

UNIVERSITE TOULOUSE III-PAUL SABATIER

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE : 2014

Thèse n° 2014-TOU3-3010

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Ghislain Rousset

Le 25 Février 2014

TEST GENETIQUE ET PARODONTITES

Directeur de thèse : Dr Sara Daliceux-Laurencin

JURY

Président : Professeur DUFFAUT Danielle
1^{er} assesseur : Docteur BARTHET Pierre
2^{ème} assesseur : Docteur DALICEUX-LAURENCIN Sara
3^{ème} assesseur : Docteur VINEL Alexia





FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

➔ DIRECTION

ADMINISTRATEUR PROVISOIRE

Mr Hugues CHAP

ASSESEURS DU DOYEN

• ENSEIGNANTS :

Mme GRÉGOIRE Geneviève
Mr CHAMPION Jean
Mr HAMEL Olivier
Mr POMAR Philippe

• PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme GRIMOUD Anne-Marie

• ÉTUDIANT

Mr HAURET-CLOS Mathieu

CHARGÉS DE MISSION

Mr PALOUDIER Gérard
Mr AUTHER Alain

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme GRAPELOUP Claude

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr LAGARRIGUE Jean +
Mr LODTER Jean-Philippe
Mr PALOUDIER Gérard
Mr SOULET Henri

➔ ÉMÉRITAT

Mr PALOUDIER Gérard

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Professeur d'Université :

Maîtres de Conférences

Assistants

Chargés d'Enseignement :

Mr VAYSSE

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Mme NOIFRIT-ESCLASSAN, Mr VAYSSE

Mr DOMINÉ, Mme GÖTTLE

Mme BACQUÉ, Mr TOULOUSE

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section

Maîtres de Conférences

Assistants

Chargés d'Enseignement :

Mr BARON

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

Mme ELICEGUI, Mme OBACH-DEJEAN, Mr PUJOL

Mr GARNAULT, Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

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

Chef de la sous-section

Professeur d'Université :

Maître de Conférences :

Assistant :

Chargés d'Enseignement :

Mr HAMEL

Mme NABET, Mr PALOUDIÉ, Mr SIXOU

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Mlle BARON

Mr DURAND, Mr PARAYRE

57.01 PARODONTOLOGIE

Chef de la sous-section : Mr BARTHET
 Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN
 Assistants : Mr MOURGUES, Mme VINEL
 Chargés d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr PIOTROWSKI, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET REANIMATION

Chef de la sous-section : Mr CAMPAN
 Professeur d'Université : Mr DURAN
 Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY
 Assistants : Mme BOULANGER, Mme CROS, Mr EL KESRI
 Chargés d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr GANTE, Mr L'HOMME, Mme LABADIE, Mr PLANCHAND, Mr SALEFRANQUE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GENETIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTERIOLOGIE, PHARMACOLOGIE)

Chef de la sous-section : Mr KÉMOUN
 Professeurs d'Université : Mme DUFFAUT
 Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr KEMOUN, Mr POULET
 Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mr BLASCO-BAQUE, Mme PESUDO, Mme SOUBIELLE
 Chargés d'Enseignement : Mr BARRÉ, Mr SIGNAT, Mme VALERA

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : Mr GUIGNES
 Maîtres de Conférences : Mr DIEMER, Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
 Assistants : Mr ARCAUTE, Mlle DARDÉ, Mme DEDIEU, Mme DUEYMES, Mme FOURQUET, Mr MICHETTI
 Chargés d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mlle BORIES, Mr ELBEZÉ, Mr MALLÉT, Mlle PRATS,

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

Chef de la sous-section : Mr CHAMPION
 Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR
 Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIBARIOS
 Assistants : Mr CHABRETON, Mr DESTRUHAUT, Mr GALIBOURG, Mr HOBEILAH
 Chargés d'Enseignement : Mr ABGRALL, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENAISSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mme LASMOLLES, Mr LUCAS, Mr MIR, Mr POGÉANT, Mr RAYNALDY

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

Chef de la sous-section : Mme GRÉGOIRE
 Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE
 Maîtres de Conférences : Mme JONJOT, Mr NASR
 Assistants : Mr CANIVET, Mr DELANNÉE, Mr MONSARRAT
 Chargés d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

*L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
 (Délibération en date du 12 Mai 1991).*

Mise à jour au 21 janvier 2014

Je dédie cette thèse :

A ma mère, tu as su réussir seule là où d'autre échoue à deux. J'espère un jour faire aussi bien que toi.

A mes grands-parents, merci pour l'aide que vous m'avez apportée. Pardonnez-moi toutes ces années d'attentes.

A Franck, Dominique, Rolland, Coralie et Pierrick, merci pour votre soutien dans les moments difficiles.

Au Professeur BRUNEL et au Docteur DUFFORT, vous m'avez permis d'assister aux vacances et aux enseignements du D.U. de parodontologie, ce fut pour moi un grand un privilège.

A Loïc CALVO et Christophe LAFFORGUE, merci pour la qualité de votre enseignement et votre sens de l'humour encore inégalé par vos successeurs.

A notre Président de thèse,

Madame le Professeur Danielle DUFFAUT

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Lauréat de la Faculté de Médecine,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en Sciences Odontologiques,
- Docteur d'État en Odontologie,
- Habilité à Diriger des Recherches

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir spontanément accepté de
présider notre jury de thèse.*

*Que ce travail soit un modeste témoignage de notre reconnaissance et de notre
gratitude.*

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Pierre BARTHET

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

Nous avons apprécié tout au long de nos études vos conseils et vos compétences.

*Nous vous sommes très reconnaissants et nous nous réjouissons de vous compter parmi les
membres du jury.*

A notre directeur de thèse,

Madame le Docteur Sara DALICIEUX- LAURENCIN

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

Vous nous faites le très grand honneur d'être notre directeur de thèse.

*Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour la gentillesse et la disponibilité dont
vous avez fait preuve tout au long de ce travail.*

*Vos qualités professionnelles et humaines resteront pour nous un modèle dans notre
exercice futur.*

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Alexia VINEL

- Assistante hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Master1 : Biosanté,
- Master 2 Sciences, technologies, santé à finalité Recherche, mention :
Biologie, santé, spécialité : Physiopathologie
- Diplôme d'Université de Recherche Clinique en Odontologie,
- Diplôme d'Université de Parodontologie,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mes sincères remerciements.

Table des matières :

Introduction	12
1. La maladie parodontale.....	13
1.1. Définition, classification et facteurs de risques.....	14
1.1.1. Définition.....	14
1.1.2. Classification	14
1.1.3. Les facteurs de risques en parodontologie.....	17
1.1.4. Conclusion.....	17
1.2. Pathogénie de la maladie parodontale.....	18
1.2.1. Rupture de l'homéostasie	18
1.2.2. La réponse de l'hôte : l'inflammation	20
A. Les cytokines	21
L'interleukine	21
B. Les métabolites de l'acide arachidonique	23
1.2.3. Conclusion.....	24
2. Le test génétique et maladie parodontale	25
2.1. Variations génétiques et parodontites	26
2.1.1. Preuves d'une prédisposition génétique à la maladie parodontale.....	26
A. L'étude des maladies héréditaires et des syndromes génétiques	27
B. Les études familiales	28
C. Les études de jumeaux	29
D. Les études de population.....	30
2.1.2. Polymorphisme des molécules inflammatoires et parodontites	31
A. Considérations générales	31
B. L'interleukine 1	31
C. L'interleukine-6.....	33
D. L'interleukine-10	34

E. Le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α)	34
F. Les récepteurs aux immunoglobulines	35
2.2. Le test de susceptibilité aux parodontites (PST [®])	35
2.2.1. Méthodologie du test de susceptibilité aux parodontites.....	36
2.2.2. Sensibilité et spécificité du PST [®]	38
2.2.3. Intérêt du PST [®] dans nos traitements	39
A. L'examen clinique	39
a. Intérêt du test génétique chez le patient fumeur	40
b. Intérêt du test génétique dans le cas de pathologie générale.....	41
B. L'évaluation du risque parodontal	42
C. Conséquence sur la maladie parodontale	45
a. La régénération.....	45
b. La perte de dents	45
3. Enquête clinique.....	46
3.1. Méthodologie	47
3.2. Analyse des résultats	47
3.2.1. Relation entre le génotype et le sexe des patients	48
3.2.2. Test génétique et type de parodontite	50
3.2.3. Test génétique et antécédents familiaux.....	53
3.2.4. Test génétique et pathologies générales	54
3.2.5. Test génétique et stress	55
3.2.6. Synthèse.....	56
3.3. Discussion	57
Conclusion.....	60
annexes	61
Bibliographies	63

Introduction

Au cours des quinze dernières années, la parodontologie a plus évolué qu'en cinquante ans. Si à ces débuts le praticien ne pouvait qu'espérer stabiliser la pathologie, de nos jours, les possibilités thérapeutiques permettent de régénérer en partie les pertes tissulaires.

La parodontologie a très grandement bénéficié du progrès des autres disciplines de l'odontologie. L'amélioration de l'imagerie médicale permet une évaluation plus fine des volumes tissulaires perdus. La recherche dans les biomatériaux a permis le développement de matériaux de comblement osseux et de membranes plus performantes, apportant un bénéfice supplémentaire à nos techniques de régénérations. Les progrès technologiques ont fait évoluer nos traitements non chirurgicaux, nous sommes passés ainsi d'une instrumentation manuelle à un système sonore ou ultra sonore.

Si nos capacités de traitement ont très fortement bénéficié des progrès technologiques, en revanche, nos capacités de pronostic ont peu progressé ces dernières années. Pourtant, comme nous allons le voir, il semblerait que ce secteur aussi va connaître des changements qui auront un impact sur nos choix thérapeutiques.

Pour cela après avoir présenté la maladie parodontale et sa pathogénie, nous étudierons l'intérêt du test génétique en parodontie et pour finir nous verrons qu'il existe un lien entre le facteur génétique et certains paramètres du patient.

1. La maladie parodontale

1.1. Définition, classification et facteurs de risques

1.1.1. Définition

La maladie parodontale est une infection polymicrobienne et multifactorielle initiée par la présence de bactéries dans le sulcus gingival. Ces dernières génèrent une inflammation tissulaire qui peut entraîner une destruction du ligament alvéolaire, de l'os sous-jacent et du cément allant jusqu'à la perte de la dent. La composante inflammatoire résulte de l'agression microbienne modulée par la réponse immunitaire de l'hôte (1,2).

1.1.2. Classification

En 1999, l'Académie américaine de parodontologie (AAP) a organisé un Atelier International sur la classification des maladies et des conditions parodontales.

La classification des maladies parodontales, qui résulte de cet atelier, a pour but de définir le niveau d'atteinte parodontale et les formes cliniques qui s'y rattachent. Le diagnostic résultant des éléments cliniques, radiographiques et biologique de l'atteinte parodontale sera établi à partir de cette classification. De ce diagnostic découlera un plan de traitement et un pronostic propre à chaque patient. D'un point de vue scientifique, une classification commune est le seul moyen d'établir des recherches cliniques ou épidémiologiques comparables entre elles (3).

- **Maladies gingivales induites par la plaque :**
 1. Gingivites associées uniquement à la présence de plaque dentaire.
 2. Maladies gingivales modifiées par des facteurs systémiques.
 3. Maladies gingivales modifiées par la prise de médicaments.
 4. Maladies gingivales modifiées par la malnutrition.

