sévérité de la parodontite lorsqu'on évalue le niveau d'attache clinique.

Laine et al. (87) ont montré une fréquence de transport de l'allèle 2 plus élevée dans le polymorphisme IL-1A-889 et IL-1B+3954 chez les patients non fumeurs atteints de parodontite chez qui Pg et Aa n'ont pas pu être détectés (42,1% vs 11,3%). Ces résultats fournissent la preuve que les polymorphismes génétiques IL-1 sont associés à une parodontite adulte sévère en l'absence d'autres facteurs de risque testés.

Dans une revue récente, *Nikolopoulos et al.* ont trouvé une moyenne statistiquement significative entre la parodontite chronique et le polymorphisme IL-1A-889T et IL-1B+3954T chez les caucasiens (88).

Les sujets de ces études étaient caucasiens.

Dans une population mixte, *Mc Devitt et al.* (89) ont montré que les non fumeurs et les anciens fumeurs légers (< 5 paquets/an) qui étaient génotype positif IL-1 avaient un OR augmenté de 3,75 d'avoir une parodontite modérée à sévère et, exécuter cette analyse, seulement chez les européens, a augmenté l'OR à 5,27. Cette étude montre que le génotype composite IL-1 est significativement associé à la sévérité de la parodontite chez l'adulte.

Des études sur des populations grecques, chinoises, japonaises et thaïlandaises n'ont pas trouvé de relation entre les génotypes IL-1 et la susceptibilité ou la gravité de la parodontite.

Le génotype composite IL-1 lié à la parodontite se retrouve dans environ 30% de la population européenne mais les prévalences sont beaucoup plus basses chez les chinois (7 sur 300 sujets étudiés soit seulement 2,3%) et donc l'utilité du génotype composite allèle 2 IL-1A-889 et IL-1B+3954 pour déterminer la susceptibilité chez les patients d'origine ethnique différente est à proscrire (Armitage et al. 2000) (90).

Dans une étude récente néo-zélandaise (91), les auteurs ont identifié un groupe à haut risque d'appartenir au groupe atteint de parodontite sévère composé de sujets avec le génotype IL-1A TT +4845 et IL-1B CC +3954 (OR=12,3).

Les auteurs ont conclu que le génotype IL-1 associé à la parodontite était un facteur de risque contributif mais non essentiel à la progression de la maladie parodontale.

Contrairement à la parodontite chronique, les rapports sur la parodontite agressive indiquent que le génotype associé à la parodontite n'est pas associé à cette maladie.

Hodge et al. (92) ont étudié les polymorphismes IL-1A et IL-1B chez les caucasiens écossais atteints de parodontite agressive et n'ont trouvé aucune association entre les patients et les témoins pour le génotype associé à la parodontite.

Diehl et al. (93) et Parkill et al. (94) ont trouvé que l'allèle 1 plutôt que l'allèle 2 d'IL-1 était significativement corrélé à une parodontite agressive.

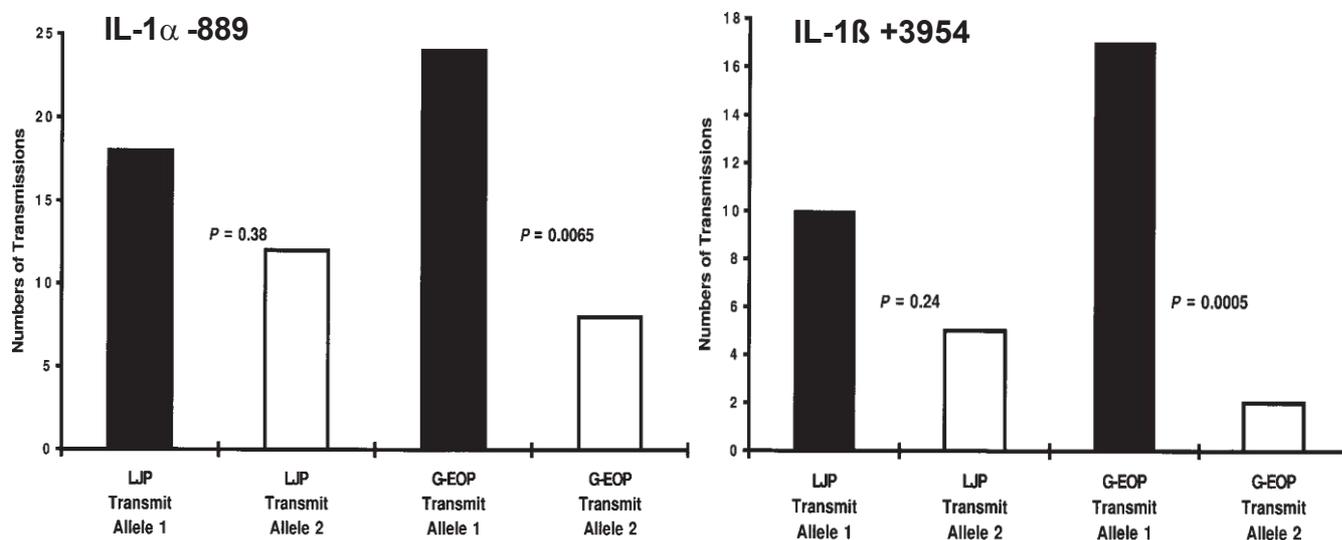


Figure 6.

Les résultats des tests de déséquilibre de transmission montrent que l'allèle 1 d'IL-1A -889 et que l'allèle 1 d'IL-1B +3954 sont transmis significativement plus souvent que l'allèle 2 chez les individus atteints de parodontite agressive.

Quappe et al. (95) ont rapporté que les sujets chiliens qui étaient hétérozygotes pour l'allèle 2 d'IL-1B +3954 ont montré une association significative avec la parodontite agressive (OR=2,86).

Scapali et al. (96) ont indiqué une relation entre le polymorphisme IL-1B +3954 avec la parodontite agressive.

Cependant, il a été conclu que le génotype composite IL-1, avec d'autres gènes candidats, peut contribuer à la pathogenèse de la parodontite chronique mais apparemment pas de la parodontite agressive.

Dans une étude récente, le génotype positif IL-1 est associé à un plus faible nombre de dents chez les non-fumeurs atteints d'une maladie parodontale non traitée. En moyenne, les non-fumeurs génotype positif ont montré $23,2 \pm 4,5$ dents avant le traitement, alors que les non-fumeurs génotype négatifs ont présenté $24,6 \pm 3,1$ dents. Il a été conclu que le génotype composite IL-1 représente un indicateur de risque de perte de dents chez les patients non fumeurs avec une maladie parodontale non traitée (97).

Les polymorphismes rs 17561 et rs 1143639 d'IL-1A et B respectivement ont été de plus en plus reconnus comme des régulateurs importants dans le développement de la parodontite.

Les résultats de la méta-analyse ont montré que l'allèle T d'IL-1A rs 17561 et l'allèle T d'IL-1B rs 1143634 sont positivement associés à la susceptibilité à la parodontite ainsi les porteurs du génotype TC+TT sont beaucoup plus à risque. Pour conclure, les polymorphismes IL-1A rs 17561 et IL-1B rs 1143634 sont associés à un risque accru de maladie parodontale et l'allèle T et les génotypes dans lesquels il se trouve peuvent être des facteurs de risque de parodontite (9).

Une méta-analyse a montré une association significative entre le polymorphisme IL-1B 511 C/T et la parodontite dans une population chinoise (TT vs CC : OR=1,48 ; TT + CT vs CC : OR=1,50 ; T vs C : OR=1,33).

Cette méta-analyse indique que le polymorphisme IL-1B 511 C/T peut être un facteur de susceptibilité génétique pour la parodontite dans la population chinoise et que ce marqueur pourrait être utilisé pour identifier les individus chinois à fort risque de parodontite (98).

Une méta-analyse de quatre populations a confirmé l'association entre le profil génotypique de l'IL-1 et la parodontite modérée à sévère (OR = 1,95).

Des associations significatives ont été identifiées dans l'étude chez les Caucasiens et les Afro-Américains, entre les adultes atteints de parodontite modérée et sévère et les variations fonctionnelles du gène IL-1B (OR = 1,87).

L'association entre la maladie et ce modèle de génotype composite IL-1B a été validé dans deux études supplémentaires composées d'Hispaniques (OR = 1,95) ou d'Asiatiques (OR = 3,27).

Notre analyse a également démontré que les variations du gène IL-1B s'ajoutaient aux facteurs de risque conventionnels dans la prédiction de la parodontite chronique. Cette étude a donc validé l'influence des facteurs génétiques de l'IL-1 sur la gravité de la parodontite chronique dans quatre ethnies différentes (99).

Periodontitis as a Multifactorial Disease

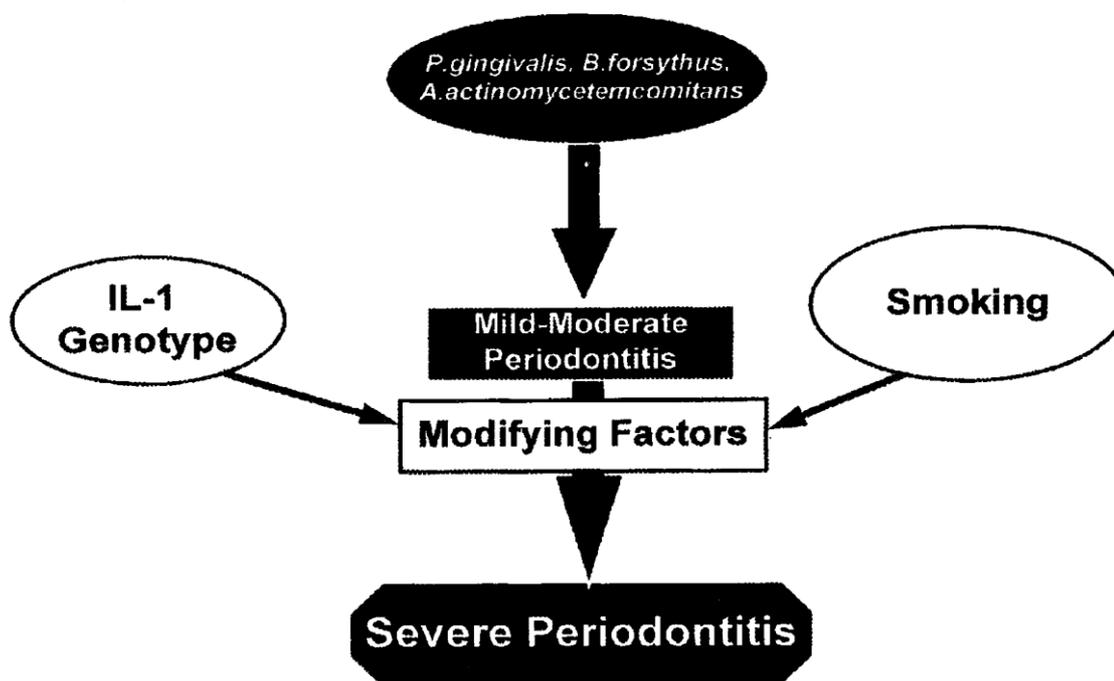


Figure 7.

Concept actuel de l'association du polymorphisme IL-1 avec la parodontite sévère. La maladie parodontale est initiée par des bactéries spécifiques, y compris Pg, Bf, et Aa. Certains facteurs génétiques et environnementaux, tels que le génotype composite IL-1 et le tabagisme, ne sont pas des initiateurs de la maladie, mais semblent modifier l'évolution de la maladie après qu'elle ait été initiée.

Pour conclure, le génotype composite IL-1 est un facteur de risque puisqu'il est capable d'amplifier le taux de progression de la maladie au cours du temps.

4.4.2. Les gènes TNF-a

Craandijk et al. (2002) (100), dans leur étude, ont montré que la distribution des génotypes et des fréquences alléliques pour les polymorphismes du TNF-a ne sont pas différentes entre les patients et les contrôles. Les polymorphismes génétiques du gène TNF-a aux positions -376, -308, -238 et +489 n'ont pas pu être identifiés comme des facteurs de susceptibilité ou de gravité dans la parodontite quelque soit le statut tabagique des patients. Ainsi, ils n'ont pas constaté d'association statistiquement significative entre le polymorphisme TNF-a et la parodontite.

Cependant, une méta-analyse récente montre que le polymorphisme TNF- α -308 G/A pourrait être associé à la susceptibilité à la parodontite agressive en particulier chez les asiatiques et les caucasiens mais pas chez les brésiliens et les chiliens. Elle a montré un risque significativement augmenté dans A vs G (OR=1,23), AA vs GG (OR=2,07) et AA vs AG+GG (OR=2,09). Aussi, les résultats ont montré que l'association entre le polymorphisme TNF- α -308 G/A et la sensibilité à la parodontite agressive n'a pas été affectée par le statut tabagique (10).

4.4.3. Les gènes IL-4

Un haplotype des polymorphismes de l'IL4 (porteurs d'allèles R dans -590 / -33/ 70 bp VNTR SNP) a été associé à la parodontite chronique (17,0% des cas vs 11,0% des contrôles; OR=1,85); cependant, ce résultat doit être répliqué (101). Mais, pour l'instant, il n'y a pas suffisamment de preuve d'une association entre les génotypes d'IL-4 et la parodontite chronique.