- **Maladies gingivales non induites par la plaque dentaire :**
 1. Maladies gingivales d'origine bactérienne spécifique.
 2. Maladies gingivales d'origine virale
 3. Maladies gingivales d'origine fongique
 4. Maladies gingivales d'origine génétique
 5. Manifestations gingivales de conditions systémiques
 6. Lésions traumatiques
 7. Réactions à corps étrangers
 8. Origine indéterminée

Tableau 1 les maladies gingivales

- **Parodontites chroniques :**
 1. Localisées
 2. Généralisées

- **Parodontites agressives :**
 1. Localisées
 2. Généralisées

Tableau 2 les parodontites

- **Gingivite ulcéro-nécrotique**

- **Parodontite ulcéro-nécrotique**

Tableau 3 pathologies parodontales nécrotiques

- **Associées à des désordres hématologiques :**
 1. Neutropénies acquises
 2. Leucémies
 3. Autres

- **Associées à des désordres génétiques :**
 1. Neutropénies cycliques et familiales
 2. Syndrome de Down
 3. Syndromes de déficience de l'adhésion leucocytaire
 4. Syndrome de Papillon-Lefèvre
 5. Syndrome de Chediak-Higashi
 6. Syndrome histiocytosiques
 7. Agranulocytoses infantiles génétiques
 8. Syndrome de Cohen
 9. Syndrome d'Ehlers-Danlos (type IV et VIII)
 10. Maladie de stockage du glycogène
 11. Hypophosphatasies
 12. Autres

Tableau 4 parodontite en tant que manifestation de maladies systémiques

Cette classification est supposée d'abord simplifier le système antérieur trop rigide, ce qui pouvait poser des problèmes pour l'établissement d'un diagnostic chez les patients ne rentrant pas parfaitement dans le cadre des différents groupes de maladies parodontales (par exemple pour les adultes de plus de 40 ans présentant un parodontite dite juvénile ou évolutive). Elle permet également de tenir compte de l'évolution scientifique et de moduler la place des différents éléments pris en compte dans l'établissement du diagnostic parodontal (3).

1.1.3. Les facteurs de risques en parodontologie

Une proportion importante de la population présente une susceptibilité à la maladie parodontale, pourtant certains sujets sont relativement résistants à ses formes sévères. Ceci conduit à l'hypothèse selon laquelle il existe des facteurs de risque ou de susceptibilité modulant résistance ou prédisposition à une parodontite destructive (4).

Un facteur de risque peut être défini comme un effet ou une caractéristique qui a été associé à une augmentation d'apparition de la maladie (5). Il est important de noter que les facteurs de risque sont associés à une maladie mais ne provoquent pas nécessairement cette maladie.

En ce qui concerne la maladie parodontale neuf facteurs de risque sont communément retenus : un biofilm contenant certains pathogènes ou certaines associations pathogènes, des modifications significatives de la réponse de l'hôte, le tabac, le stress, l'âge, le sexe, des facteurs endocriniens et des maladies systémiques, (par exemple le diabète et les facteurs hormonaux), des facteurs socio-économiques, et enfin, des facteurs génétiques (4).

1.1.4. Conclusion

La santé parodontale peut être considérée comme un état d'équilibre dans lequel la population bactérienne coexiste avec l'hôte et où aucun dommage irréparable n'apparaît dans les tissus de ce dernier. Toutefois, la maladie peut apparaître quand la composition et les activités métaboliques des communautés du biofilm sont perturbées. C'est alors que le déséquilibre entre les différents groupes de bactéries pathogènes va entraîner la maladie, tandis que, seules, ces bactéries sont incapables de nuire (4).

1.2. Pathogénie de la maladie parodontale

1.2.1. Rupture de l'homéostasie

La rupture de l'homéostasie parodontale peut être divisée en quatre étapes : la lésion initiale, la lésion précoce, la lésion établie et la lésion avancée (6).

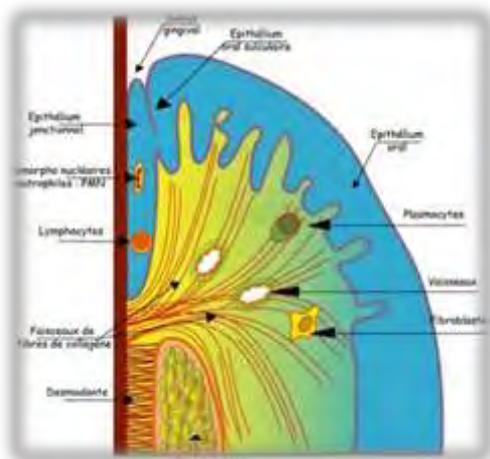


Figure 1: lésion initiale (7)

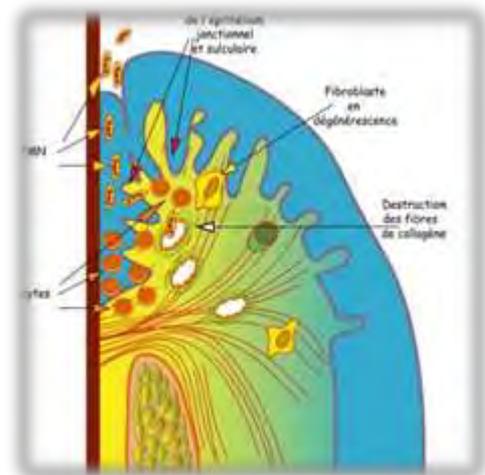


Figure 2: lésion précoce (7)

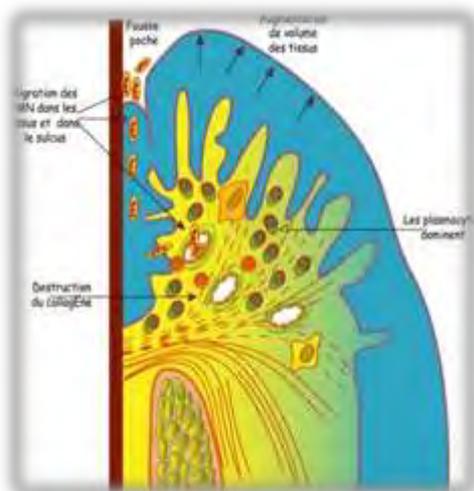


Figure 3 : lésion établie (7)

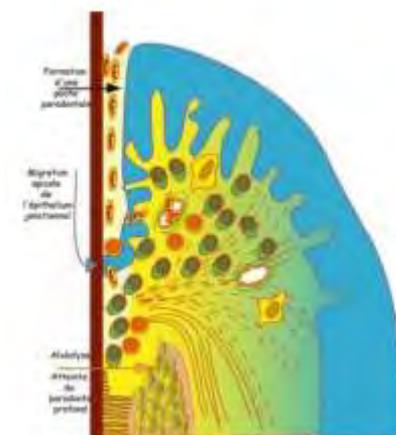


Figure 4: lésion avancée (7)

La lésion initiale (figure 1) se traduit par l'augmentation de l'apport sanguin et de la sécrétion du fluide gingival sulculaire qui contient des marqueurs de l'inflammation. Il y a une extravasation des leucocytes polynucléaires vasculaires vers le sulcus à travers l'épithélium jonctionnel. Les cellules sont attirées par les produits bactériens et par des substances émises par l'hôte comme l'interleukine-8, des protéines plasmatiques, ou des facteurs du complément. Il est à noter que les lymphocytes restent confinés dans les tissus gingivaux (8).

La lésion précoce (figure 2) survient après une semaine de dépôt de plaque, elle se traduit par l'augmentation de la vascularisation de la zone. La perméabilité de l'épithélium jonctionnel augmente permettant aux neutrophiles de plus en plus nombreux de se diriger vers le sulcus gingival. La population lympho-plasmocytaire est faible à ces stades réversible de la maladie parodontale et dominé par les lymphocytes T. La flore pathogène se met en place et la profondeur du sillon gingivo-dentaire augmente (8).

La lésion établie (figure 3) correspond à une exposition plus longue des tissus aux microorganismes, se traduisant par l'augmentation de l'inflammation. L'exsudation du fluide gingival sulculaire et la sécrétion des polymorphonucléaires neutrophile (PMN) dans les tissus et le sulcus augmentent. L'œdème entraîne l'augmentation de la profondeur de la fausse poche, on note aussi une forte présence des plasmocytes dans le tissu conjonctif (8).

La lésion avancée (figure 4) correspond au passage de la gingivite à la parodontite, stade irréversible de la pathologie. La migration apicale de l'épithélium jonctionnel contribue à l'approfondissement de la poche parodontale. La plaque migre également dans cette poche, les bactéries pathogènes trouvent alors un terrain favorable pour se développer. La perméabilité de l'épithélium jonctionnel augmente encore permettant le passage d'antigène bactérien dans les tissus favorisant l'arrivée de PMN. Les radicaux libres, les enzymes protéolytique entraînent une destruction des tissus, provoquant la résorption de l'os alvéolaire (8).

1.2.2. La réponse de l'hôte : l'inflammation

Bien que l'origine de ces pathologies soit infectieuse, la réponse de l'hôte joue un rôle important dans la genèse de ces maladies, en mettant en jeu un grand nombre d'acteurs de l'inflammation et de l'immunité. La localisation, l'extension et la composition de ces lésions sont influencées par la morphologie et la physiologie du sillon gingivo-dentaire. L'inflammation se situe au premier rang de l'immunité non spécifique, elle est assurée par les macrophages et les polymorphonucléaires neutrophiles, mais aussi des cellules comme les fibroblastes ou les kératinocytes.

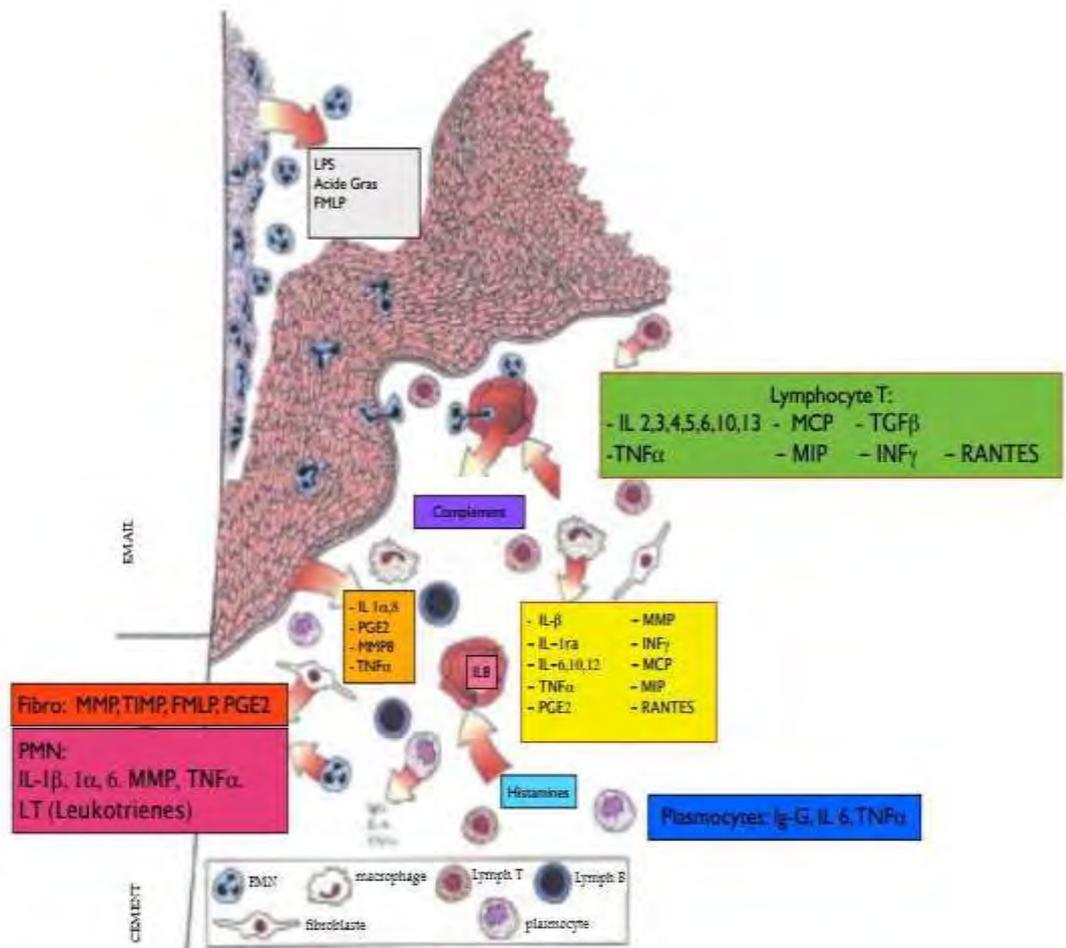


Figure 5 la réaction inflammatoire parodontale(10)

La réponse de l'hôte est, au départ, essentiellement protectrice. Mais une réponse incontrôlée, trop forte ou trop faible, peut entraîner la destruction du parodonte. Celle-ci est régulée par un grand nombre de médiateurs chimiques, comme les cytokines, leurs récepteurs, les dérivés de l'acide arachidonique et les métalloprotéinases matricielles (MMP) (9).

A. Les cytokines

Les cytokines sont des polypeptides de bas poids moléculaire produits par les cellules immunitaires et non-immunitaires. Elles permettent la communication entre cellules et agissent comme des hormones autocrines ou paracrines.

Dans cette famille on retrouve par exemple les interleukines (IL), les interférons, des facteurs de croissance, des facteurs cytotoxiques. Elles sont impliquées dans un grand nombre de processus biologiques comme la prolifération, le développement, la différenciation, l'homéostasie, la cicatrisation, la régénération et l'inflammation (11). IL-1, IL-6, IL-8, TNF α sont des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par des cellules immunocompétentes, comme les lymphocytes T et les monocytes, mais aussi par des cellules endothéliales, les fibroblastes et les kératocytes (12).

L'interleukine-1

L'interleukine-1 a de nombreuses fonctions dans l'immunité, l'inflammation, le maintien ou la rupture de l'homéostasie parodontale. Elle peut être sous deux formes IL-1 α restant associée à la cellule et IL-1 β qui est sécrétée. L'interleukine-1 est liée à la destruction des tissus (perte osseuse et inhibition de la formation osseuse) et à la perte d'attache (11). Elle agit sur les polymorphonucléaires neutrophiles en stimulant leur dégranulation. Ils libèrent leur contenu lysosomal dans le milieu extracellulaire ce qui facilite la bactéricidie et la phagocytose, à cela des granules cytotoxiques et des protéases vont provoquer des destructions tissulaires importantes. L'interleukine 1 induit et active les métalloprotéinases matricielles par l'intermédiaire de la prostaglandine E2 et de la plasmine. Son expression est induite par les bactéries du complexe orange de Socransky (13–15), par des produits bactériens comme des lipopolysaccharides, des fimbriae de *P.gingivalis*, par le TNF α et par elle-même (13).

Le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α)

Le TNF α partage un grand nombre d'activités avec l'interleukine-1. Ces deux cytokines induisent l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales qui autorisent le rattachement des polymorphonucléaires et des monocytes à leur surface. Il est synthétisé et sécrété par les mêmes cellules que l'IL-1. Le TNF α est impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et dans les destructions tissulaires qui les accompagnent.

L'interleukine-1 et le TNF α stimulent la production par les fibroblastes de collagénases qui dégradent le collagène de type 1. L'IL-1 potentialise l'action du TNF α car ce dernier est 100 fois plus puissant que l'interleukine-1 en termes de capacité à résorber le tissu osseux par activation des ostéoclastes (8).

L'interleukine 6

L'interleukine 6 influence la réponse immunitaire et l'inflammation. Sa production est induite par les lipopolysaccharides, le TNF α et par *P. gingivalis* (13). Elle est impliquée dans la maturation des lymphocytes B en plasmocytes capables de sécréter des anticorps. Cette cytokine stimule la formation d'ostéoclastes, participant ainsi à l'homéostasie osseuse et à sa résorption. L'IL-6 a été retrouvée en grande quantité dans les parodontites « réfractaires ». Le fluide gingival des sites actifs contient plus d'IL-6 que les sites au repos. A noter que l'interleukine-1 β induit la production d'interleukine-6 par les fibroblastes gingivaux (11).

L'interleukine 10

L'interleukine 10 est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages. Elle joue un rôle important dans le contrôle de la progression des maladies parodontales. L'IL-10 induit la diminution de la production de l'IL-1 et du $\text{TNF}\alpha$ par les monocytes et les polymorphonucléaires, probablement en induisant la sécrétion d'IL-1ra antagoniste de l'IL-1 β . De plus, l'interleukine-10 inhibe la synthèse de métalloprotéinases matricielles par les fibroblastes et les macrophages et accélère celle des inhibiteurs des métalloprotéinases. L'IL-10 joue donc un rôle protecteur au cours des parodontites (8).

B. Les métabolites de l'acide arachidonique

L'acide arachidonique est le précurseur essentiel de plusieurs classes de molécules signal : les prostaglandines, les prostacyclines, les thromboxanes et les leucotriènes.

Les prostaglandines et les autres eicosanoïdes sont des hormones locales en raison de leur courte durée de vie. Elles modifient les activités des cellules où elles sont synthétisées, ainsi que celles des cellules voisines. La nature de ces effets peut varier d'un type de cellule à un autre, contrairement à l'action plus uniforme des hormones globales telles que l'insuline ou le glucagon. Les prostaglandines stimulent l'inflammation, régulent le flux sanguin de certains organes, contrôlent le transport ionique à travers les membranes, modulent la transmission synaptique et induisent le sommeil (16,17).

La prostaglandine E₂ est impliquée dans la résorption osseuse et la destruction tissulaire. De plus, elle inhibe la production de certaines cytokines comme le $\text{TNF}\alpha$. Elle pourrait empêcher une inflammation trop importante entraînant une alvéolyse et stimulerait la cicatrisation. Cette prostaglandine serait induite par IL-1 et $\text{TNF}\alpha$ (11).

1.2.3. Conclusion

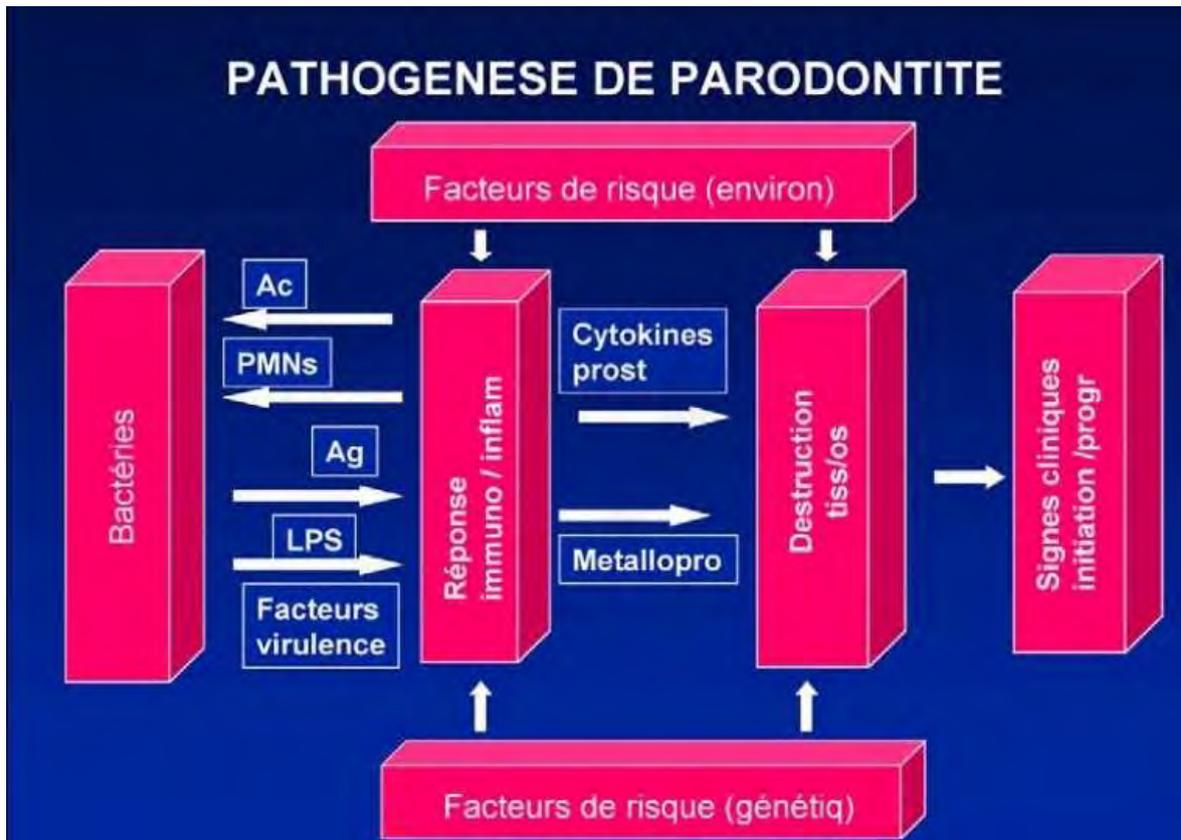


Figure 6 Page 2007

Comme nous le montre ce schéma, la pathogénie de la maladie parodontale est liée à l'équilibre entre l'activité bactérienne et la réponse de l'hôte. De plus cette illustration met en évidence le rôle important du facteur génétique non seulement dans la réponse inflammatoire mais aussi dans la destruction des tissus parodontaux.

2. Le test génétique et maladie parodontale

2.1. Variations génétiques et parodontites

La maladie parodontale est provoquée par la plaque bactérienne qui s'accumule dans la région du sillon gingivo-dentaire (18). La gingivite pourra se transformer, chez des patients permissifs, en parodontite. Cette évolution dépend de la réponse de l'hôte qui est liée dans une certaine mesure à l'immunité acquise, mais est déterminé de façon prédominante par le schéma génotypique du malade (19).

Les facteurs génétiques considérés comme ayant une influence sur la réponse de l'hôte et pour lesquels une relation avec la maladie parodontale a été établie appartiennent à deux grandes catégories : la première comporte les facteurs génétiques évidents qui entraînent des maladies génétiques déclarées telles que le syndrome de Papillon-Lefèvre et le déficit d'adhésion leucocytaire, et au cours desquelles des manifestations parodontales paraissent. La seconde comprend des facteurs génétiques plus discrets qui n'affectent pas de façon perceptible l'état général du patient mais le prédisposent néanmoins à la maladie parodontale (19).

2.1.1. Preuves d'une prédisposition génétique à la maladie parodontale

Les études qui font la preuve de prédisposition à la maladie parodontale peuvent être regroupées en quatre catégories. Elles sont basées sur une approche statistique afin de déterminer la composante génétique, sur un modèle génétique et sur une méthode d'étude (1):

- l'étude des maladies héréditaires et des syndromes génétiques
- les études familiales
- les études de jumeaux
- les études de la population

A. L'étude des maladies héréditaires et des syndromes génétiques

Dans les cas de désordre génétique de type Mendélien impliquant un seul gène, la cartographie du génome humain a permis l'identification de ce gène. Cette cartographie a aussi permis d'identifier les gènes ayant un effet important dans les pathologies comme les parodontites agressives (20,21).

Certains syndrome mono génétiques sont associés avec certaines formes de parodontites sévères (syndrome de Chediak-Higashi, défiance de l'adhésion des neutrophiles, syndrome de Papillon-Lefèvre, syndrome d'Ehlers-Danlos...) (40). Ces conditions partagent les mêmes principes : elles sont héritées comme un simple trait Mendélien qui est provoqué habituellement par l'altération génétique d'un seul locus. Ces conditions démontrent clairement qu'une mutation génétique sur un seul locus peut transmettre la susceptibilité à la maladie parodontale (21). Cependant, les formes parodontales non-syndromiques peuvent présenter des signes cliniques similaires aux formes syndromiques. Ainsi dans le cas de parodontites agressives non-syndromiques, si les patients présentent des manifestations cliniques de la maladie parodontale, en revanche ils ne présentent pas d'autre signes de pathologies (22–24).