Une étude suggère que le polymorphisme IL-4 -590 C/T et l'intron 3VNTR affectent non seulement la production de cette cytokine mais également la production d'autres cytokines. Ainsi le polymorphisme IL-4 affecte la production d'IL-4 mais également la production d'autres cytokines telles que IL-10, IL-1b, IL-6 et TNF- α qui à leurs tours peuvent affecter la maladie parodontale (102).

Dans une autre étude, il a été montré que le polymorphisme IL-4-33 C/T (CT vs CC ; OR=0,5) était associé à une susceptibilité réduite à la parodontite agressive. Au contraire, le polymorphisme IL-4 551 R/Q était associé à une susceptibilité à la parodontite chronique dans 3 modèles génétiques (R vs Q : OR=1,59 ; QR vs QQ : OR=1,84 ; RR+QR vs QQ : OR=1,82). Cette étude montre que l'allèle R pourrait significativement augmenter la susceptibilité à la parodontite chez les caucasiens et notamment la susceptibilité à la parodontite chronique (11).

Un examen récent a mis en évidence que les personnes avec le génotype TCI/CCI (haplotype S) sont 5 fois plus sensibles aux parodontites chroniques alors que le génotype CTI/TTD (haplotype P) confère une protection contre la parodontite chronique (103).

Une dernière étude dans une population chinoise Han actuelle suggère que le polymorphisme rs 2243248 et les haplotypes CGT et CTT d'IL-4 peuvent être associés à une susceptibilité à la parodontite chronique dans cette population (12).

Mais, pour l'instant, il n'y a pas suffisamment de preuve d'une association entre les génotypes d'IL-4 et la parodontite chronique.

4.4.4. Les gènes IL-6

Les polymorphismes d'IL-6 affectent les niveaux sériques d'IL-6 circulant. Les porteurs de l'allèle N ont augmenté le niveau plasmatique d'IL-6, l'activité transcriptionnelle d'IL-6 est plus élevée et les réponses inductibles à l'IL-6 sont plus grandes par rapport aux individus R/R (104).

Nibali et al. (105) ont trouvé une association modérée pour l'allèle -1363 T et pour les génotypes -174 GG et -1363 GG avec le diagnostic de parodontite (OR=1,6 et OR=1,8 respectivement). Les haplotypes contenant les polymorphismes -174 G/C, 1363 G/T et 1480 G/C étaient associés au diagnostic de parodontite. Ainsi, les polymorphismes et les haplotypes d'IL-6 sont modérément associés à la parodontite agissant éventuellement en influençant les niveaux tissulaires d'IL-6.

Dans une étude récente, le polymorphisme IL-6 -1363 G/T est significativement associé à une susceptibilité à la parodontite chronique alors que le polymorphisme IL-6R +48892 A/C est un facteur protecteur contre la parodontite chronique. Ainsi, ces polymorphismes contribuent à la susceptibilité à la parodontite chronique dans une population chinoise Han. La fréquence du génotype GG d'IL-6 -1363 G/T était significativement augmenté dans les cas de parodontite chronique (OR=2,825) alors que le génotype CC d'IL-6R +48892 A/C a été montré comme protecteur contre la parodontite chronique (OR=0,318) (13).

4.4.5. Les gènes IL-8

Dans une étude, il a été montré que le polymorphisme IL-8 rs 4073 était associé à une maladie parodontale généralisée chez des sujets brésiliens non fumeurs. Les résultats ont montré une augmentation de la fréquence de l'allèle A dans le groupe malade (36% dans le groupe témoin vs 48% dans le groupe atteint de parodontite). Tous les résultats suggèrent une association de l'allèle A avec une maladie parodontale par l'augmentation des niveaux d'IL-8 (15).

Chen et al. (2015) et *Yang et al.* (2016) ont montré que les polymorphismes rs 4073 (-251 A/T) et rs 2227532 (-845 T/C) montrent des résultats positifs d'association avec la parodontite. Les deux polymorphismes IL-8 -251 A/T et -845 T/C peuvent être impliqués dans le développement de la parodontite dans une population mixte brésilienne, alors que l'allèle -251 T semblait être un facteur de risque pour la parodontite chez les Asiatiques. Aussi, il a été montré que le polymorphisme IL-8 1633 T/C et rs 112658 étaient associés à un risque accru de parodontite (106 ; 107).

4.4.6. Les gènes IL-10

L'allèle A d'IL-10 -1082 seul, l'haplotype ATA et l'allèle A d'IL-10 -592 diminuent la production d'IL-10 et ont donc un répercussion sur la maladie parodontale. Cependant, seul le polymorphisme -592 s'est révélé être réellement associé à la parodontite chronique (108).

Dans une méta-analyse récente, les auteurs ont trouvé une association statistiquement significative entre les polymorphismes IL-10 -819 C/T et IL-10 -592 C/A chez les Caucasiens. Les allèle IL-10 -819 T et -592 A peuvent conférer une augmentation relative du risque de parodontite chronique chez les Caucasiens (109).

4.4.7. Les gènes IL-12

Dans une étude, le génotype CC de l'IL-12B (+16974) était lié à la parodontite chronique alors que l'hétérozygotie AC de l'IL-12B était significativement plus faible dans la parodontite chronique que chez les témoins sains. Ainsi, il a été démontré que les variantes génétiques de l'IL-12B à la position +16974 sont associées à une prédisposition à la parodontite chronique (110).

4.4.8. Les gènes TGF-b

Dans une étude qui évalue 3 polymorphismes de TGF-b (+915 G/C ; Thr263Ile et -713/8delC), les résultats suggèrent que l'allèle polymorphe TGF-b1 pourrait être associé à une parodontite chronique dans la population turque.

Il y avait une différence significative dans la distribution du génotype +915C entre le groupe atteint de parodontite chronique et le groupe témoin mais aucune différence significative en ce qui concerne la parodontite agressive généralisée. L'étude montre des différences significatives entre les scores de perte d'attache clinique et de profondeur de poche entre les patients génotype +915C positif et négatif. Pour ce qui est de la distribution des génotypes Thr263Ile et -713/8delC, elle n'était pas différente entre les groupes d'étude (18).

5. Le test PST (Periodontal Susceptibility Test)

5.1. Un essai de susceptibilité génétique disponible dans le commerce

Le test de susceptibilité génétique pour la parodontite sévère est devenu commercialement disponible après la publication d'une étude de *Kornman et al.* (82).

Le test de susceptibilité génétique disponible dans le commerce est fondé sur la découverte que les patients non fumeurs atteints de parodontite chronique sévère avaient une proportion significativement plus élevée d'individus qui étaient génotype positif par rapport à la population témoin.

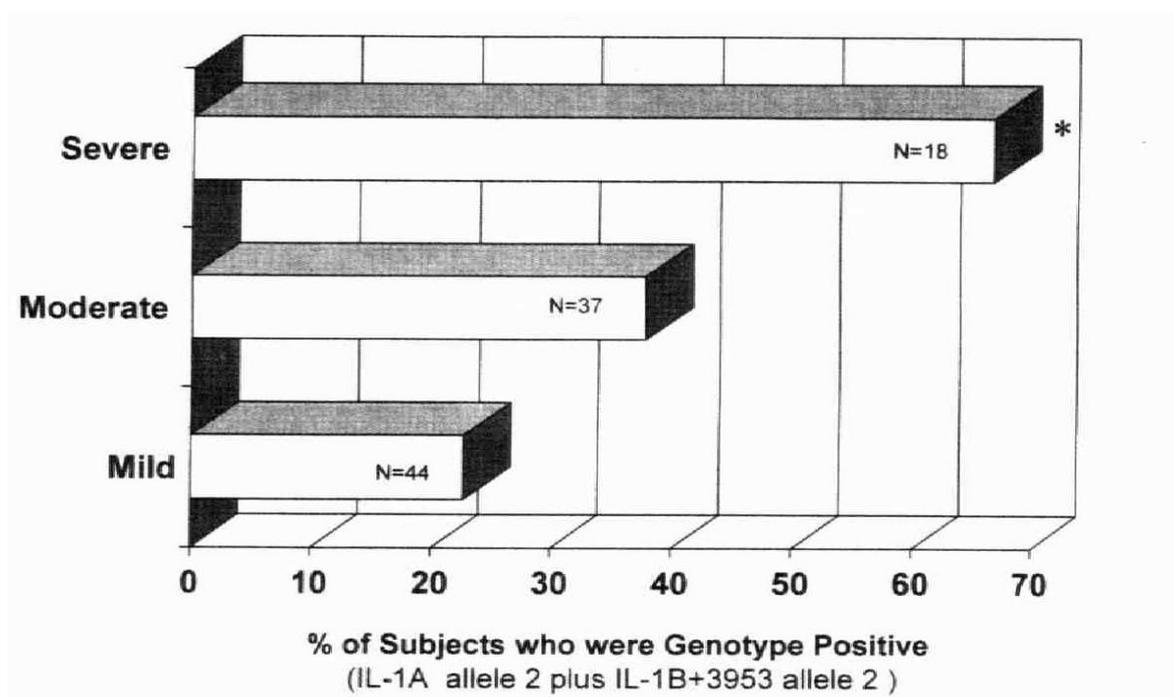


Figure 8.

La présence du génotype composite chez les non fumeurs dans différents groupes de maladie parodontale

* Severe vs Moderate ; OR=6,8

Compte tenu de la possible utilité de ce génotype composite comme test de dépistage pour la maladie parodontale, il est instructif d'estimer la sensibilité, la spécificité ainsi que les taux de faux positifs et négatifs.

	Non fumeurs (N=62)	Non fumeurs 40-60 ans (N=41)
Odds ratio	6,8	18,9
Sensibilité	74,19%	82,93%
Spécificité	66,67%	77,78%
Faux positifs	45,45%	41,67%
Faux négatifs	15,00%	6,90%

Figure 9.

Sensibilité et spécificité du modèle génotypique positif adapté par *Kornman et al.* Lorsque le sujet non fumeur est atteint de parodontite, il a 74,19% ou 82,93% de chance que le test soit positif (sensibilité).

Lorsque le sujet non fumeur n'est pas atteint de parodontite, il a 66,67% ou 77,78% de chance que le test soit négatif (spécificité).

Il y a 45,45% ou 41,67% de chance que le test soit positif alors que le sujet non fumeur n'est pas atteint de parodontite (faux positif).

Il y a 15,00% ou 6,90% de chance que le test soit négatif alors que le sujet non fumeur est atteint de parodontite (faux négatif).

Ils ont signalé que les patients qui étaient non fumeurs et positifs pour l'allèle 2 aux loci IL-1A-889 et IL-1B+3954 (génotype positif) avaient une chance 6,8 fois plus grande d'avoir une parodontite sévère que les patients qui ne possèdent pas ces allèles (génotype négatif).

Actuellement, le test a été modifié pour évaluer la présence d'au moins une copie de l'allèle 2 au locus IL-1A +4845 et au moins une copie de l'allèle 2 au locus IL-1B +3954.

Chez les patients fumeurs, les résultats des tests génétiques n'étaient pas concluant parce que fumer est un facteur de risque qui se confond au facteur d'évaluation.

On ne sait pas exactement si fumer empêche d'utiliser le test de susceptibilité génétique pour évaluer la corrélation entre le génotype et le futur état parodontal.

En outre, si un patient avait un allèle 2 unique à l'un des loci évalués, aucune relation n'a été trouvée entre les résultats des tests génétiques et la parodontite sévère.

Aussi, *Kornman et al.* n'ont pas trouvé de corrélation entre les résultats des tests génétiques et les formes de parodontites légères à modérées.

Par conséquent, le test est spécifique à une relation entre le génotype et une parodontite sévère chez les non fumeurs.

Un principe fondamental du test de susceptibilité génétique est la présence de l'allèle 2 du gène IL-1B qui entraîne une production accrue d'IL-1b et donc un risque élevé de développer une maladie parodontale.

Cette hypothèse est basée sur le travail in vitro de *Pociot et al.* (111) qui ont soumis les monocytes humains de patients diabétiques avec des Lipopolysaccharides (LPS) *E. Coli* pour déterminer la quantité d'IL-1b produite.

Ils ont signalé que les monocytes homozygotes pour l'allèle 1 du gène IL-1B +3954 produisent 5,2 ng/ml d'IL-1b. Cependant, les monocytes avec un allèle 1 et un allèle 2 produisent 12 ng/ml d'IL-1b. Et si les 2 copies de l'allèle 2 étaient présents au locus IL-1B +3954, la production d'IL-1b était de 19 ng/ml.

Kornman et al. ont interprété ces données pour indiquer que les patients présentant l'allèle 2 au locus IL-1B +3954 pourraient produire une plus grande quantité d'IL-1b que les patients avec l'allèle 1 et que ceci pourrait entraîner une destruction parodontale.

Le test de susceptibilité génétique est très spécifique pour déterminer la probabilité accrue de développer une parodontite chronique sévère chez les non fumeurs en utilisant des critères spécifiques pour déterminer une maladie grave.

Dans une étude récente d'*Agrawa et al.* dans une ethnie Maharastienne indienne, la distribution du génotype homozygote pour l'allèle 1 d'IL-1 était de 3% dans le groupe des parodontites sévères alors que la distribution du génotype allèle 2 d'IL-1 était de 30%. Ainsi, une différence très significative a été observée entre les sujets positifs et négatifs pour le génotype composite et les résultats de la présente étude ont renforcé l'association du génotype composite IL-1 en tant que facteur de risque de parodontite chronique sévère. La positivité pour le génotype composite s'est avérée être significativement associée à une parodontite chronique sévère (OR=12,42) (112).