B. Les études familiales

D'un point de vue génétique, les parodontites non-syndromiques sont bien plus complexes que les simples maladies mendéliennes. Les études indiquent qu'il y a de multiples formes génétiques de parodontites agressives, mais il est actuellement peu évident de déterminer le nombre de gènes de l'inflammation impliqués dans ces formes non-syndromiques (20,21).

Nombreuses sont les données qui suggèrent qu'un facteur familial est impliqué dans la transmission de la parodontite agressive localisée (anciennement à début précoce). Boughman et al. estiment que 40 à 50% des enfants issus de mêmes parents dans des familles où un frère ou une sœur présentait une parodontite agressive localisée présentent également la maladie (25). Les modèles familiaux peuvent aussi indiquer l'exposition à un facteur environnemental commun. Il est donc important de prendre en considération, dans ces études, les facteurs de risque environnementaux et les comportements familiaux. Ceux-ci incluront l'éducation, l'origine socio-économique, l'hygiène buccale, la possibilité de transmission bactérienne, les maladies comme le diabète et les caractéristiques de l'environnement comme le tabagisme passif, etc. Ainsi, les interactions complexes entre les gènes et l'environnement doivent être pris en considération dans l'évaluation du risque familial pour la maladie parodontale (9,23).

Il est universellement reconnu que les maladies parodontales sont hétérogènes et qu'il est difficile de les classer dans des catégories définies. Même au sein des familles, elles peuvent coexister sous de multiples formes. Ainsi, Spektor et al. ont documenté l'apparition, en 1985, d'une parodontite prépubertaire généralisée et d'une parodontite à début précoce (actuellement parodontite agressive généralisée et parodontite agressive localisée) chez le même sujet (26). Il semblerait bien que ces différentes formes de parodontites à début précoce aient un fond génétique commun et qu'elles n'en soient, en fait, que les manifestations phénotypiques survenant dans les circonstances environnementales différentes (27). Ce constat a incité l'Académie Américaine de Parodontie à modifier la classification des maladies parodontales dans sa forme actuelle.

C. Les études de jumeaux

L'étude des caractéristiques phénotypiques des jumeaux monozygotes est une méthode pour différencier les variations liées aux facteurs environnementaux et génétiques. Dans le cas de jumeaux monozygotes n'importe quelle discordance dans la maladie entre les jumeaux doit donc être liée à un facteur de l'environnement (22). En revanche n'importe quelle discordance entre des jumeaux dizygotes peut émaner d'un facteur environnemental et/ou génétique. Ainsi, dans un environnement constant, une différence de discordance entre monozygote et dizygote détermine l'impact des gènes partagés par les jumeaux monozygotes (1,28).

Dans une étude basée sur 110 paires de jumeaux adultes, une composante génétique significative a été identifiée. Les auteurs suggèrent que 38 à 82% des variations, au sein de la population, pour la profondeur de poche, la perte d'attache et la plaque dentaire peuvent être attribuées à un facteur génétique (29).

Une autre étude sur 117 paires de jumeaux adultes (64 monozygotes, 53 dizygotes) a révélé qu'approximativement la moitié des variations de la maladie parodontale dans la population est attribuée aux variations génétiques. Dans toutes les études, les résultats des jumeaux monozygotes présentaient moins de variation que les jumeaux dizygotes (28).

D. Les études de population

Les facteurs de risques environnementaux ou comportementaux sont le plus souvent découverts dans les études épidémiologiques ou dans les études de population. Les fréquences de polymorphismes d'un gène candidat, dont la production de protéine joue un rôle dans la réaction inflammatoire ou immunitaire, peuvent être comparées entre le groupe étudié et le groupe témoin. Une différence significative dans la fréquence d'un polymorphisme spécifique, entre un groupe malade et un groupe témoin, met en évidence un rôle du gène candidat dans la détermination de la susceptibilité à la maladie. Ainsi cette méthode peut aider à élucider la pathogenèse d'une maladie, identifier la cause de l'hétérogénéité et finalement identifier les individus les plus menacés par la maladie (9,30).

Il n'a pas été mis en évidence de modèle de transmission génétique qui soutiendrait un rôle étiologique pour la mutation d'un seul gène dans les parodontites chroniques. Il est beaucoup plus difficile d'identifier et de démontrer rigoureusement un rôle étiologique pour un gène spécifique dans le cas de désordre génétiques complexes. Par contraste avec les maladies génétiques simples qui peuvent être provoquées par mutation d'un seul gène, il est probable que l'effet additif de multiples gènes soit déterminant dans la susceptibilité de la maladie dans le cas de maladie complexe comme les parodontites (20,23).

2.1.2. Polymorphisme des molécules inflammatoires et parodontites

A. Considérations générales

Les études cherchant à établir une association entre le génotype et la parodontite sont difficile à mettre en place car de nombreux polymorphisme sont étudiés. (23).

La difficulté de réalisation de ces études peut être liée à la sensibilité et à la spécificité des tests utilisés, mais aussi aux nombres de candidats inclus dans ces études et à l'origine ethnique de ceci (23).

B. L'interleukine 1

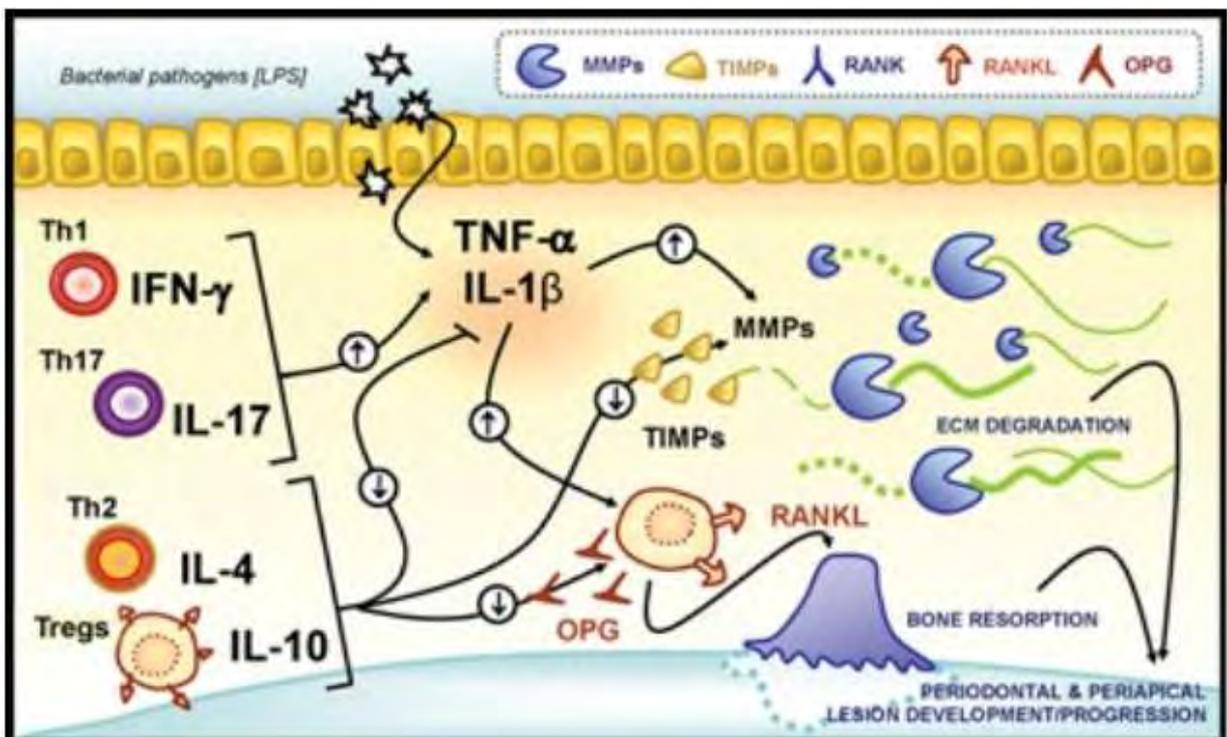


Figure 7 interleukine-1 et résorption osseuse(31)

Parkhill et al. ont réalisé une enquête sur la fréquence du polymorphisme pour l'IL-1 β -3953 chez la population caucasienne présentant une parodontite agressive comparé à un groupe témoin. Cette étude montre que la fréquence de cet allèle est significativement plus élevée chez les patients présentant une parodontite agressive ($p=0,025$). Après stratification, il a été également démontré, chez les patients fumeurs, une augmentation significative de la fréquence de l'allèle -3953 parmi les individus atteints de parodontites agressive ($p=0,02$) comparé au groupe fumeur témoin. En revanche il n'y a pas de variation de la fréquence d'IL-1 β -3953 chez les patients non-fumeurs présentant une parodontite agressive comparé aux patients non-fumeurs du groupe témoin. L'interleukine-1 β -3953 est retrouvée à une plus grande fréquence chez les patients fumeurs ayant une parodontite agressive (odds ratio (OR)=4,9) en comparaison aux patients fumeur du groupe témoin. Ceci laisse à penser que l'association de l'interleukine-1 β avec le tabagisme est un facteur de risque pour la parodontite (32).

L'étude de 139 patients non-fumeurs et IL-1 positif, a révélé une hausse significative des chances de présenter un pourcentage de saignement au sondage positif, après motivation à l'hygiène et quatre visites de contrôle ($p=0,04$). Dans les faits, les patients IL-1 négatifs ont 50% de chance en moins de présenter une augmentation du saignement au sondage durant la thérapeutique de soutien. Une analyse supplémentaire a exploré la relation entre le génotype et le pourcentage de saignement au sondage au cours de la visite de contrôle la plus récente. Un modèle linéaire a montré un effet statistiquement significatif du statut génotypique après avoir corrigé l'accumulation de la plaque et traité les poches résiduelles (≥ 5 mm). Les sujets IL-1 négatifs présentaient le pourcentage de saignement au sondage le plus bas ($p=0,0097$). L'observation, chez les patients IL-1 positifs, de l'augmentation du saignement au sondage, indique que certains individus ont une prédisposition génétique à une réponse hyper inflammatoire des tissus parodontaux (33).

C. L'interleukine-6

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer si le polymorphisme de l'interleukine-6 prédispose aux parodontites. Malheureusement, les résultats des études sur l'association entre ces polymorphismes et les formes cliniques de ces maladies sont contradictoires. L'analyse de ces études montre que les porteurs de l'allèle -174 G ont un risque augmenté de développer une parodontite. Plus précisément cet allèle n'augmente pas le risque de parodontite chronique mais favorise le développement de parodontites agressives (OR:1,35 ; indice de confiance (IC) 95%:1,06-1,73 ; p=0,02) (34).

Nibali et al. ont établi que l'allèle -174 G est associé à une augmentation de la détection d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et de *Porphyromonas gingivalis*. Ces résultats impliquent que le polymorphisme de cet allèle augmente le risque parodontal par altération de la compétence immunitaire (35).

En ce qui concerne l'interleukine-6-572 C/G, les études ont montré qu'il n'y avait aucune différence de distribution de cet allèle entre les parodontites chroniques et le groupe témoin. Pourtant, le génotype G/G a de façon significative augmenté le risque de parodontite chronique par rapport aux porteurs de l'allèle C (génotype G/C;C/C). Les analyses phénotypiques ont montré que l'allèle -572 G a augmenté de façon significative le risque de parodontites agressives se développant par rapport à l'allèle -572 C (OR : 1,79 ; IC de 95%:1,18-2,72; p=0,006). Sur la base des éléments susmentionnés, on peut en conclure que le polymorphisme -572 C/G prédispose aux parodontites chroniques et agressives (36).

D. L'interleukine-10

Les études sur l'association entre le polymorphisme de l'IL-10 -819 C/T et les parodontites montrent des résultats significatifs concernant les patients ayant une parodontite chronique (OR : 1,48 ; IC=95 % : 1,01-2,17). Ces études montrent aussi que l'allèle T a une faible influence sur le risque de maladie parodontale. En ce qui concerne les parodontites agressives, les résultats montrent qu'il n'y a pas, chez les caucasiens, de différence significative entre les groupes étudiés et les groupes témoins (37).

Dans le cas de parodontites chroniques, les différentes études montrent une fréquence plus importante de l'allèle -592 A/G chez les patients étudiés (OR=1,52 ; IC=95%:1,23-1,87). Plus précisément, l'allèle A semble être plus fréquent dans le cas de parodontite chronique par rapport au groupe témoin en bonne santé, signifiant que l'IL-10 -592 augmente le risque de parodontite chronique (37).

A ce jour, il n'est pas possible de déterminer si l'IL-10-592 A/G est un facteur de risque pour les parodontites agressives, du fait de l'absence de publication sur ce sujet.

E. Le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α)

Plusieurs études semblent faire le lien entre le polymorphisme du TNF α et la sévérité de la maladie parodontale. Ainsi, une étude portant sur 65 patients présentant une parodontite sévère révèle une différence significative du polymorphisme du TNF α entre le groupe étudié et le groupe témoin (OR=4,64 ; $p<0,001$) (38). Toutefois l'étude de Craandijk J. et al. semble contre dire cette affirmation. Sur 90 patients ayant une parodontite il ne relève pas de différence de génotype ou de fréquence d'allèle du TNF α comparé aux 264 patients du groupe témoin. Il en conclut donc que le polymorphisme du TNF α n'est pas un facteur de sensibilité ou aggravant à la maladie parodontale et cela quel que soit le statut tabagique du patient (39).

F. Les récepteurs aux immunoglobulines

Les récepteurs d'immunoglobulines (Fc) ont fait l'objet d'un nombre d'études limité portant essentiellement sur la population asiatique. Ainsi, il existerait un lien entre la maladie parodontale et le polymorphisme des récepteurs d'immunoglobulines (5).

En 2011) une étude portant sur 60 patients présentant une parodontite agressive généralisée montre une augmentation de la fréquence de l'allèle R pour le génotype FcγRIIa H/R par rapport au groupe témoin en bonne santé. Cette étude conclue que ce génotype peut être un facteur de risque pour les parodontites agressives (40).

2.2. Le test de susceptibilité aux parodontites (PST[®])

Depuis quelques années, les cliniciens disposent d'un test génétique qui indique si un patient présente un polymorphisme génétique au niveau des gènes codant la synthèse d'IL-1 β et d'IL-1 α . Ainsi il est possible de savoir si un génotype spécifique prédisposant aux maladies parodontales sévères est présent. Le patient est PST positif (PST+) si ce polymorphisme est présent et PST négatif (PST-) s'il est absent (8). La prévalence de ce polymorphisme est relativement élevée puisque les méta-analyses ont montré qu'environ 30% de la population générale est PST+ (36). Toutefois, il existe une différence de prévalence des patients PST+ selon les groupes ethniques. Les populations étudiées avec le PST[®] sont des patients caucasiens originaires des Etats-Unis et du Mexique et alors que la prévalence des maladies parodontales sévères est équivalent en Chine, seuls 2% des patients chinois testés sont PST+ (41,42).

2.2.1. Méthodologie du test de susceptibilité aux parodontites

La méthode de prélèvement est à la fois simple et non invasive pour le patient, le prélèvement se fait à l'aide d'un écouvillon stérile appliqué sur la joue en intra-buccal. Ce prélèvement est ensuite envoyé au laboratoire pour analyse.



Figure 8 kit de prélèvement



Figure 9 méthode de prélèvement

Le PST[®] permet d'examiner deux polymorphismes dans le groupe de gènes de l'interleukine. En premier lieu, l'ADN purifié est amplifié à l'aide d'amorces marquées à la biotine. L'analyse commence par une dénaturation de l'amplicon d'ADN biotinilé. Il est ajouté ensuite un tampon d'hybridation à l'échantillon ainsi qu'une bandelette sur laquelle sont imprégnés, d'une part, des sondes ciblant les séquences du type sauvage et du type muté des deux loci sur les gènes visés et, d'autre part, des témoins de contrôle.

Au cours de l'incubation sous agitation, les différents amplicons simple-brin s'hybrident avec les sondes qui leur sont complémentaires. Tout ADN qui se serait fixé de manière non spécifique est éliminé par une étape de rinçage rigoureux. Dans l'étape suivante, il est ajouté de la phosphatase alcaline conjuguée à de la streptavidine (le conjugué) : celle-ci se fixe aux molécules de biotine sur les amplicons par le groupement streptavidine. Après un autre rinçage, la phosphatase alcaline dénature un substrat qui a été ajouté, le NBT/BCIP, pour donner une coloration pourpre à brun qui rend visibles les amplicons fixés. Une grille de lecture permet une interprétation facile et rapide des bandes obtenues (8).

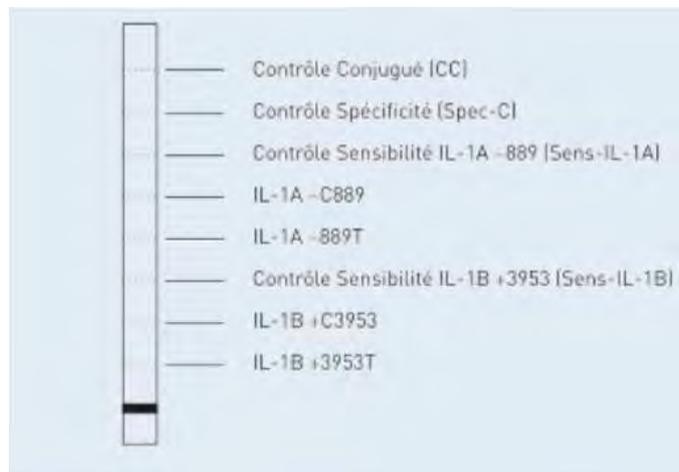


Figure 10: grille de lecture

GT **Rapport d'analyse GenoType® IL-1**
réalisée par Hain Lifescience
Analyse de la prédisposition à l'inflammation induite par IL-1

BIOCENTRIC (Zone d'Entreprises du Val d'Aran 1 82100 Bardet)

Serv. D'ODONTOLOGIE, 3 Ch. des Maraichers, CHU RANGUEIL
31059 Toulouse Cedex 9

Patient	S	G
Date de naissance	10.10.1977	
IL-1A-889T		CC
IL-1B-3953T		CC
Analyse No.	A00539877	
Date de prélèvement	10.04.2013	
Date d'analyse	17.04.2013	

Résultat

Risque de type A
 Risque de type B
 Risque de type C
 Risque de type D

L'analyse de susceptibilité à l'inflammation médée par l'IL-1 pour le patient Patient Biocentric montre un **risque de type B**. Un patient diagnostiqué type B présente une production normale d'interleukine-1 mais une production diminuée de récepteurs antagonistes de l'interleukine-1 (IL-1RN). Cela signifie que le patient Patient Biocentric présente une capacité génétique réduite à endiguer la réaction inflammatoire.

Figure 11 courrier patient

2.2.2. Sensibilité et spécificité du PST®

L'étude de Kornman et al. montre que pour le groupe non-fumeur ayant un test positif (N=62) l'odds-ratio est de 6,8 (IC=1,01-45,62). Pour le groupe des patients ayant entre 40 et 60 ans (N=41) l'odds-ratio est de 18,90 (IC=1,04-343,05). Les larges intervalles de confiance sont dus au fait de la petite taille des groupes d'études. Étant donné l'utilité de ce polymorphisme pour évaluer l'évolution de la maladie parodontale, il est donc instructif de connaître la sensibilité, la spécificité, les faux ou vrais positifs, aussi bien que le caractère prédictif de ces tests (42).

	Non-fumeurs (N=62)	Fumeurs (N=41)
Odds-ratio (IC)	6.8 (1.01-45.62)	18.90 (1.04-343.05)
Sensibilité (%)	74.19	82.93
Spécificité (%)	66.67	77.78
Faux positifs (%)	45.45	41.67
Faux négatifs (%)	15	6.9

Table 1 sensibilité du test génétique (59)

Les résultats montrent que le praticien aurait peu de chance de se tromper en déclarant qu'un patient fumeur ne présente pas ou que peu de risque parodontal lorsqu'il est PST- mais plus de chance de se tromper sur l'existence d'un risque lorsque le sujet est PST+.

De ces résultats nous pouvons calculer l'index de Youden qui est une mesure de la méthode de diagnostic. Il est dépendant de la spécificité et de la sensibilité :

$$Y = Se + Spe - 1$$

L'index de Youden est compris entre 0 (la méthode de dépistage n'est pas efficace) à 1 (la méthode est parfaite).

	Non-fumeurs	Fumeurs
Index de Youden	0.41	0.61

Table 2 valeurs prédictives du test génétiques

Ces résultats montrent que le test génétique PST[®] est plus efficace chez les patients fumeurs. Toutefois le seul indice de Youden ne permet pas de déterminer si un test médical est fiable ou non. De nombreux autres tests existent pour déterminer le rapport de vraisemblance permettant d'établir si un résultat positif ou négatif est fiable.

2.2.3. Intérêt du PST[®] dans nos traitements

A. L'examen clinique

D'un point de vue clinique, le praticien doit être capable de dépister à temps les sujets à risque de développer une parodontite sévère et mettre en place des méthodes de prévention, de traitements efficaces et/ou de maintenance. Prévenir c'est bien entendu prévoir, mais il ne faut pas perdre de vue que la prévention ne traite pas les pathologies existantes ; son objectif est de maintenir la santé des patients avant qu'ils soient atteints par ces pathologies.

Lors de l'interrogatoire médicale, certains éléments peuvent nous amener à réaliser un test génétiques chez nos patients :

- L'existence d'antécédents familiaux d'une pathologie parodontale (parents, fratrie).
- L'existence de facteurs de risques parodontaux tel que le tabac, les maladies systémiques...

a. Intérêt du test génétique chez le patient fumeur

Les études ont démontré que l'historique tabagique et le génotype IL-1 étaient significativement associés à la sévérité de la parodontite :

- Pour les non-fumeurs ou les fumeurs occasionnels (moins de 5 paquets par an), le génotype IL-1 positif présentait une augmentation modérée de l'odds-ratio des parodontites sévères de 3,75 (avec un intervalle de confiance (IC) de 95% : 1,04-13,50) à 5,27 (IC de 95% : 1,23-22,70), selon l'ethnie, comparés à une réponse négative du PST (43).
- Chez les fumeurs modérés (entre 5 et 10 paquets par an), qui sont PST + on note une augmentation de l'odds-ratio pour les parodontites modérées à sévère de 7,43 (IC de 95%:1,20-46,20) comparé aux non-fumeurs ou aux anciens fumeurs occasionnels qui étaient PST- (43).

Ces études confirment que le génotype d'IL-1 et le tabagisme sont des facteurs de risque objectifs de la maladie parodontale (ce risque est multiplié par 7,7 pour les gros fumeurs PST+). Toutefois d'autres études ont montré que s'il existait une forte interaction entre le polymorphisme de l'interleukine-1 et les patients fumeurs en revanche il n'y avait pas d'augmentation du risque de parodontite chez les patients non-fumeurs et PST+ (44). Ceci suggèrent que le polymorphisme d'IL-1 est un facteur de risque parodontal non essentiel à son déclenchement (45).

b. Intérêt du test génétique dans le cas de pathologie générale

En 2000, William et Offenbacher ont mis en relation les parodontites avec certaines maladies générales. Il s'agit là du retour d'un ancien concept : l'infection focale (8). La raison pour laquelle une infection parodontale peut essaimer à distance est due au fait que, lorsque l'épithélium de jonction est converti en épithélium de poche ulcéré, il autorise le passage de produits bactériens toxiques (46,47). Il est donc nécessaire de prévenir tout risque de parodontites chez certains patients fragiles.