Pour conclure, le test PST permet d'identifier le génotype positif IL-1 qui est associé à la sévérité de la parodontite chronique chez les non fumeurs d'origine caucasienne.

Les résultats obtenus avec des tests disponibles dans le commerce doivent être interprétés avec prudence. Il convient de souligner que l'évaluation de la prédisposition génétique à la maladie parodontale ne représente qu'une composante de l'analyse du risque. Actuellement, les avantages de ce test sont d'encourager la compliance du patient à des thérapies régulières de maintenance parodontale et la cessation tabagique chez les patients à haut risque. Un résultat positif pourrait révéler la nécessité d'avoir des thérapies parodontales efficaces, une hygiène bucco-dentaire intensive et des rappels fréquents (8).

5.2. La prévalence du génotype positif dans différents groupes ethniques

La fréquence des polymorphismes génétiques varie souvent selon les différents groupes ethniques.

Il est nécessaire de déterminer l'apparition d'allèles spécifiques dans les catégories ethniques pour déterminer si les informations d'un groupe peuvent être extrapolées à un autre.

5.2.1. Les caucasiens

Kornman et al. ont rapporté que 29,1% des caucasiens européens du Nord étaient génotype positif et que 34% des non fumeurs étaient génotype positif (82).

D'autres ont constaté que 28-38% des populations caucasiennes des études chez les fumeurs et non fumeurs étaient génotype positif (113).

5.2.2. Les afro-américains

Walker et al. (114) ont indiqué que 14% des individus non malades et 8% des patients atteints de parodontite agressive localisée étaient génotype positif. Ils ont également montré que le polymorphisme IL-1B +3954 avait été retrouvé chez 99% des individus en bonne santé et 100% des patients atteints de parodontite agressive. Compte tenu de la fréquence élevée de l'allèle 1 d'IL-1B dans la population afro-américaine, il semblerait que la connaissance du polymorphisme

allèle 2 d'IL-1B +3954 fournisse peu d'informations diagnostiques ou prédictives pour la parodontite agressive localisée.

De plus, *Diehl et al.* (93) ont noté que l'allèle 1 plutôt que l'allèle 2 était transmis plus souvent parmi les patients atteints de parodontite agressive généralisée. Les résultats de ces auteurs indiquent que la prévalence d'individus génotype positif varie entre les caucasiens et les afro-américains.

Par conséquent, les niveaux de risque calculés à l'aide du génotype positif chez les caucasiens ne devraient pas être extrapolés aux afro-américains.

5.2.3. Les chinois

Armitage et al. (90) ont rapporté que l'allèle 2 aux loci IL-1A +4845 et IL-1 +3954 ont été trouvés chez seulement 7 des 300 chinois étudiés mais que tous ces patients avaient une parodontite chronique.

La conclusion selon laquelle seulement 2,3% des chinois étaient génotype positif contrastait fortement avec le taux de prévalence de 30% observé chez les caucasiens.

Les chercheurs ont conclu qu'il n'était pas possible de caractériser la relation entre la sensibilité à la parodontite et le génotype car trop peu de sujets étaient génotype positif. De plus, la faible prévalence de l'allèle 2 aux loci IL-1A +4845 et IL-1B +3954 soulève des questions quant à l'utilisation de ces deux polymorphismes génétiques pour tester la sensibilité à la parodontite chronique dans une population chinoise.

5.2.4. Les hispaniques

Caffesse et al. (115 ; 116) ont déterminé la prévalence des sujets génotype positif dans 2 études.

Dans une enquête portant sur l'impact du statut génotypique sur le recouvrement radiculaire, on a noté que 23% des patients présentaient un génotype positif. L'autre étude a évalué l'effet du génotype IL-1 sur les paramètres cliniques durant la maintenance parodontale et il a été montré que 28% des patients étaient génotype positif.

Cependant, aucune association significative n'a été trouvée entre le statut génotypique et les paramètres cliniques ou le recouvrement radiculaire.

Une enquête menée par *Arregui et al.* (117) a déterminé que 43% des patients hispaniques atteints de parodontite étaient génotype positif.

5.2.5. Conclusion

La dissemblance dans la prévalence des génotypes dans différents groupes ethniques empêche d'extrapoler les données d'un groupe à l'autre.

5.3. Corrélation entre génotype positif et conditions cliniques

5.3.1. Le saignement au sondage

Dans une étude de *Lang et al.* (118), les auteurs ont constaté significativement plus de saignement chez les non fumeurs génotype positif. L'analyse du sous-ensemble de 139 patients non fumeurs a indiqué que les patients génotype positif avaient une augmentation du pourcentage (x2) de saignement au sondage sur une période de maintenance de 4 rendez-vous.

	%BOP amélioré	%BOP stable	%BOP détérioré
Génotype positif	24%	45%	31%
Génotype négatif	37%	48%	15%

Figure 10.

Distribution des sujets montrant des changements dans le % de saignement au sondage pendant une période d'observation qui comprend 4 visites de maintenance.

Goodson et al. (119) ont également noté un saignement élevé au sondage chez les patients génotype positif dans une enquête sur la gingivite.

De Sanctis et Zuchelli (120) ont constaté qu'après le traitement parodontal, il n'y avait pas de différence quant au nombre de sites saignants au sondage quand ils comparaient des individus génotype positif et négatif 4 ans après la chirurgie régénérative (6,6 vs 6,8 sites).

Aussi, plusieurs autres enquêteurs ont trouvé que parmi les patients traités et non traités, il n'y avait pas de corrélation entre les résultats du test de susceptibilité génétique et la quantité de saignement au sondage (113).

Ainsi, nous concluons que la relation entre le génotype composite IL-1 et le saignement au sondage est ambiguë et que les études n'ont pas permis de conclure que les personnes génotype positif sont prédisposées à développer une augmentation de saignement au sondage.

5.3.2. La perte d'attache clinique et osseuse

Kornman et al. (82) ont déterminé que les non fumeurs génotype positif étaient 6,8 fois plus susceptibles de manifester une parodontite sévère que les patients génotype négatif et que 67% des non fumeurs qui manifestaient une parodontite sévère étaient génotype positif.

Mc Devitt et al. (89) ont également signalé que les patients génotype positif étaient 3,75 fois plus susceptibles d'avoir une parodontite modérée à avancée que les patients génotype négatif.

Lorsque *Mark et al.* (121) ont comparé les sujets génotype positif et négatif présentant des signes de parodontite légère à modérée par rapport aux paramètres cliniques couramment utilisés, ils ont constaté qu'il n'y avait pas de différences dans les caractéristiques cliniques fondées sur le statut génotypique.

Groupe de patients	Profondeur de poche	Niveau d'attache
Génotype positif	2,98 +/- 0,64	2,70 +/- 1,09
Génotype négatif	2,84 +/- 0,49	2,22 +/- 0,65

Figure 11.

Paramètres cliniques des sujets génotype + et génotype - atteints de parodontite

5.3.3. La perte de dents

Mc Guire et Nunn (122) ont signalé que les patients génotype positif avaient 2,7 fois plus de chance de perdre des dents à la suite de problèmes parodontaux. L'effet combiné d'être génotype positif et un gros fumeur a augmenté les chances de perte de dents à 7,7 par rapport à un non fumeur génotype négatif. Les données indiquaient que les patients génotype négatif, non fumeurs génotype positif et fumeurs génotype positif avaient respectivement 0,97, 0,96 et 0,91 chance de conserver leurs dents.

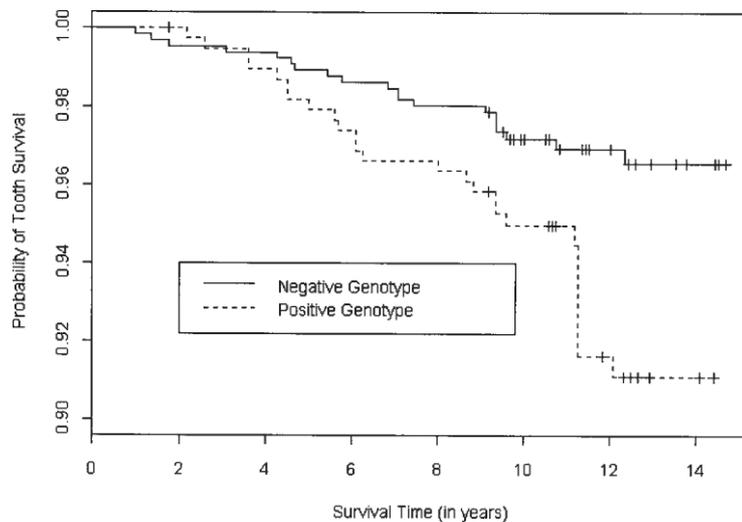


Figure 12.

Tracé de survie dentaire pour les sujets génotype + vs -

D'autres chercheurs comme *Caffesse et al.* n'ont pas trouvé d'augmentation de l'incidence de la perte de dents parmi les sujets génotype positif (116).

Ainsi, les données contradictoires nous empêchent de déduire à partir des génotypes quels patients sont prédisposés à la perte de dents à la suite d'une parodontite.

5.3.4. Le maintien de l'attache clinique après la thérapie

Une étude a été réalisée par *De Sanctis et Zucchelli* (120). Au départ, il n'y avait pas de différence, mais après 4 ans, les patients présentant un génotype positif ont présenté une perte d'attachement clinique importante (2,3 vs 1mm) et une profondeur de sondage accrue (2,2 vs 0,9mm).

Génotype	N	Perte d'attache clinique	Profondeur de poche
Négatif	26	1,0 +/- 1,1	0,9 +/- 1,1
Positif	14	2,3 +/- 1,1	2,2 +/- 1,1

Figure 13.

Comparaison des changements des paramètres cliniques entre les patients génotype + et - (4ans vs 1an de suivi ; en mm)

Ces données indiquent que les individus génotype positif ont perdu environ 45,1% d'attache clinique alors que les individus génotype négatif ont perdu 18,9% d'attache clinique. De plus, les individus génotype positif étaient 10 fois plus susceptibles de perdre plus de 2 mm d'attache clinique que les patients génotype négatif. Ces résultats ont été interprétés comme indiquant que l'expression du génotype affectait la stabilité à long terme des résultats thérapeutiques.

Cependant, dans une étude de *Ehmke et al.* (123), 2 ans après traitement parodontal initial, aucune différence dans les taux de survie des dents n'a été trouvée entre les patients qui ont été testés positifs (53% des dents) et les patients qui ont été testés négatifs (56% des dents) pour le génotype composite IL-1. Les résultats ont indiqué que le génotype composite IL-1 peut avoir une valeur limitée pour le pronostic de la progression de la maladie parodontale après une thérapie parodontale non chirurgicale.

Par conséquent, nous ne pouvons pas conclure que les patients génotype positif soient plus susceptibles de développer une perte d'attache après le traitement parodontal.

5.3.5. La perte d'implants

Wilson et Nunn (124) ont conclu qu'il n'y avait pas de risque accru d'échec de l'implant qui pourrait être attribué à la présence du génotype positif IL-1. Cependant, les fumeurs avaient 2,5 fois plus de risque de perdre un implant que les non fumeurs.

Siervo et al. (125) ont appuyé ces résultats en démontrant que la survie à long terme des implants n'était pas liée à l'état génotypique.

Ainsi, les données ne soutiennent pas le fait que les personnes génotype positif soient plus à risque de perdre des implants.

5.3.6. Le niveau d'IL-1b

La base biologique de la commercialisation du test de susceptibilité génétique est que le niveau d'IL-1b est lié au polymorphisme détecté par le test, en particulier, l'allèle 2 IL-1B +3954 qui est associé à une production accrue d'IL-1b à partir d'une stimulation bactérienne lipopolysaccharidique.

De nombreuses études ont indiqué que les personnes atteintes de parodontite manifestent des niveaux accrus de cytokines dans le fluide crévulaire gingival et les tissus parodontaux. Par conséquent, la relation entre le statut génotypique et la production d'IL-1b pourrait donner un aperçu de la façon dont l'état du génotype affecte la santé parodontale.

Dans une étude de *Shirodaria et al.*, le transport de l'allèle 2 dans le locus -889 a abouti à une augmentation 4 fois supérieure des niveaux d'IL-1a chez les patients non fumeurs atteints de parodontite chronique. La concentration d'IL-1a était 10 fois supérieure dans le fluide crévulaire gingival des patients malades comparée à celle des individus sains (126).

Pociot et al. (111) ont déterminé que lorsque les monocytes ont été soumis à une endotoxine in vitro, les individus possédant l'allèle 2 IL-1B +3954 ont produit une plus grande quantité d'IL-1b que les patients sans cet allèle.

Engbertson et al. (127) ont constaté que dans les sites peu profonds (<4 mm), la concentration d'IL-1b dans le fluide crévulaire gingival était 2,5 fois plus élevée pour les patients génotype positif avant le traitement et 2,2 fois plus élevée après le traitement, tandis que les différences étaient moins apparentes dans les sites plus profonds (>4 mm). Après le traitement, une réduction de la concentration d'IL-1b dans le fluide crévulaire gingival a été observée pour les patients génotype négatif mais pas pour les patients génotype positif. Bien que statistiquement non significative, une tendance a été observée dans les taux tissulaires moyens d'IL-1b qui étaient 3,6 fois plus élevés chez les patients génotype positif que chez les patients génotype négatif.