Il existe une association entre les maladies cardiovasculaires et les parodontites. Les deux pathologies sont fondées sur le dysfonctionnement des monocytes lorsqu'ils sont en présence de facteurs bactériens comme les lipopolysaccharides. Il est donc important de tenir compte de la présence de maladie cardiovasculaire chez les patients puisque les infections parodontales peuvent aggraver et quelquefois provoquer des accidents cardiovasculaires (48,49). De plus le récepteur antagoniste IL-1 Ra joue un rôle majeur dans la protection des cardiomyocytes contre l'apoptose liée à une ischémie (50).

En cas de test positif, chez les patients présentant une cardiopathie, il sera certes nécessaire de mettre en place une thérapeutique adaptée, mais aussi d'informer le cardiologue de l'existence de ce facteur de risque.

L'interleukine-1 et notamment l'IL-1 β joue un rôle important dans le diabète (51). Pourtant les études ne montrent pas de lien direct entre le polymorphisme de l'interleukine-1 et cette pathologie (52). Les parodontites sont considérées comme la 8^{ème} complication du diabète, dans ce cas de figure l'intérêt du test génétique réside dans l'évaluation du potentiel de cicatrisation et du succès de nos thérapeutiques à moyen terme chez les patients diabétiques non équilibrés.

B. L'évaluation du risque parodontal

En 2003, Lang et Tonetti ont créé un modèle, d'« échelle du risque », qui évalue six groupes (53), il s'agit :

- Du pourcentage de saignement au sondage
- Du nombre de poche parodontale
- De la perte osseuse en fonction de l'âge
- Des maladies systémiques
- Du tabagisme
- Du nombre de dents absentes

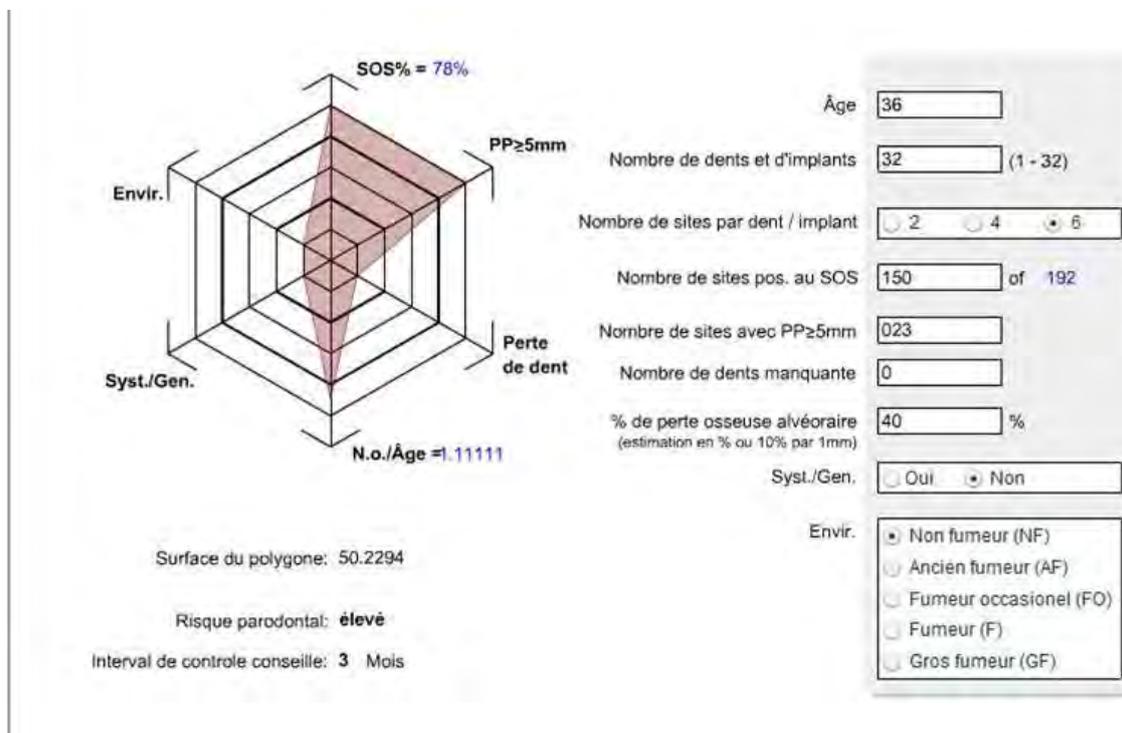


Figure 12 échelle de risque, Lang Tonetti 2003

L'aire du polygone (en rouge sur la figure 12) donne une visualisation plus simple du risque parodontal.

L'environnement évalue le risque tabagique en fonction du nombre de cigarettes consommées par jour :

- Ancien fumeur : si l'arrêt est supérieur à 5 ans.
- Fumeur occasionnel : jusqu'à 10 cigarettes par jour.
- Fumeur : jusqu'à 20 cigarettes par jour.
- Gros fumeur : si plus de 20 cigarettes.

Systemique/ état général prend en compte plus facteurs de risque :

- Le diabète de type I ou II.
- Le polymorphisme de l'IL-1.
- Le stress.

En ce qui concerne le polymorphisme de l'IL-1, Lang et Tonetti indiquent seulement si le test est positif ou négatif. Il pourrait être intéressant de modifier cette échelle afin d'affiner la visualisation du risque parodontal en distinguant des maladies systémiques le PST[®] et le stress.

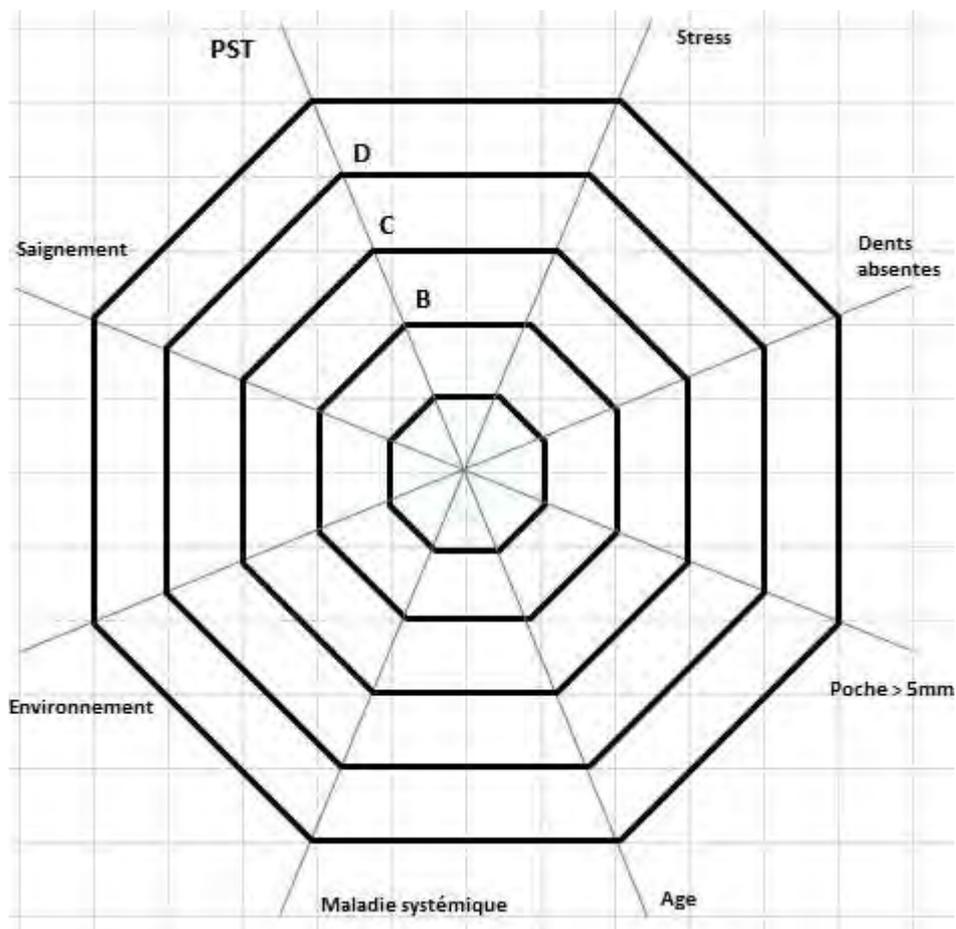


Figure 13 échelle du risque modifiée

Dans cette version modifiée de l'échelle du risque de Lang et Tonetti, la branche maladie systémique ne prend en compte les pathologies générales ayant un impact sur le parodonte séparant ainsi les risques acquis du risque inné.

Le PST[®] évalue le risque génétique en 4 types différents :

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

Dans la nouvelle forme d'évaluation du risque parodontal, l'échelle prend en considération le type de risque génétique, mais aussi le niveau de stress du patient. Ce dernier pourra être déterminé soit à l'aide d'une échelle visuelle d'évaluation soit à l'aide d'un questionnaire (test de Cungi par exemple).

C. Conséquence sur la maladie parodontale

a. La régénération

Chez les patients PST+, les études montrent que le gain d'attache ou la diminution de la profondeur de poche, lors de la mise en place de techniques de régénération tissulaire guidé (RTG), ne présentait pas de différence significative par rapport aux patients PST- (8).

En revanche les résultats à 4 ans montrent que le génotype positif présente une perte plus importante de l'attache gagnée ($p < 0,002$) et une augmentation de la profondeur de poche ($p < 0,001$). En résumé, la perte des tissus régénérés dans la première année, chez les patients PST+, est supérieur de 50% par rapport aux patients PST-. Au cours des visites de maintenance et sur une durée de un an, il existe plus de récurrences chez les patients PST+ que chez les patients PST- (54,55). D'où l'importance de mettre en évidence le PST[®] sur l'échelle du risque et de rapprocher les séances de maintenance chez ces patients.

b. La perte de dents

Il n'existe pas de relation significative entre la perte de dent et le génotype d'IL-1 chez les patients non-fumeur ayant une bonne maintenance parodontale. En revanche, les patients PST+ traités pour une parodontite sévère et en maintenance parodontale depuis au minimum 5 ans ont 2,7 fois plus de risque de perdre des dents que les patients PST-. Il est d'ailleurs surprenant d'apprendre qu'aucun des signes cliniques (furcation, pourcentage de perte osseuse, mobilité, profondeur des poches, rapport racine/couronne) n'est capable de prédire avec précision quelles seront les dents perdues chez les patients fumeurs PST+ (8).

3. Enquête clinique

3.1. Méthodologie

Notre étude cherche à établir un lien entre le polymorphisme génétique de nos patients et certains paramètres qualitatifs. Le choix des patients s'est fait de façon aléatoire à partir de leurs dossiers médicaux. Tous les patients proviennent du même cabinet libéral, spécialisé en parodontologie et en implantologie, situé à Toulouse. Le seul critère d'inclusion retenu pour cette étude a été la réalisation d'un test génétique. Le test génétique utilisé est le GenoType IL1[®] commercialisé par la société Biocentric. Les résultats sont classés en 4 niveaux de risques (type A, B, C, D).

3.2. Analyse des résultats

Cette analyse statistique consiste à comparer les répartitions de différents paramètres de nature qualitative (sexe, type de parodontite, antécédents, état de santé, résultat du PST[®]). C'est le problème de l'indépendance de variables qualitatives analysée à partir de différents tableaux de contingence par le test du χ^2 . Elle a été réalisée par le Pr. G. Brunel ancien chef de service du département de parodontologie de Toulouse.