Pour conclure, ces données suggèrent que les patients génotype positif peuvent présenter des différences phénotypiques avec des niveaux élevés d'IL-1b dans le fluide crévulaire gingival.

Mark et al. (120) ont démontré que les monocytes de patients génotype positif et négatif ne présentent pas de différences significatives dans la production d'IL-1b en réponse à la stimulation lipopolysaccharidique.

Gore et al. (84) ont constaté que dans un groupe de fumeurs et de non fumeurs atteints d'une maladie parodontale avancée qui avaient l'allèle 2 IL-1B +3954, les polymorphonucléaires neutrophiles du sang périphérique produisaient des taux accrus d'IL-1b par rapport aux patients dépourvus de cet allèle.

Santtila et al. (128) ont rapporté que l'allèle 2 du polymorphisme génétique IL-1B +3954 était associé à une diminution de la production d'IL-1b.

En conclusion, il n'est pas possible de prédire les niveaux d'IL-1b en se basant sur le statut génotypique IL-1. De plus, une grande variation parmi les patients par rapport aux taux d'IL-1b suggère que d'autres loci génétiques pourraient être impliqués.

5.3.7. La charge bactérienne

Plusieurs études ont indiqué que les patients génotype positif présentaient des taux de bactéries plus élevés que les individus génotype négatif.

Etienne et al. (129) ont rapporté que les patients génotype positif présentaient une numération bactérienne significativement plus élevée que les individus génotype négatif pour les bactéries suivantes : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Prevotella intermedia* (Pi), *Bacteroides forsythus* (Bf), *Peptostreptococcus micros* (Pm) et *Fusobacterium nucleatum* (Fn).

Dans une étude de *Socransky et al.* (130), les données suggèrent que les sujets génotype positif ont fréquemment des niveaux plus élevés d'espèces appartenant aux complexes " rouge " et " orange " connus pour être fortement associés à des mesures d'inflammation parodontale.

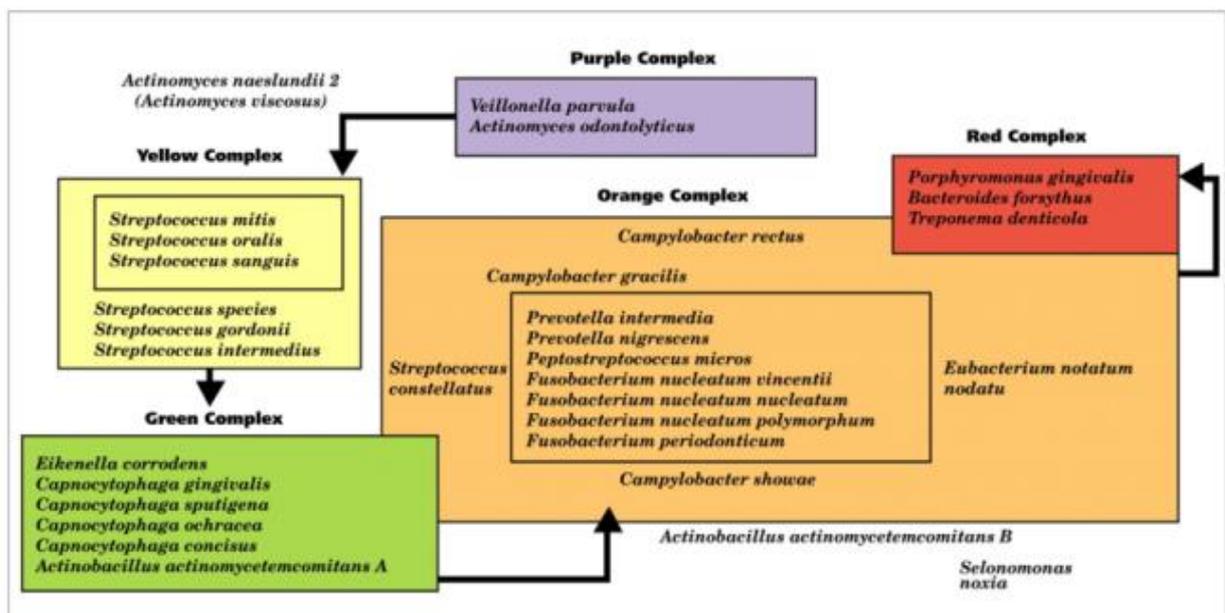


Figure 14.
Complexes bactériens de Socransky

5.3.8. L'intervalle de maintenance idéal

Les chercheurs ont fréquemment mentionné que si les personnes pouvaient être diagnostiquées comme étant susceptibles de parodontite, cette information pourrait être utilisée pour modifier les plans de traitement.

Caffesse et al. (116) ont noté que les individus génotype négatif étaient observés tous les 4 à 6 mois alors que les patients génotype positif étaient observés tous les 2 à 4 mois. En outre, les patients génotype positif avaient subi des interventions chirurgicales supplémentaires.

Il a été conclu que les patients génotype positif ont besoin de visites de maintenance plus fréquentes et de traitements supplémentaires pour maintenir la santé parodontale.

5.3.9. Les décisions de traitement

Papanou et al. (86) ont rapporté récemment dans une étude que chez les patients en bonne santé et chez les patients atteints de parodontite, le pourcentage de patients génotype positif était respectivement de 41,7% et de 45,2%.

Ces résultats expriment des doutes sur la capacité du génotypage à dépister la susceptibilité parodontale. Ainsi, la détection d'un génotype positif n'est pas suffisante pour initier le traitement et la découverte d'un génotype négatif est insuffisante pour conclure que le patient ne développera pas de parodontite sévère.

6. Evaluation du risque parodontal

6.1. Définition

Le risque se définit comme la probabilité qu'un patient développe la maladie dans le futur ou présente une modification de son état de santé à différents intervalles de temps.

L'American Association of Periodontology définit l'évaluation du risque comme le processus par lequel des mesures parodontales qualitatives et quantitatives permettent de définir la probabilité d'apparition d'événements indésirables résultant de l'exposition à des risques sanitaires spécifiques ou consécutifs à l'absence d'événements sanitaires bénéfiques.

L'identification des sujets à risque parodontal est donc une des clés de la réussite thérapeutique à long terme.

L'objectif étant de prévoir la durée, le déroulement et l'issue de la maladie (1).

6.2. Les différents types de pronostic

Le pronostic peut être fonction :

- de son terme : court, moyen, long ;
- de son étendue : individuel ou global ;
- de sa sévérité : bon, moyen, réservé, très réservé, mauvais ;
- du traitement : avec ou sans traitement (1).

6.3. Les critères d'évaluation

- **Le patient**

- Contrôle de plaque
- Observance
- Age
- Consommation de tabac
- Diabète

- **La dent**

- Position de la dent au niveau de l'arcade
- Mobilité dentaire
- Restaurations iatrogènes
- Vitalité pulpaire
- Parafonctions

- **Le parodonte**

- Poches résiduelles et pertes d'attache
- Saignements et suppurations
- Pertes osseuses
- Lésions inter-radiculaires (1)

6.4. Le calcul du risque parodontal (PRA = Periodontal Risk Assessment)

Les facteurs pronostiques individuellement ont peu de puissance pour prédire la mortalité dentaire, c'est la combinaison des paramètres qui fournit le plus d'informations.

Le génotype composite IL-1 ne constitue pas un outil diagnostique de la parodontite chronique, il doit plutôt être considéré comme une évaluation des risques.

Si des études supplémentaires confirmaient la capacité du test de susceptibilité génétique à prédire quels patients courent un plus grand risque de développer une parodontite, il peut être approprié pour les cliniciens d'incorporer cette information dans le profil de risque du patient.

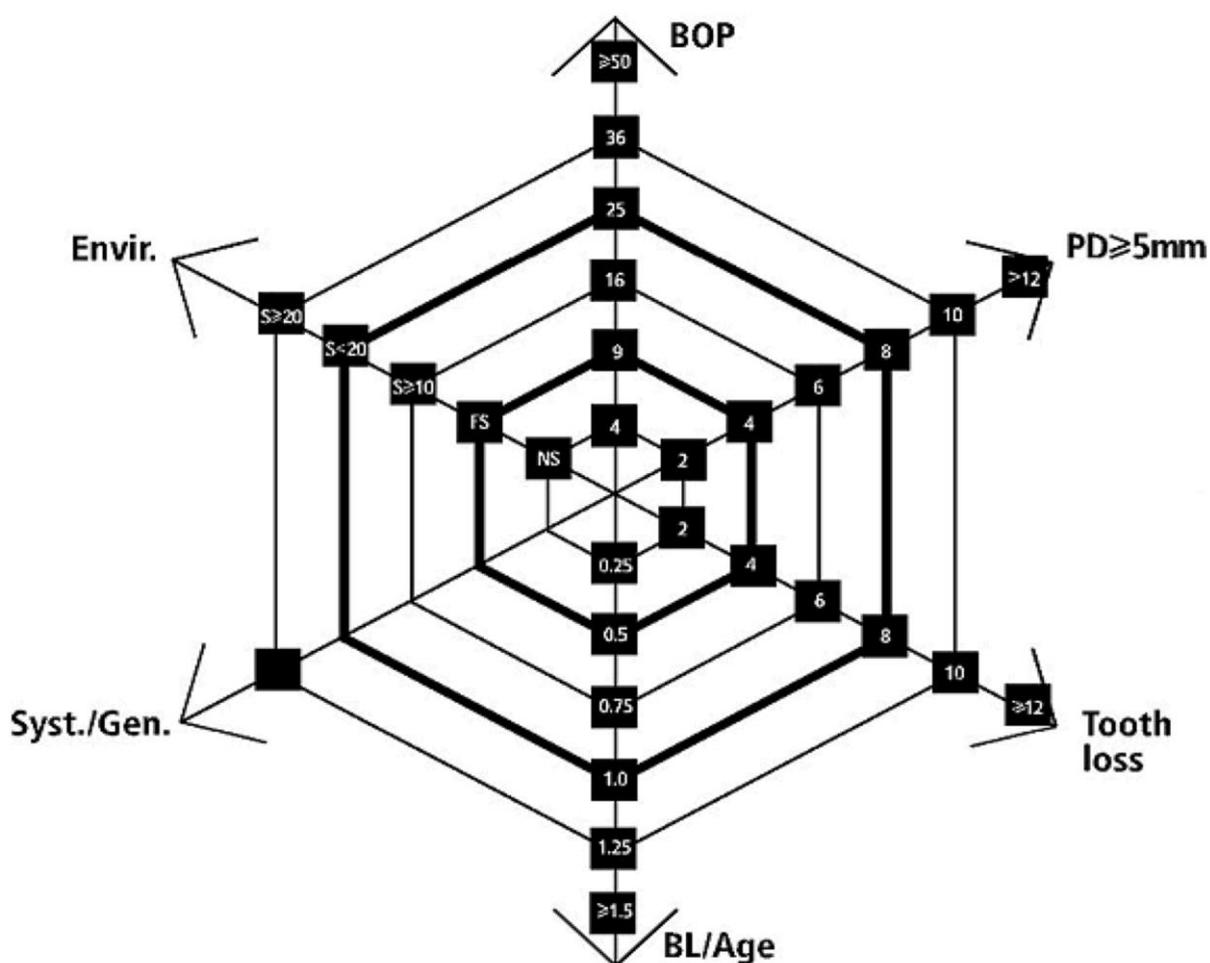
En fin de compte, le test de susceptibilité génétique peut devenir monnaie courante et être incorporé dans le profil de risque des patients pour aider à orienter de nouvelles stratégies de traitement.

Une évaluation du risque parodontal (PRA) utilisant six paramètres pour évaluer le risque de récurrence de parodontite chez le patient a été proposé par *Lang et Tonetti* (2003) (131).

Sur la base des données du patient à la fin de la thérapeutique active, le risque de progression et de récurrence de la maladie parodontale était calculé rétrospectivement en utilisant le modèle multifactoriel Periodontal Risk Assessment (PRA). L'évaluation du risque était une nouvelle fois effectuée à la réévaluation.

En bref, le Periodontal Risk Assessment comprend les éléments suivants :

- 1) le pourcentage de sites avec saignement au sondage (BOP)
- 2) le nombre de sites résiduels avec une profondeur de poche > 5mm
- 3) le nombre de dents perdues sur un total de 28 dents
- 4) le pourcentage de perte de soutien osseux parodontal évalué radiologiquement dans la région postérieure la plus atteinte en fonction de l'âge du patient
- 5) la présence de facteurs systémiques et/ou génétiques tels que le diabète sucré de type 1 ou 2 et le génotype composite IL-1
- 6) les facteurs environnementaux tels que le statut tabagique



Dans le but d'adapter la thérapie de soutien parodontale aux besoins individuels des patients, trois profils de risque ont été définis :

- 1) pour les patients affichant un risque faible, un intervalle de maintenance d'1 an est conseillé
- 2) pour les patients affichant un risque modéré, un intervalle de maintenance de 6 mois est conseillé
- 3) pour les patients affichant un risque élevé, un intervalle de maintenance de 3 à 4 mois est conseillé

Dans une étude prospective de 4 ans, *Persson et al.* (2003) (132) ont examiné la capacité du génotype composite IL-1 à prédire la réponse à une maintenance et un suivi régulier ; après l'achèvement du traitement parodontal définitif, les patients ont été évalués après 4 ans de thérapie parodontale de soutien.

En général, si le statut d'IL-1 était pris en considération, les scores du Periodontal Risk Assessment diminuèrent pour les patients génotype IL-1 négatif, représentant une réduction du risque, alors que les scores ont augmenté pour les patients génotype IL-1 positif, indiquant une augmentation du risque.

Ces résultats suggèrent donc une approche utile pour identifier les patients qui peuvent répondre moins favorablement à une thérapie d'entretien.

D'autre part, les patients génotype positif IL-1 présentant des destructions parodontales indiquent que le Periodontal Risk Assessment n'a pas suffisamment prédit le risque de récurrence ou la stabilité parodontale dans une petite proportion de patients parodontaux traités.

Pour ce qui est du génotype composite IL-1, *Lang et Tonetti* indiquent seulement s'il est positif ou négatif et sa mesure sur l'échelle de risque reste arbitraire.

Il serait intéressant d'ajouter et de séparer certains facteurs d'évaluation de risque tels que les maladies systémiques, le stress et le génotype composite IL-1 afin que l'échelle de risque modifiée mette plus en évidence le risque génétique évalué par le test PST.

Le test PST GenoType IL-1 évalue le risque génétique en 4 types :

Type de risque	Polymorphisme	Risque individuel
A	<ul style="list-style-type: none"> • Production normale d'IL-1 • Production normale du récepteur antagoniste IL-1RN 	Patient présentant une réaction inflammatoire normale
B	<ul style="list-style-type: none"> • Production normale d'IL-1 • Diminution de la production du récepteur antagoniste IL-1RN 	Patient avec une inhibition réduite de la réaction inflammatoire
C	<ul style="list-style-type: none"> • Surproduction d'IL-1 • Production normale du récepteur antagoniste IL-1RN 	Patient présentant une réaction inflammatoire forte
D	<ul style="list-style-type: none"> • Surproduction d'IL-1 • Diminution de la production du récepteur antagoniste IL-1RN 	Patient présentant une réaction inflammatoire extrêmement forte

- Type A : absence génotype composite IL-1 + absence allèle 2 IL-1RN
- Type B : allèle 2 IL-1RN
- Type C : génotype composite IL-1
- Type D : génotype composite IL-1 + allèle 2 IL-1RN

Ainsi, dans l'étude que nous allons réaliser, nous allons distinguer :

- Les sujets PST – qui ont une réponse inflammatoire normale : Type A
- Les sujets PST + qui ont une réponse hyperinflammatoire : Type B, C et D

7. Enquête

7.1. Méthode

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective afin d'étudier un éventuel lien entre le résultat du test PST GenoType IL-1 et :

- Le type de pathologie parodontale (chronique ou agressive)
- Le saignement au sondage
- La profondeur de poche

Nous avons recueilli des données pour un échantillon de 292 patients sélectionnés à partir de leurs dossiers médicaux dans un cabinet libéral de Toulouse spécialisé en parodontologie et en implantologie.

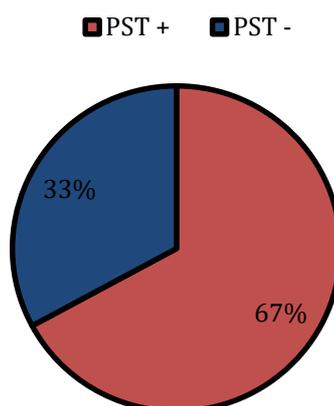
L'enquête présente dans cette thèse vous sera présentée de façon plus poussée dans la thèse de Melle CAZAJUS Cécile.

Le seul critère d'inclusion était la réalisation d'un test PST. Le test génétique utilisé est le GenoType IL-1 commercialisé par Biocentric.

7.2. Données de l'étude

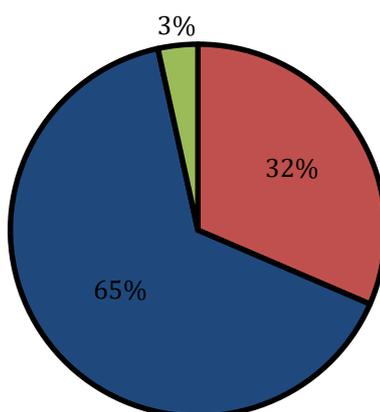
Sur 292 patients inclus dans cette étude :

- 96 patients sont PST – et 196 patients sont PST +. Nous avons donc dans cette étude 33% de patients PST – et 67 % de patients PST +.



- 92 patients sont atteints de parodontite agressive et 190 patients sont atteints de parodontite chronique. Nous avons donc dans cette étude 32 % de patients atteints de parodontite agressive et 65 % de patients atteints de parodontite chronique. Les 10 patients restant soit les 3% restants sont atteints d'autres types de parodontite (type gingivite ou gingivite ulcéro-nécrotique et parodontite ulcéro-nécrotique).

■ Parodontite agressive ■ Parodontite chronique ■ Autres



7.3. Le type de parodontite et le test PST

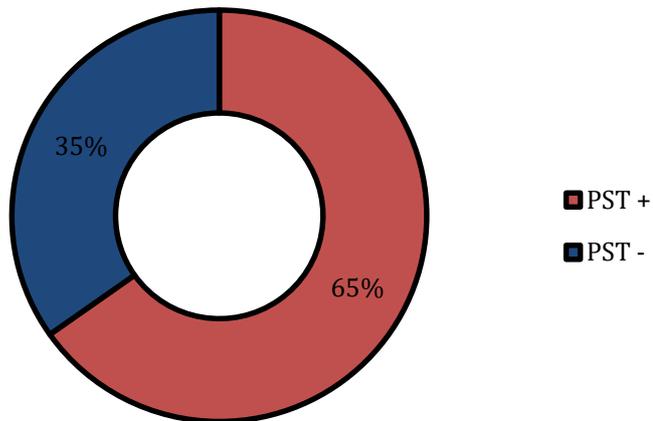
Notre but est d'observer si nous pouvons établir un lien significatif entre le résultat du test PST (+ ou -) et le type de pathologie parodontale diagnostiquée.

Nous avons classé les patients en deux groupes :

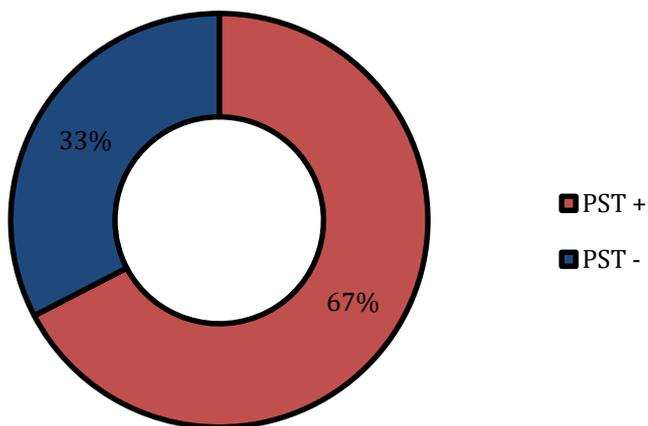
- 190 patients ont été diagnostiqués avec une parodontite chronique
- 92 patients ont été diagnostiqués avec une parodontite agressive

Les 10 autres patients restants présentaient d'autres pathologies (type gingivite ou gingivite ulcéro-nécrotique et parodontite ulcéro-nécrotique) et en raison de leur trop petit nombre, nous avons préféré ne pas les intégrer au test.

parodontite agressive



parodontite chronique



Nous réalisons un test du Khi^2 d'homogénéité avec comme variable, le type de pathologie (parodontite chronique / parodontite agressive) et le résultat positif + ou négatif – du Test PST.

Nous notons les effectifs observés (a) ainsi que les effectifs théoriques (b) qui nous serviront à calculer le Khi^2 .

Pour chaque cas, l'effectif théorique sera égal au produit du total de la colonne divisé par le total général (ex : $(94 \times 92) \div 282 = 30,67$).

Nous allons ensuite calculer le Khi^2 , qui est égal à la somme de la différence des effectifs observés et des effectifs théoriques mise au carré, divisée par les effectifs théoriques.

	PST -	PST +	Total
Parodontite agressive	32 (a) (30,67) (b)	60 (61,33)	92
Parodontite chronique	62 (63,33)	128 (126,66)	190
Total	94	188	282

$$Khi^2 = \sum \left(\frac{(a-b)^2}{b} \right)$$

$$Khi^2 = \frac{(32-30,67)^2}{30,67} + \frac{(60-61,33)^2}{61,33} + \frac{(62-63,33)^2}{63,33} + \frac{(128-126,66)^2}{126,66}$$

$$Khi^2 = 0,129$$

Le Khi^2 est $< 3,84$

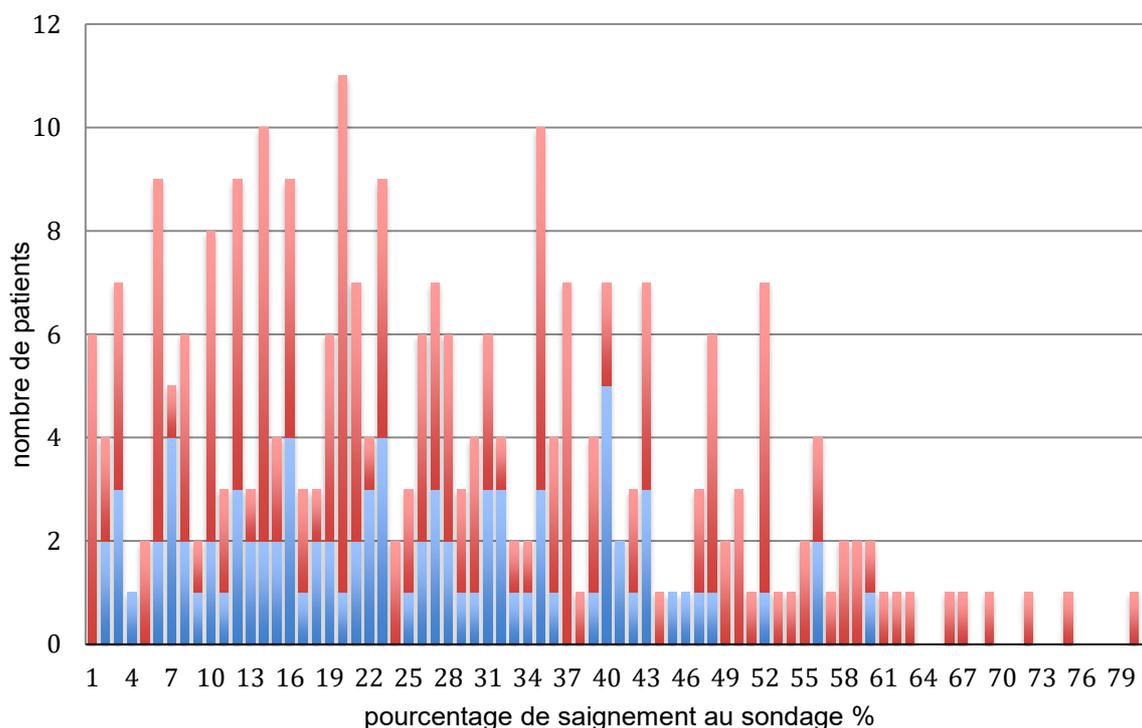
A un risque alpha de 5%, à 1 degré de liberté, la différence entre les distributions n'est pas significative. Nous ne pouvons pas conclure qu'il existe un lien entre le résultat + ou - du test PST et le critère chronique ou agressif d'une parodontite dans notre étude.

7.4. Le saignement au sondage et le test PST

Notre but est d'observer s'il existe un lien significatif entre le résultat du test PST (+ ou -) et le saignement au sondage.

Nous avons classé les patients en deux groupes dans l'échantillon total de notre étude :

- 88 patients présentent un test PST –
- 182 patients présentent un test PST +



Distribution des pourcentages de saignement au sondage entre les patients PST + et PST-

PST + en rouge
PST- en bleu

Il est intéressant de remarquer que ce sont les patients PST + qui ont les pourcentages de saignement les plus élevés dans notre étude.

Nous réalisons un test Z de l'écart réduit avec comme variable le résultat du test PST (+ ou -).

Nous notons les effectifs observés (n_i), les moyennes de saignement au sondage pour les deux groupes (m_i) et les variances des deux groupes (s^2).

	PST -	PST+	Total
n_i	88	182	270
m_i	0,24	0,28	
s^2	0,02	0,03	

$$Z = \frac{|m_1 - m_2|}{sd}$$

$$Sd = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

$$Z = 2,02$$

Le Z est > 1,93

A un risque alpha de 5%, la différence entre les moyennes est significative. On peut conclure qu'il existe un lien entre le résultat du test PST et le saignement au sondage dans l'échantillon total (fumeurs et non fumeurs) de notre étude.

Ainsi, nous avons classé les patients en deux groupes chez les non fumeurs de notre étude :

- 57 patients présentent un test PST-
- 131 patients présentent un test PST+

Nous réalisons de nouveau un test Z de l'écart réduit avec comme variable le résultat du test PST (+ ou -).

Nous notons les effectifs observés (n_i), les moyennes de saignement au sondage pour les deux groupes (m_i) et les variances des deux groupes (s^2).