L'échantillon des 150 patients se décompose comme suit :

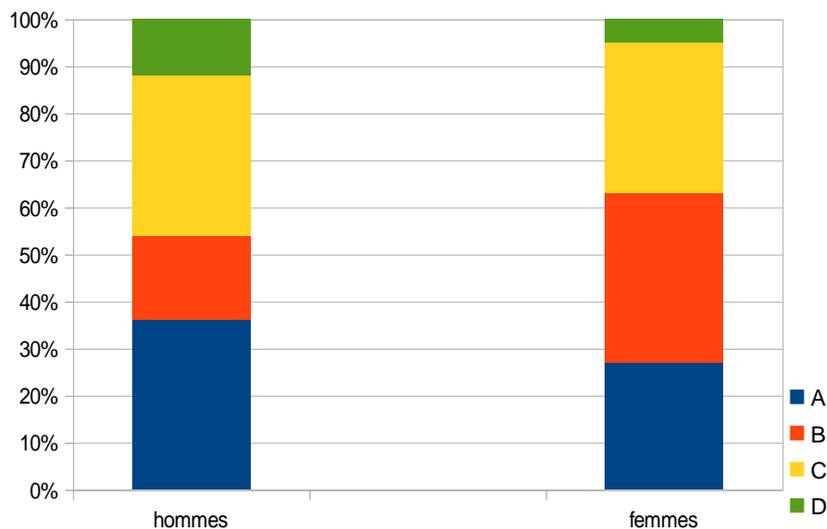
- 50 hommes pour 100 femmes.
- 45 test négatifs (A) et 105 positifs dont 45 B, 49 C et 11 D.
- 65 parodontites agressives généralisées (PAG), 11 parodontites agressives localisées (PAL), 64 parodontites chroniques généralisées (PCG) et 10 parodontites chroniques localisées (PCL).

3.2.1. Relation entre le génotype et le sexe des patients

- Peut-on établir un lien entre le sexe du patient et le polymorphisme de l'interleukine-1 ?

S'agissant de l'influence d'un facteur génétique sur un type de pathologie, il semble logique de s'interroger sur l'influence du sexe dans la transmission des différents génotypes. Ce qui conduit à un tableau de contingence de deux lignes (sexe) et quatre colonnes (tests A, B, C, D). Dans chaque case on trouve les effectifs observés correspondants, et entre parenthèses les effectifs théoriques calculés.

test \ sexe	A	B	C	D	total
Hommes	18 (15)	9 (15)	17 (16.4)	6 (3.6)	50
Femmes	27 (30)	36 (30)	32 (32.6)	5 (7.4)	100
Total	45	45	49	11	150



Un seul des effectifs théoriques calculés (3,6) est un peu inférieur à 5, on choisit de calculer le χ^2 classique :

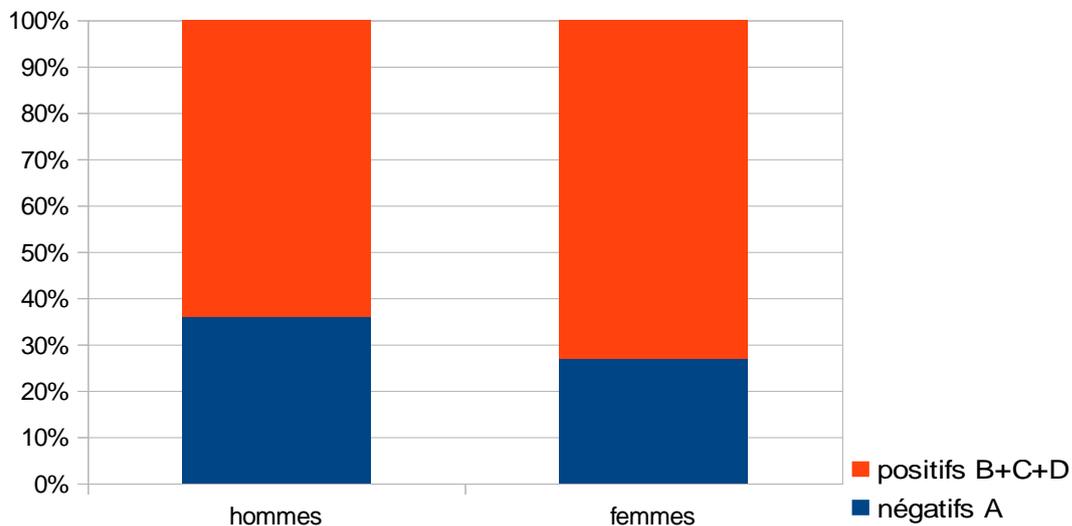
$$\chi^2 = (18-15)^2/15 + (9-15)^2/15 + (17-16,4)^2/16,4 + (6-3,6)^2/3,6 + (27-30)^2/30 + (36-30)^2/30 + (32-32,6)^2/32,6 + (5-7,4)^2/7,4 = 6,91$$

A 3 degrés de liberté, χ^2 est inférieur à 7,815, donc non significatif, au risque égal à 0,05. Il n'y a donc pas de différence significative de transmission ou d'acquisition du génotype de PST[®] entre hommes et femmes.

Toutefois le risque α est compris entre 0,05 et 0,10 et en analyse descriptive on dira que les tests positifs, en particulier du type B, sont proportionnellement légèrement plus nombreux chez les femmes.

Pour corriger l'insuffisance de l'effectif calculé ($3,6 < 5$), on répète la comparaison en regroupant tous les positifs :

Test \ Sexe	Négatifs A	Positifs B+C+D	total
Hommes	18 (15)	32 (35)	50
Femmes	27 (30)	73 (70)	100
Total	45	105	150



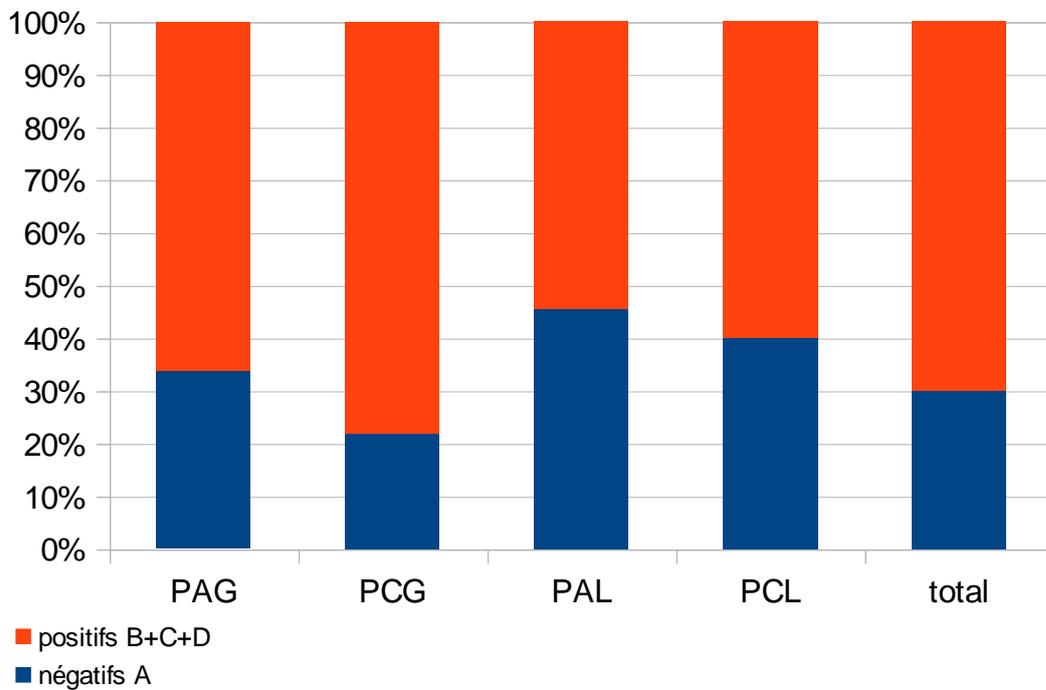
$$\text{Soit un } \chi^2 = (18-15)^2/15 + (32-35)^2/35 + (27-30)^2/30 + (73-70)^2/70 = 1,3$$

A 1 degré de liberté, χ^2 est inférieur à 3,84 donc non significatif au seuil de 0,05, ce qui confirme la conclusion précédente.

3.2.2. Test génétique et type de parodontite

- Y a-t-il un lien éventuel entre le résultat du test et la forme de parodontite ?

Diagnostic \ Test	Négatifs A	Positifs B+C+D	Total
PAG	22 (19.5)	43 (45.5)	65
PCG	14 (19.2)	50 (44.8)	64
PAL	5 (3.3)	6 (8.48)	11
PCL	4 (3)	6 (7)	10
Total	45	105	150

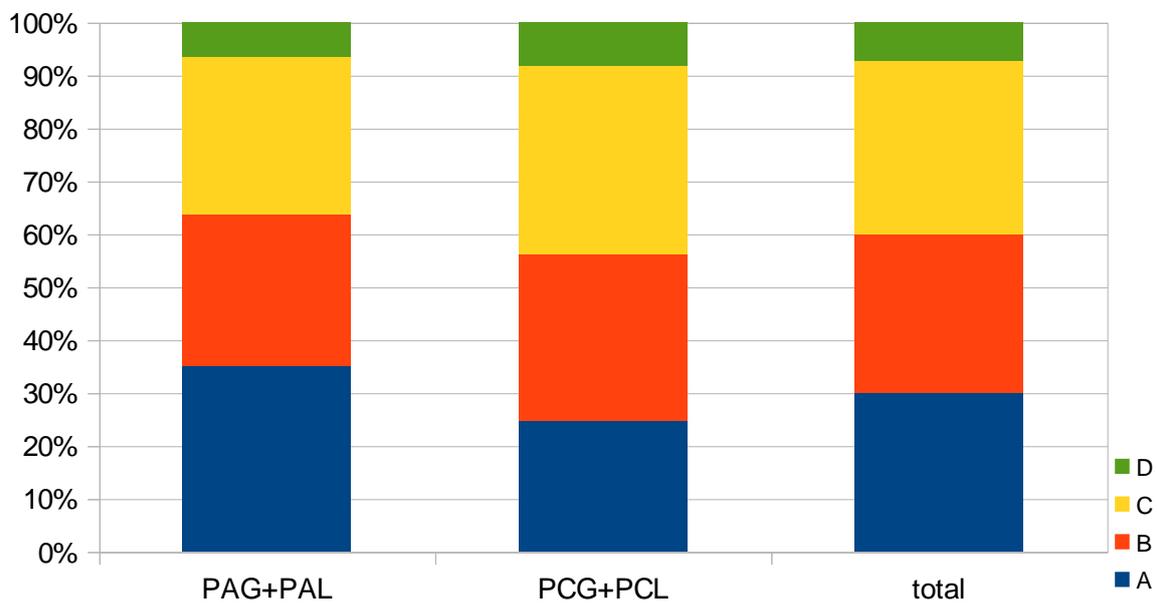


$$\text{Soit un } \chi^2 = (22-19,5)^2/19,5 + (43-45,5)^2/45,5 + (14-19,2)^2/19,2 + (50-44,8)^2/44,8 + (5-3,3)^2/3,3 + (7-8,48)^2/8,48 + (4-3)^2/3 + 6-7)^2/7 = 4,08$$

A 3 degrés de liberté, χ^2 est inférieur à 7,815, donc non significatif au risque α égal à 0,05.