	PST -	PST+	Total
n_i	57	131	188
m_i	0,24	0,29	
s^2	0,02	0,04	

$$Z = 1,95$$

Le Z est > 1,93

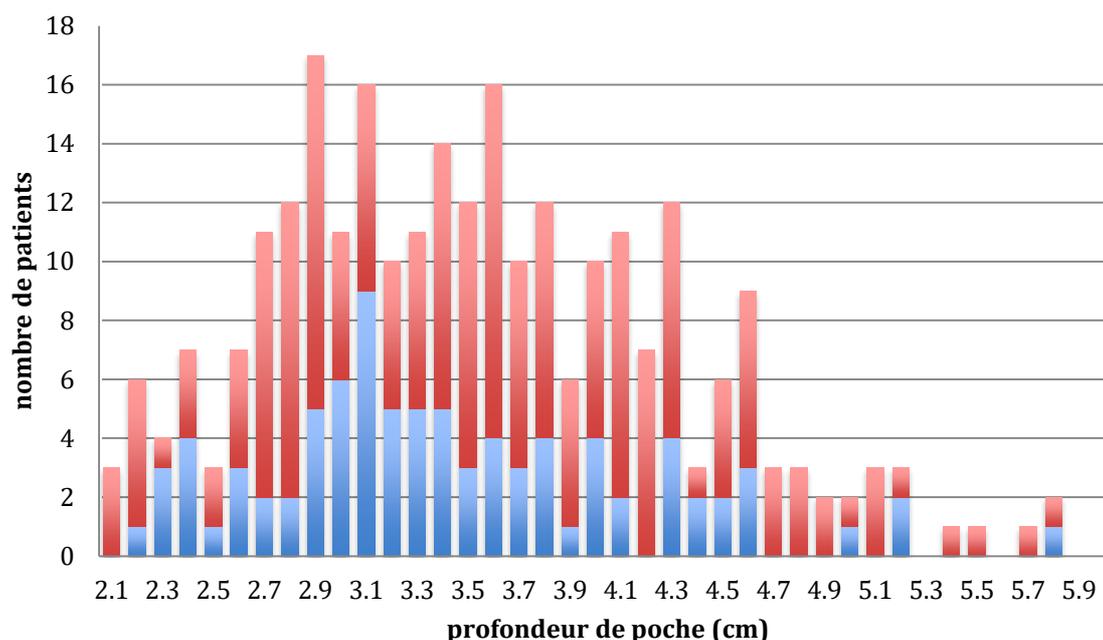
A un risque alpha de 5%, la différence entre les moyennes est significative. On peut conclure qu'il existe un lien entre le résultat du test PST et le saignement au sondage chez les non fumeurs dans notre étude.

7.5. La profondeur de poche et le test PST

Notre but est d'observer s'il existe un lien significatif entre le résultat du test PST (+ ou -) et la profondeur de poche.

Nous avons classé les patients en deux groupes dans l'échantillon total de notre étude :

- 87 patients présentent un test PST -
- 183 patients présentent un test PST +



Distribution des scores de profondeur de poche chez les patients PST + et PST -
 PST + en rouge
 PST - en bleu

Il est intéressant de noter que ce sont les patients PST + qui ont les scores de profondeurs de poche les plus élevés mis à part quelques cas particuliers dans notre étude.

Nous réalisons un test Z de l'écart réduit avec comme variable le résultat du test PST (+ ou -).

Nous notons les effectifs observés (n_i), les moyennes des profondeurs de poche pour les deux groupes (m_i) et les variances des deux groupes (s^2).

	PST -	PST +	Total
n_i	87	183	270
m_i	3,44	3,59	
s^2	0,54	0,63	

$$Z = 1,52$$

Le Z est < 1,93

A un risque alpha de 5%, la différence entre les moyennes n'est pas significative. On ne peut pas conclure qu'il existe un lien significatif entre le résultat du test PST et la profondeur de poche dans l'échantillon total (fumeurs et non fumeurs) de notre étude.

Ainsi, nous avons classé les patients en deux groupes chez les non fumeurs de notre étude :

- 56 patients présentent un test PST –
- 131 patients présentent un test PST +

Nous réalisons de nouveau de nouveau un test Z de l'écart réduit avec comme variable le résultat du test PST (+ ou -).

Nous notons les effectifs observés (n_i), les moyennes des profondeurs de poche pour les deux groupes (m_i) et les variances des deux groupes (s^2).

	PST -	PST +	Total
n_i	56	131	187
m_i	3,26	3,54	
s^2	0,39	0,63	

$$Z = 2,57$$

Le Z est > 1,93

A un risque alpha de 5%, la différence entre les moyennes est significative. On peut conclure qu'il existe un lien significatif entre le résultat du test PST et la profondeur de poche chez les non fumeurs dans notre étude bien que cette différence soit minime (0,28mm).

7.6. Les limites

Les limites de cette étude sont :

- La taille de l'échantillon limitée (292 patients)
- Les patients ne sont pas sélectionnés au hasard
- Les caractéristiques différentes des patients (statut tabagique, âge, sexe, race)
- L'interaction entre les facteurs de risque non prise en compte
- Les critères diagnostic pour déterminer s'il s'agit d'une parodontite chronique ou agressive
- Les biais de mesure (pourcentage de saignement, profondeur de sondage)
- L'absence de groupe contrôle sain

8. Discussion

8.1. Peut-on établir un lien entre le génotype composite IL-1 et le statut parodontal

L'analyse statistique que nous venons de réaliser souligne le fait que le test PST GénoType IL-1 ne permet pas de prédire quel patient développera une parodontite chronique ou agressive dans notre étude.

Papanou et al. (86) ont évalué la relation entre le polymorphisme du gène IL-1 et le statut parodontal. Il y avait dans l'étude 132 patients atteints de parodontite et 73 témoins en bonne santé. Il n'y avait pas de différence dans la prévalence des individus génotype positif (45,2%) parmi les patients atteints de parodontite et les contrôles sains (41,7%). Par conséquent, l'évaluation du génotype composite était incapable de distinguer les patients atteints des contrôles sains.

Dans une étude de *Kornman et al.* (82), 33,3% des patients atteints de parodontite chronique sévère étaient génotype négatif. La détection des polymorphismes génétiques n'indique pas nécessairement qui développera une parodontite sévère et l'absence de ces variantes génétiques n'indique pas non plus qu'un patient ne puisse pas souffrir de parodontite sévère.

Laine et al. (87) ont montré une fréquence de transport de l'allèle 2 plus élevée dans le polymorphisme IL-1A-889 et IL-1B+3954 chez les patients caucasiens non fumeurs atteints de parodontite chronique. Il pourrait donc exister un lien entre la détection du génotype composite IL-1 et la parodontite chronique chez les caucasiens non fumeurs.

Dans une étude récente d'*Agrawa et al.*, la positivité pour le génotype composite s'est avérée être significativement associée à une parodontite chronique sévère (OR=12,42) (112).

Hodge et al. (92) ont étudié les polymorphismes IL-1A et IL-1B chez des caucasiens atteints de parodontite agressive généralisée et n'ont trouvé aucune association entre les patients et les témoins pour le génotype associé à la parodontite.

Aussi, la découverte que l'allèle 1 et non l'allèle 2 au locus IL-1B +3954 était plus élevé parmi les individus souffrant de parodontite agressive indique qu'il existe des différences génétiques liées à différentes maladies parodontales (133).

Le génotype composite IL-1 ne permet pas de déterminer quel patient développera une parodontite, chronique ou agressive, sévère ou non. Le génotype composite IL-1 constitue une évaluation du risque génétique dans la mesure où le génotype composite IL-1 (allèle 2 IL-1A + allèle 2 IL-1B) est un facteur de risque de maladie parodontale.

8.2. Peut-on établir un lien entre le génotype composite IL-1 et le saignement au sondage

Dans l'étude que nous avons réalisée, nous avons pu mettre en évidence une relation significative entre le résultat du test PST GénoType IL-1 et le saignement au sondage dans l'échantillon total (fumeurs + non fumeurs) ainsi que chez les non fumeurs de notre étude.

Le saignement au sondage est le paramètre clinique le plus important pour l'évaluation de l'inflammation parodontale.

Dans l'étude de *Lang et al.* (118), 323 patients atteints de parodontites (64,4% de femmes) choisis au hasard ont reçu un examen parodontal qui mesurait le saignement au sondage à chacun des 4 rendez-vous de thérapie parodontale de soutien. 35,3% des sujets étaient génotype positif. Une analyse de l'association entre le génotype composite IL-1 et le saignement au sondage n'a pas atteint le seuil de signification statistique en raison de l'effet prépondérant du tabagisme.

Cependant, une analyse du sous ensemble non fumeurs (139 patients n'ayant jamais fumé) indique que les patients génotype positif ont une augmentation du pourcentage de saignement au sondage alors que les patients génotype négatifs ont 50% moins de chance de montrer une augmentation du saignement au sondage sur une période de rappel de 4 rendez-vous.

Les données de *Goodson et al.* (119) ont soutenu le fait que les individus génotype positif (N = 7) étaient plus sujets à saigner lors du sondage que les patients génotype négatif (N = 13). Ces deux groupes ont participé à une étude expérimentale sur la gingivite. Au départ, il n'y avait pas de différence dans le nombre de points de saignement entre les génotypes positifs et négatifs (30,3% contre 25,6%), mais après 10 jours d'absence d'hygiène, les patients génotype positif ont présenté plus de saignements (81,5% contre 54,2%). Le génotype positif en association avec le facteur de risque qu'est l'hygiène orale joue un rôle prépondérant dans le saignement au sondage.

Pour conclure, le génotype composite IL-1 semble avoir une répercussion sur le saignement au sondage. Cependant, certaines études tendent encore à montrer que ce lien n'est pas encore compris ni complètement établi.

8.3. Peut-on établir un lien entre le génotype composite IL-1 et la profondeur de poche

Dans l'étude que nous avons réalisée, nous n'avons pas pu mettre en évidence une relation significative entre le résultat du test PST GénoType IL-1 et la profondeur de poche dans l'échantillon total (fumeurs + non fumeurs) alors qu'un lien significatif a été trouvé chez les non fumeurs de notre étude bien que la différence entre les sujets PST + et PST – soit minime (0,28mm).

Kornman et al. (82) ont déterminé que les non fumeurs génotype positif étaient 6,8 fois plus susceptibles de manifester une parodontite sévère que les patients génotype négatif et que 67% des non fumeurs qui manifestaient une parodontite sévère étaient génotype positif.

Mc Devitt et al. (89) ont également signalé que les patients génotype positif étaient 3,75 fois plus susceptibles d'avoir une parodontite modérée à avancée que les patients génotype négatif.

Gore et al. (84) ont évalué la relation entre le polymorphisme IL-1 et le statut parodontal et ont découvert qu'il y avait une augmentation de l'incidence de la parodontite chronique avancée associée à la présence du polymorphisme IL-1B +3954 et ils ont noté que 50% des patients atteints d'une maladie parodontale avancée étaient génotype positif sans atteindre un seuil de preuve significatif.

Galbraith et al. (134) ont également rapporté que la présence du polymorphisme de l'allèle 2 d'IL-1B +3954 était associé à une probabilité 3 fois plus élevée d'avoir une parodontite avancée.

Pour conclure, le génotype composite IL-1 semble avoir une répercussion sur la profondeur de poche. Cependant, des études contradictoires existent et empêche de valider complètement cette hypothèse.

8.4. Le tabagisme comme facteur influençant le résultat du test PST

Kornman et al. (82) n'ont trouvé aucune relation entre le statut génotypique et la sévérité de la maladie parodontale lorsque les fumeurs ont été inclus. Ils ont cependant noté que les non fumeurs génotype positif présentaient une fréquence accrue de maladies parodontales sévères.

Lang et al. (118) ont montré que l'inclusion de fumeurs empêchait la détection d'association significative entre le saignement au sondage et le statut génotypique.

Mc Guire et Nunn (135) ont constaté que les fumeurs et les non fumeurs génotype positif avaient une incidence plus élevée de perte de dents que les individus génotype négatif. Et que, chez les fumeurs, la fréquence de perte des dents est la plus élevée.

Actuellement, on ne sait pas exactement si fumer empêche d'utiliser le test de susceptibilité génétique pour évaluer la corrélation entre le génotype et le futur état parodontal.

Conclusion

La maladie parodontale est une affection multifactorielle génétiquement complexe où la gravité clinique varie grandement entre les patients. Les études génétiques suggèrent que les polymorphismes génétiques à des loci différents contribuent à la susceptibilité à la parodontite. Le génotype composite IL-1 peut constituer un facteur de risque contributif pour la progression de la maladie parodontale mais n'est pas essentiel à celle-ci.

Le test PST évalue la présence du génotype composite IL-1 (allèle 2 IL-1A-889 + allèle 2 IL-1B+3954 ; transition C/T). L'identification du génotype composite par le test PST ne constitue en aucun cas un outil diagnostique mais il doit être considéré comme une évaluation du risque. Les individus positifs au test PST GénoType IL-1 sont classés en fonction de leur risque de réaction hyperinflammatoire. D'après les recherches réalisées, la positivité pour le génotype composite IL-1 s'est révélée significativement associée à une parodontite chronique sévère chez les non fumeurs d'origine caucasienne. Cependant, la prévalence des génotypes dans différents groupes ethniques empêche l'extrapolation des résultats d'un groupe à l'autre.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour intégrer le génotype composite IL-1 de façon plus exhaustive dans le profil de risque du patient et intégrer le test PST dans la pratique clinique quotidienne. De plus, à l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de preuves pour suggérer que les patients génotype positif devraient être gérés différemment des patients génotype négatif, la corrélation entre le génotype composite IL-1 et les paramètres cliniques tels que le type de pathologie parodontale (chronique ou agressive), le saignement au sondage et la profondeur de poche n'étant pas encore bien comprise.

Dans des études futures, les cliniciens et les chercheurs devraient étudier l'influence des résultats du test PST sur le dépistage, la prise en charge et les décisions de traitement des patients. Il serait également judicieux d'évaluer à l'aide de tests, des polymorphismes génétiques d'interleukine différents à des loci différents pour identifier de façon plus précise les patients à risque de développer une maladie parodontale.

Annexes :Figures :

Figure 1 : Concept actuel de l'étiopathogénie des maladies parodontales
L. Pierrard, J. Braux, F. Chatté, M.-L. Jourdain, J.-M. Svoboda. Étiopathogénie des maladies parodontales. EMC. Odontologie vol10 N4 novembre 2015 23-435-E-10.

Figure 2 : Relation entre le statut tabagique et l'intensité de la maladie parodontale
Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol 1994 ; 65 : 260–267.

Figure 3 : Relation entre phénotype, génotype et environnement
Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. Crit Rev Oral Biol Med. 2003 ; 14(6) : 430-49.

Figure 4 : Influence de la génétique sur la maladie parodontale
Schafer AS, Jepsen S, Loos BG. Periodontal genetics: a decade of genetic association studies mandates better study designs. J Clin Periodontol. 2011 Feb ; 38(2) : 103-7.

Figure 5 : Influence des facteurs de risque (tabagisme et/ou génotype composite IL-1) sur la progression de la maladie parodontale
Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. J Periodontol. 2002 Feb ; 73(2) : 231-47.

Figure 6 : Déséquilibre de transmission entre l'allèle 1 et l'allèle 2 chez les personnes atteintes de parodontite agressive
Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, Schenkein HA. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. J Periodontol 1999 ; 70 : 418–430.

Figure 7 : Concept actuel de l'association du polymorphisme génétique IL-1 avec la parodontite sévère
Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. Ann Periodontol. 1998 Jul ; 3(1) : 327-38.

Figure 8 : Pourcentage de sujets génotype positif dans différents types de parodontite
Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol 1997 ; 24 : 72–77.

Figure 9 : Sensibilité et spécificité du modèle génotypique positif adapté par *Kornman et al.*

Research, Science and Therapy Committee of American Academy of Periodontology. Informational paper: implications of genetic technology for the management of periodontal diseases. J Periodontol. 2005 May ; 76(5) : 850-7.

Figure 10 : Différence de saignement au sondage chez les sujets génotype positif et négatif sur une période d'observation qui comprend 4 visites de maintenance
Lang NP, Tonetti MS, Suter J, et al. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. J Periodontal Res. 2000 ; 35(2) : 102-7.

Figure 11 : Différence de profondeur de poche et de niveau d'attache clinique entre les sujets génotype + et génotype - atteints de parodontite
Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, Kent RL Jr, Guerrero D, Kornman K, Newman M, Stashenko P. Effect of the interleukin-1 genotype on monocyte IL-1beta expression in subjects with adult periodontitis. J Periodontal Res. 2000 Jun ; 35(3) : 172-7.

Figure 12 : Tracé de survie dentaire pour les sujets génotype + vs –
Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, et al. Effect of the interleukin- 1 genotype on monocyte IL-1beta expression in subjects with adult periodontitis. J Periodontal Res 2000 ; 35 : 172-7.

Figure 13 : Comparaison du maintien de l'attache clinique après la thérapie entre les sujets génotype + et –
De Sanctis M, Zuccheli G. Interleukin-1 gene polymorphisms and long-term stability following guided tissue regeneration therapy. J Periodontol 2000 ; 71 : 606-613.

Figure 14 : Complexes bactériens de *Socransky*
L. Pierrard, J. Braux, F. Chatté, M.-L. Jourdain, J.-M. Svoboda Étiopathogénie des maladies parodontales. EMC. Odontologie vol10 N4 novembre 2015 23-435-E-10.

Figure 15 : Schéma du Periodontal Risk Assessment (PRA) selon *Lang et Tonetti*
Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). Oral Health Prev Dent. 2003 ; 1(1) : 7-16.

Bibliographie :

1. Philippe Bouchard. Parodontologie et dentisterie implantaire. Chapitre 5 : génétique. Volume 1 : médecine parodontale. Coll dentaire. 2014.
2. L. Pierrard, J. Braux, F. Chatté, M.-L. Jourdain, J.-M. Svoboda Étiopathogénie des maladies parodontales. EMC. Odontologie vol10 N4 novembre 2015 23-435-E-10.
3. Jacques Charon et al. Parodontie médicale 2 ème édition. Chapitre 4 : Pathogénie des maladies parodontales. Editions CdP. 2010.
4. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. J Periodontol. 2008 Aug ; 79(8 Suppl) : 1585-91.
5. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. Ann Periodontol 1996 ; 1 : 821-78.
6. Ling MR, Chapple IL, Matthews JB. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. Innate Immun. 2015 Oct ; 21(7) : 714-25.
7. Lima PM, Souza PE, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. Aggressive and chronic periodontitis correlate with distinct cellular sources of key immunoregulatory cytokines. J Periodontol. 2011 Jan ; 82(1) : 86-95.
8. Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. Quintessence Int. 2010 Jun ; 41(6) : 517-25.
9. Yin WT, Pan YP, Lin L. Association between IL-1 α rs17561 and IL-1 β rs1143634 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2016 Feb 5 ; 15(1).
10. Wei XM, Chen YJ, Wu L, Cui LJ, Hu DW, Zeng XT. Tumor necrosis factor- α G-308A (rs1800629) polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis of 16 case-control studies. Sci Rep. 2016 Jan 11 ; 6 : 19099.
11. Jia XW, Yuan YD, Yao ZX, Wu CJ, Chen X, Chen XH, Lin YM, Meng XY, Zeng XT, Shao J. Association between IL-4 and IL-4R Polymorphisms and Periodontitis: A Meta-Analysis. Dis Markers. 2017 ; 2017 : 8021279.
12. Chen D, Zhang TL, Wang X. Association between polymorphisms in interleukins 4 and 13 genes and chronic periodontitis in an Han population. Biomed Res Int. 2016 ; 2016 : 8389020.
13. Zhang HY, Feng L, Wu H, Xie XD. The association of IL-6 and IL-6R gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population. Oral Dis. 2014 Jan ; 20(1) : 69-75.

14. Irwin CR, Myrillas TT. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Dis.* 1998 Mar ; 4(1) : 43-7.
15. Andia DC, de Oliveira NF, Letra AM, Nociti FH Jr, Line SR, de Souza AP. Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs4073) may contribute to chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011 Jun ; 82(6) : 893-9.
16. Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, Yang W. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. *Biomed Res Int.* 2014 ; 2014 : 284836.
17. Tsai IS, Tsai CC, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. *Cytokine.* 2005 Jul 7 ; 31(1) : 34-40.
18. Atilla G, Emingil G, Köse T, Berdeli A. TGF-beta1 gene polymorphisms in periodontal diseases. *Clin Biochem.* 2006 Sep ; 39(9) : 929-34.
19. Erica Gemmell, Kazuhisa Yamazaki and Gregory J. Seymour. The role of T cells in periodontal disease : homeostasis and autoimmunity. *Periodontology* 2000, Vol.43, 2007, 14-40.
20. Hajishengallis G, Chavakis T, Hajishengallis E, Lambris JD. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *J Leukoc Biol.* 2015 Oct ; 98(4) : 539-48.
21. Scapini P, Cassatella M. A. Social networking of human neutrophils within the immune system. 2014. *Blood* 124, 710–719.
22. Ryder, M. I. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2000. 2010 ; 53, 124–137.
23. R. P. Darveau. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology* 2010, vol. 8, no. 7, pp. 481–490.
24. Hajishengallis E, Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *J. Dent. Res.* 2014. 93, 231–237.
25. D. E. Deas, S. A. Mackey, and H. T. McDonnell. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology* 2000. 2003, vol. 32, pp. 82–104.
26. M. Landzberg, H. Doering, G. M. Aboodi, H. C. Tenenbaum, and M. Glogauer. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research* 2015, vol. 50, pp. 330–336.

27. G. M. Aboodi, M. B. Goldberg, and M. Glogauer. Refractory periodontitis population characterized by a hyperactive oral neutrophil phenotype. *Journal of Periodontology* 2011, vol. 82, no. 5, pp. 726–733.
28. Gupta N, Gupta ND, Gupta A, Khan S, Bansal N. Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis. *Front Med.* 2015 Mar ; 9(1) : 72-6.
29. Sapna G, Gokul S, Bagri-Manjrekar K. Matrix metalloproteinases and periodontal diseases. *Oral Dis.* 2014 Sep ; 20(6) : 538-50.
30. Timmerman MF, van der Weijden GA. Risk factor for periodontitis. *Int J Dent Hyg.* 2006 Feb ; 4(1) : 2-7.
31. Thomas E. Van Dyke, DDS, PhD and Sheilesh Dave. Risk Factors for Periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005 Jan ; 7(1) : 3–7.
32. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995 ; 66(1) : 23–9.
33. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005 Jul ; 49(3) : 517-32, v-vi.
34. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013 Jun ; 62(1) : 59-94.
35. Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol* 2002 : 29 : 247–253.
36. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res* 2006 : 85 : 324–328.
37. Papapanou P. Periodontal diseases: epidemiology. *J Periodontol* 1996 : 1 : 1–36.
38. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994 : 65 : 260–267.
39. Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005 : 32 : 869–879.
40. Gamonal JA, Lopez NJ, Aranda W. Periodontal conditions and treatment needs, by CPITN, in the 35–44 and 65–74 year-old population in Santiago, Chile. *Int Dent J* 1998 ; 48(2) : 96–103.

41. Singh-Dang TS, Walker M, Ford D, Valentine RA. Nutrigenomics: the role of nutrients in gene expression. *J Periodontol* 2000. 2014 : 64 : 154–160.
42. Sullivan J, D Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev* 2011 : 12 : e381–e404.
43. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol* 2010 : 81 : 512–519.
44. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric* 2010 : 13 : 523–529.
45. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000 : 71 : 1057–1066.
46. Miley D, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, Dixon DA, Langenwalter EM, Mueller C, Civitelli R. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009 : 80 : 1433–1439.
47. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2000. 2010 Jun ; 53 :138-53.
48. Deas DE, Mackey SA, McDonnell HT. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *J Periodontol* 2000. 2003 : 32 : 82–104.
49. San Giacomo TR, Tan PM, Loggi DG, Itkin AB. Progressive osseous destruction as a complication of HIV-periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 : 70 : 476–479.
50. Yeung SC, Stewart GJ, Cooper DA, Sindhusake D. Progression of periodontal disease in HIV seropositive patients. *J Periodontol* 1993 : 64 : 651–657.
51. Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1994 : 65 : 623–630.
52. Meng H, Ren X, Tian Y, Feng X, Xu L, Zhang Li, Lu R, Shi D, Chen Z. Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2000. 2011 : 56 : 87–101.

53. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klymp DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991 ; 62 : 293–299.
54. Michalowicz BS, Diehl SRR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000 ; 71 : 1699–1707.
55. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Int J Dent* 2010 : 324719.
56. Karimbux NY, Saraiya VM, Elangovan S, Allareddy V, Kinnunen T, Kornman KS, Duff GW. Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012 ; 83 : 1407–1419.
57. Zhang S, Barros SP, Niculescu MD, Moretti AJ, Preisser JS, Offenbacher S. Alternation of PTGS2 promoter methylation in chronic periodontitis. *J Dent Res* 2010 ; 89 : 133–137.
58. Bobetsis YA, Barros SP, Lin DM, Weidman JR, Dolinoy DC, Jirtle RL, Boggess KA, Beck JD, Offenbacher S. Bacterial infection promotes DNA hypermethylation. *J Dent Res* 2007 ; 86 : 169–174.
59. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol*. 2010 Mar ; 81(3) : 384-91.
60. Vieira AR, Albandar JM. Role of genetic factors in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2000. 2014 Jun ; 65(1) : 92-106.
61. Taba M Jr, Souza SL, Mariguela VC. Periodontal disease: a genetic perspective. *Braz Oral Res*. 2012 ; 26 Suppl 1 : 32-8.
62. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003 ; 14(6) : 430-49.
63. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Informational paper: implications of genetic technology for the management of periodontal diseases. *J Periodontol*. 2005 May ; 76(5) : 850-7.
64. De Carvalho FM, Tinoco EM, Govil M, Marazita ML, Vieira AR. Aggressive periodontitis is likely influenced by a few small effect genes. *J Clin Periodontol*. 2009 Jun ; 36(6) : 468-73.
65. De Paepe A, Malfait F Br. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *J Haematol* 2004; 127: 491–500.

66. Hart TC, Hart PS, Michalec MD et al. Localization of a gene for prepubertal periodontitis to chromosome 11q14 and identification of a cathepsin C gene mutation. *J Med Genet*, 2000 ; 37 : 95–101.
67. Noack B, Görgens H, Schacher B et al. Functional Cathepsin C mutations cause different Papillon-Lefèvre syndrome phenotypes. *J Clin Periodontol*, 2008 ; 35 : 311–16.
68. Van Schaftingen E, Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J*, 2002 ; 362 : 513–32.
69. Pizzo G, Lo Re D, Piscopo MR, Pizzo I, Giuliana G. Genetic disorders and periodontal health: a literature review. *Med Sci Monit*. 2009 Aug ; 15(8) : RA167-78.
70. Saxén L, Aula S, Westermarck T. Periodontal disease associated with Down's syndrome: an orthopantomographic evaluation. *J Periodontol*, 1977 ; 48 : 337–40.
71. Corey LA, Nance WE, Hofstede P, Schenkein HA. Self reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol*, 1993 : 64 : 1205–1208.
72. Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, Bereuter JE, Conry JP, Segal NL, et al. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res*. 1991 Nov ; 70(11) : 1431-5.
73. Schafer AS, Jepsen S, Loos BG. Periodontal genetics: a decade of genetic association studies mandates better study designs. *J Clin Periodontol*. 2011 Feb ; 38(2) : 103-7.
74. Hodge P, Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *J Periodontol* 2000. 2001; 26(1) : 113-34.
75. Haroon M, Fitzgerald O. Vitamin D and its emerging role in immunopathology. *Clin Rheumatol* 2012 : 31 : 199–202.
76. Nibali L, Parkar M, D_Aiuto F, Suvan JE, Brett PM, Griffiths GS, Rosin M, Schwahn C, Tonetti MS. Vitamin D receptor polymorphism (-1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008 : 7 : 561–567.
77. Park KS, Nam JH, Choi J. The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006 : 8 : 524–528.
78. Ho YP, Yang YH, Ho KY, Wu YM, Tsai CC. The association of Fcc receptor IIIb genetic polymorphism and susceptibility to periodontitis in Taiwanese individuals. *J Clin Periodontol* 2010 : 37 : 145–151.

79. Kobayashi T, Sugita N, van der Pol WL, Nunokawa Y, Westerdaal NA, Yamamoto K, van de Winkel JG, Yoshie H. The Fcc receptor genotype as a risk factor for generalized early-onset periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol* 2000 ; 9 : 1425–1432.
80. James JA, Poulton KV, Haworth SE, Payne D, McKay IJ, Clarke FM, Hughes FJ, Linden GJ. Polymorphisms of TLR4 but not CD14 are associated with a decreased risk of aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007 ; 2 : 111–117.
81. Schroder NW, Meister D, Wolff V, Christan C, Kaner D, Haban V, Purucker P, Hermann C, Moter A, Gobel UB, Schumann RR. Chronic periodontal disease is associated with single-nucleotide polymorphisms of the human TLR-4 gene. *Genes Immun* 2005 ; 5 : 448–451.
82. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997 ; 24 : 72–77.
83. Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999 ; 26 : 705–709.
84. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM. Interleukin-1beta+3953 allele 2 : association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998 ; 25 : 781–785.
85. Axelsson P. *Diagnosis and Risk Prediction in Periodontal Diseases*. Chicago : Quintessence Publishing Co., Inc. ; 2002 : 151-161.
86. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahle´n G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J Clin Periodontol* 2001 ; 28 : 389–396.
87. Laine ML, Farre MA, Gonzalez G, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, Crusius JB, Vandenbroucke JP, van Winkelhoff AJ, Pena AS. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res* 2001 ; 80 : 1695–1699.
88. Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol* 2008 ; 35 : 754–67.
89. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelmann C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000 ; 71 : 156–163.
90. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorell J, di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol* 2000. 71 : 164-171.

91. Thomson WM, Edwards SJ, Dobson-Le DP, Tompkins GR, Poulton R, Knight DA. IL-1 genotype and adult periodontitis among young New Zealanders. *J Dent Res* 2001 ; 80 : 1700–1703.
92. Hodge PJ, Teague PW, Wright AF, Kinane DF. Clinical and genetic analysis of a large North European Caucasian family affected by early-onset periodontitis. *J Dent Res* 2000 ; 79 : 857–863.
93. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, Schenkein HA. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999 ; 70 : 418–430.
94. Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000 ; 27 : 682–689.
95. Quappe L, Jara L, Lopez NJ. Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2004 ; 75 : 1509–1515.
96. Scapoli C, Trombelli L, Mamolini E, Collins A. Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis. *Genes Immun* 2005 ; 6 : 44–52.
97. Pretzl B, El Sayed N, Cosgarea R, Kaltschmitt J, Kim TS, Eickholz P, Nickles K, Bäumer A. IL-1-polymorphism and severity of periodontal disease. *Acta Odontol Scand*. 2012 Jan ; 70(1) : 1-6.
98. Wang HF, He FQ, Xu CJ, Li DM, Sun XJ, Chi YT, Guo W. Association between the interleukin-1 β C-511T polymorphism and periodontitis: a meta-analysis in the Chinese population. *Genet Mol Res*. 2017 Feb 23 ; 16(1).
99. Wu X, Offenbacher S, López NJ, Chen D, Wang HY, Rogus J, Zhou J, Beck J, Jiang S, Bao X, Wilkins L, Doucette-Stamm L, Kornman K. Association of interleukin-1 gene variations with moderate to severe chronic periodontitis in multiple ethnicities. *J Periodontal Res*. 2015 Feb ; 50(1) : 52-61.
100. Craandijk J, van Krugten MV, Verweij CL, van der Velden U, Loos BG. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002. 29 : 28-34.
101. Holla LI, Fassmann A, Augustin P, Halabala T, Znojil V, Vanek J. The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Czech population. *J Periodontol* 2008 ; 10 : 1927–1933.
102. Bartova J, Linhartova PB, Podzimek S, Janatova T, Svobodova K, Fassmann A, Duskova J, Belacek J, Holla LI. The effect of IL-4 gene polymorphisms on cytokine production in patients with chronic periodontitis and in healthy controls. *Mediators Inflamm*. 2014 ; 2014 : 185757.

103. Anovazzi G, Medeiros MC, Pigossi SC, Finoti LS, Mayer MP, Rossa C Junior, Scarel-Caminaga RM. Functional Haplotypes in Interleukin 4 Gene Associated with Periodontitis. *PLoS One*. 2017 Jan 23 ; 12(1) : e0169870.
104. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjogren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001 ; 6 : 656–661.
105. Nibali L, D Aiuto F, Donos N, Griffiths GS, Parkar M, Tonetti MS, Humphries SE, Brett PM. Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine* 2009 ; 1 : 50–54.
106. Yang ZJ, Tang XP, Lai QG, Ci JB, Yuan KF. Interleukin-8 -251A/T polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2016 ; 15.
107. Chen X, Huang J, Zhong L, Ding C. Quantitative assessment of the association between interleukin-8 polymorphisms and periodontitis susceptibility. *J Periodontol*. 2015 ; 86 : 292-300.
108. Koss K, Satsangi J, Fanning GC, Welsh KI, Jewell DP. Cytokine (TNF α , LT α and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel diseases and normal controls: differential effects on production and allele frequencies. *Genes Immun* 2000 ; 3 : 185–190.
109. Albuquerque CM, Cortinhas AJ, Morinha FJ, Leitão JC, Viegas CA, Bastos EM. Association of the IL-10 polymorphisms and periodontitis : a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012 Oct ; 39(10) : 9319-29.
110. Hu KF, Huang KC, Ho YP, Lin YC, Ho KY, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. Interleukin -10 (-592C/A) and interleukin-12B (+16974A/C) gene polymorphisms and the interleukin-10 ATA haplotype are associated with periodontitis in a Taiwanese population. *J Periodontal Res*. 2009 Jun ; 44(3) : 378-85.
111. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 β) gene correlates with secretions in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992 ; 22 : 396-402.
112. Agrawal AA, Kapley A, Yeltiwar RK, Purohit HJ. Assessment of single nucleotide polymorphism at IL-1A+4845 and IL-1B+3954 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in Maharashtrian ethnicity. *J Periodontol*. 2006 Sep ; 77(9) : 1515-21.
113. Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2002 Feb ; 73(2) : 231-47.

114. Walker SJ, Van Dyke T, Rich S, et al. Genetic polymorphisms of the IL-1A and IL-1B genes in African American LJP patients and an African American control population. *J Periodontol* 2000 ; 71 : 723-728.
115. Caffesse RG, de La Rosa RM, de La Rosa GM. The role of IL-1 genotype in amount of root coverage following mucogingival surgery. *J Clin Periodontol* 2000 ; 27 : 83.
116. Caffesse RG, de La Rosa RM, de La Rosa GM. The role of the IL-1 genotype on periodontal maintenance needs. *J Clin Periodontol* 2000 ; 27 : 84.
117. Arregui I, Guisasola C, Menendez M, Martin-Villa L, Blanco-Moreno J, Tejerina JM, Sicilia A. IL-1 genotype distribution in a periodontally diseased population in Spain. *J Clin Periodontol* 2000 ; 27 : 86.
118. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, et al. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontal Res* 2000 ; 35(2) : 102-7.
119. Goodson JM, Palys MD, Socransky S. Gingival bleeding accentuated by plaque in healthy IL-1 (+) genotype subjects. *J Dent Res* 2000 ; 79 : 171.
120. De Sanctis M, Zuccheli G. Interleukin-1 gene polymorphisms and long-term stability following guided tissue regeneration therapy. *J Periodontol* 2000 ; 71 : 606-613.
121. Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, et al. Effect of the interleukin- 1 genotype on monocyte IL-1beta expression in subjects with adult periodontitis. *J Periodontal Res* 2000 ; 35 : 172-7.
122. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome, IV: the effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 1999 ; 70(1) : 49-56.
123. Ehmke B, Kress W, Karch H, Grimm T, Klaiber B, Flemmig TF. Interleukin-1 haplotype and periodontal disease progression following therapy. *J Clin Periodontol* 1999 ; 26 : 810-813.
124. Wilson T, Nunn M. The relationship between interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. *J Periodontol* 1999 ; 70 : 724-729.
125. Siervo S, Wirz J, Schmidli F, Coraini C, Siervo P. Late implant failures and genetic susceptibility : Links and hints. *J Clin Periodontol* 2000 ; 27 : 78.
126. Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ. Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alpha protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *J Dent Res* 2000 ; 79 : 1864-1869.

127. Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, et al. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1999 ; 70 : 567-73.
128. Santilla S, Savinainen K, Murme M. Presence of the IL-IRA allele 2 (ILI-IRN*2) is associated with enhanced IL-1b production in vitro. *Scand J Immunol* 1998 ; 47 : 195-198.
129. Etienne D, Struillou X, Schweitz B, et al. The relationship of periodontal pathogens and IL-1 genotype in untreated periodontal patients (abstract). *J Clin Periodontol* 2000 ; 27 : 82.
130. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Duff GW. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2000 ; 27 : 810-818.
131. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent*. 2003 ; 1(1) : 7-16.
132. Persson G. R., Matuliene G., Ramseier C. A., Persson R. E., Tonetti M. S. & Lang N. P. Influence of interleukin-1 gene polymorphism on the outcome of supportive periodontal therapy explored by a multi-factorial periodontal risk assessment model (PRA). *Oral Health and Preventive Dentistry* 2003 ; 1, 17–27.
133. Greenstein G, Hart TC. Clinical utility of a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis: a critical evaluation. *J Am Dent Assoc*. 2002 Apr ; 133(4) : 452-9 ; quiz 492-3.
134. Galbraith GM, Hagan C, Steed RB, Sanders JJ, Javed T. Cytokine production by oral and peripheral blood neutrophils in adult periodontitis. *J periodontol* 1997 ; 68 : 832-838.
135. Mc Guire M, Nunn M. Prognosis versus actual outcome. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 10. Genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 1999 ; 70 : 49-56.

INFLUENCE DE LA GENETIQUE DANS LE DETERMINISME DU RISQUE PARODONTAL

RESUME EN FRANÇAIS :

La maladie parodontale est une pathologie inflammatoire initiée par des bactéries qui modulent la réponse immuno-inflammatoire et le métabolisme gingivo-osseux de l'hôte. Des facteurs de risque interviennent et l'étude des polymorphismes d'interleukine a montré le rôle déterminant de la génétique dans la susceptibilité à la parodontite. Le test génétique PST (Periodontal Susceptibility Test) qui étudie le génotype composite IL-1 permet de dépister ce facteur de risque pour l'intégrer dans le profil de risque parodontal du patient (Periodontal Risk Assessment). Nous étudierons le lien entre le génotype composite IL-1 avec le type de parodontite, le saignement au sondage et la profondeur de poche.

TITRE EN ANGLAIS : The influence of genetics in the determinism of periodontal risk

RESUME EN ANGLAIS :

The periodontal disease is an inflammatory pathology initiated by bacteria that modulate the immuno-inflammatory response and gingival-bone metabolism of the host. Risk factors are involved and the study of interleukin polymorphisms has shown the determining role of genetics in the susceptibility to periodontitis. The Periodontal Susceptibility Test (PST), which studies the IL-1 composite genotype, is used to detect this risk factor and integrate it into the Periodontal Risk Assessment (PRA). We will study the link between the IL-1 composite genotype with the type of periodontitis, bleeding on probing and pocket depth.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : CHIRURGIE DENTAIRE

MOTS CLEFS : Parodontite ; Facteur de risque ; Génétique ; Risque parodontal ; Interleukine-1 ; Polymorphisme ; Test PST ; Periodontal Risk Assessment.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
3 Chemin des maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 09

DIRECTEUR DE THESE : Docteur BARTHET Pierre