- Existe-t-il un lien significatif entre la répartition des tests et les formes agressives et chroniques ?

test \ diagnostic	A	B	C	D	total
PAG+PAL	27 (23.1)	22 (23.1)	23 (25.2)	5 (5.6)	77
PCG+PCL	18 (21.9)	23 (21.9)	26 (23.8)	6 (5.35)	73
Total	45	45	49	11	150



Soit un $\chi^2 = (27-23,1)^2/23,1 + (22-23,1)^2/23,1 + (23-25,2)^2/25,2 + (5-5,6)^2/5,6 + (18-21,9)^2/21,9 + (23-21,9)^2/21,9 + (26-23,8)^2/23,8 + (6-5,35)^2/5,35 = 2$

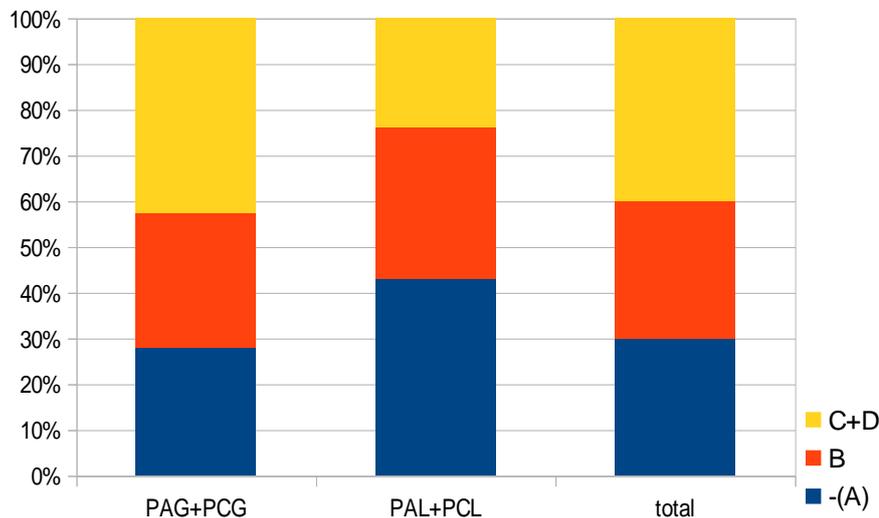
A 3 degrés de liberté, χ^2 est inférieur à 7,815, donc non significatif au risque 0,05. C'est-à-dire que sur l'échantillon analysé il n'y a pas de lien significatif entre le résultat du PST[®] et la forme de parodontite, agressive ou chronique.

- La répartition des tests est-elle significative entre les formes généralisées et les formes localisées ?

Test \ diagnostic	-(A)	B	C	D	total
PAG+PCG	36 (38.7)	38 (38.7)	46 (42.1)	9 (9.4)	129
PAL+PCL	9 (6.3)	7 (6.3)	3 (6.8)	2 (1.5)	21
Total	45	45	49	11	150

L'effectif théorique entre les formes localisées et le test D est très inférieur à 5 (1,5) et oblige à un regroupement entre les tests C et D :

Test \ Diagnostic	-(A)	B	C+D	total
PAG+PCG	36 (38.7)	38 (38.7)	55 (51.6)	129
PAL+PCL	9 (6.3)	7 (6.3)	5 (8.4)	21
Total	45	45	60	150



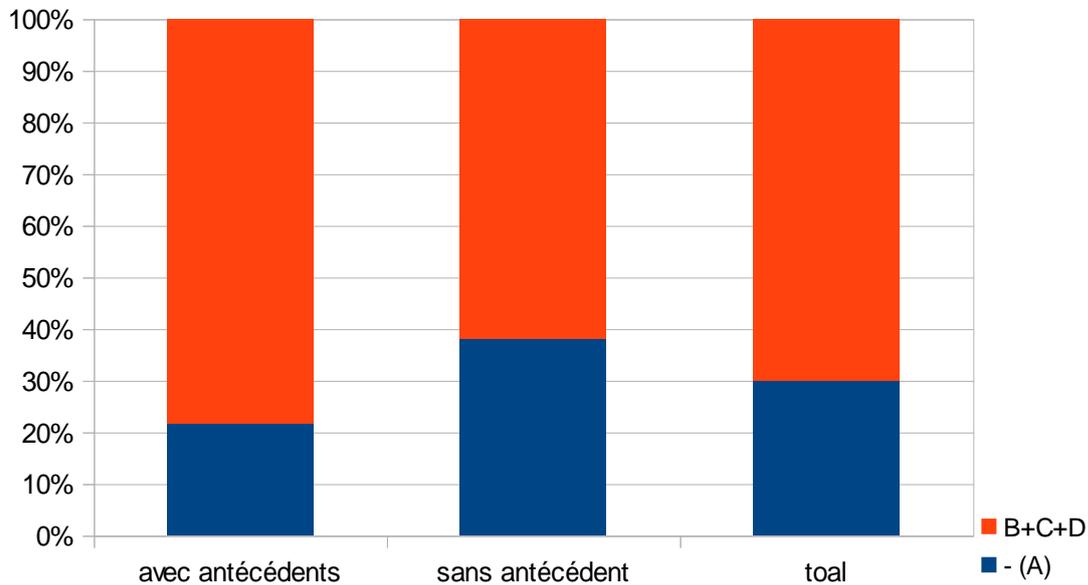
Soit un $\chi^2 = (36-38,7)^2/38,7 + (38-38,7)^2/38,7 + (55-51,6)^2/51,6 + (9-6,3)^2/6,3 + (7-6,3)^2/6,3 + (5-8,4)^2/8,4 = 3$

A 2 degrés de liberté, χ^2 est inférieur à 5,9, donc non significatif au risque 0,05. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de lien significatif entre le résultat du PST[®] et la forme de la parodontite, généralisée ou localisée.

3.2.3. Test génétique et antécédents familiaux

- Y-a-t-il un lien éventuel entre le résultat du test et les antécédents familiaux ?

diagnostic \ test	-(A)	B+C=D	Total
Avec antécédents	16 (22.2)	58 (51.8)	74
Sans antécédents	29 (22.8)	47 (53.2)	76
Total	45	105	150



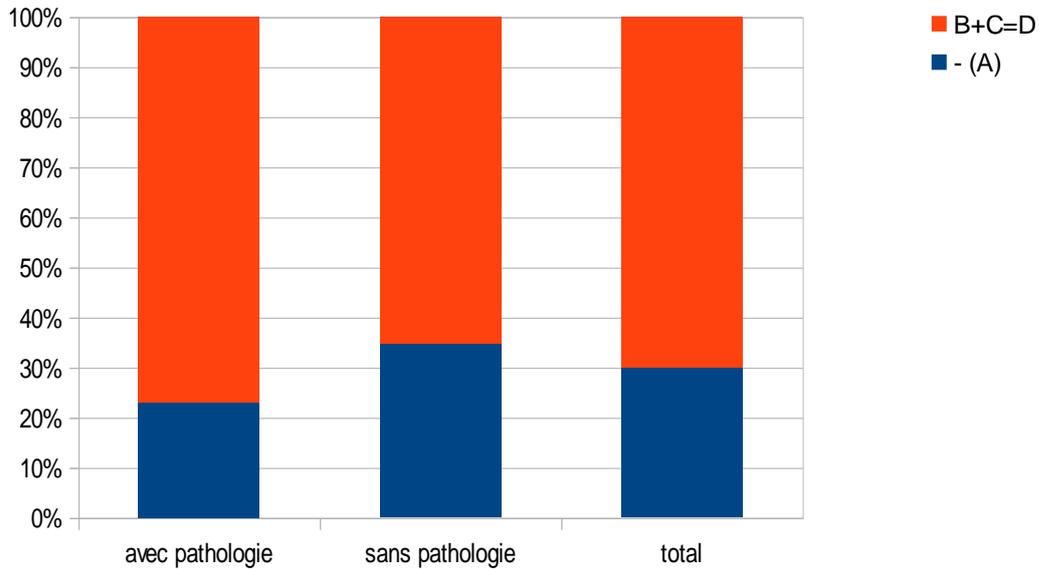
Soit un $\chi^2 = (16-22,2)^2/22,2 + (58-51,8)^2/51,8 + (29-22,8)^2/22,8 + (47-53,2)^2/53,2 = 4,88$

A 1 degré de liberté, χ^2 est supérieur à 3,8 et la différence observé est donc significative pour plus de 5%. Lorsque des antécédents familiaux existent et sont révélés à l'interrogatoire, le PST[®] est plus souvent positif.

3.2.4. Test génétique et pathologies générales

- Peut-on établir un lien entre la répartition des tests et l'existence d'une pathologie générale ?

Diagnostic \ Test	-(A)	B+C=D	total
Avec pathologie	14 (18.3)	47 (42.7)	61
Sans pathologie	31 (26.7)	58 (62.3)	89
Total	45	105	150



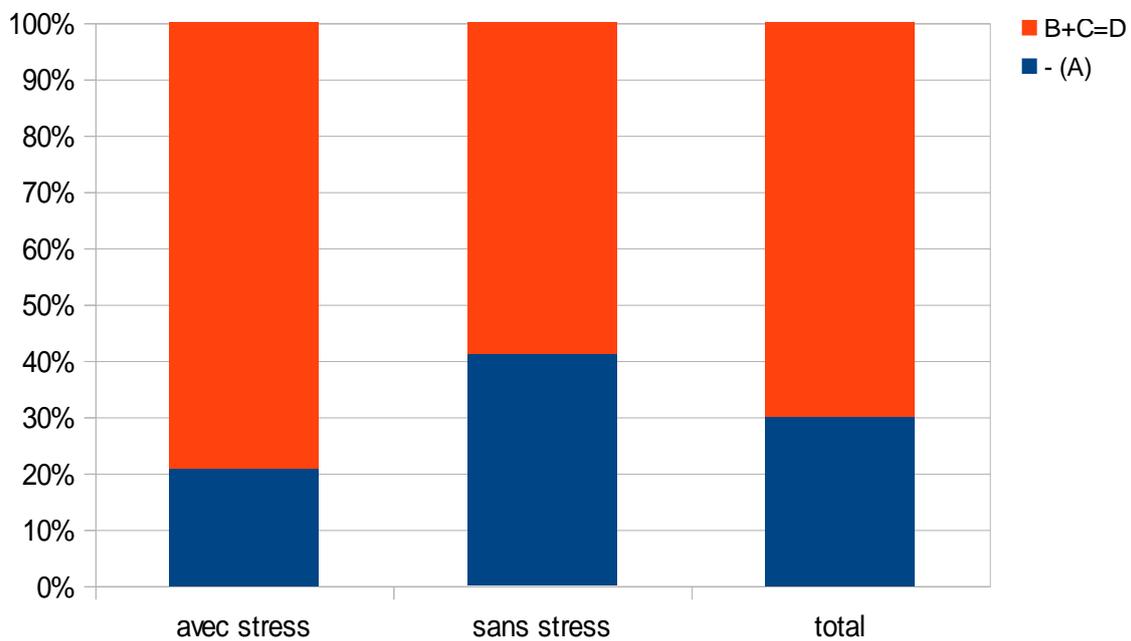
Soit un $\chi^2 = (14-18,3)^2/18,3 + (47-42,7)^2/42,7 + (31-26,7)^2/26,7 + (58-62,3)^2/62,3=2,43$

A 1 degré de liberté, χ^2 est inférieur à 3,8, les différences observées sont donc non significative et il faut admettre que les résultats des tests sont ici indépendants de l'existence d'une pathologie générale.

3.2.5. Test génétique et stress

- Existe-t-il un lien entre la répartition des tests et l'existence d'un stress ?

diagnostic \ test	-(A)	B+C=D	total
Avec stress	17 (24.6)	65 (57.4)	82
Sans stress	28 (20.4)	40 (47.6)	68
Total	45	105	150



$$\text{Soit } \chi^2 = (17-24,6)^2/24,6 + (65-57,4)^2/57,4 + (28-20,4)^2/20,4 + (40-47,6)^2/47,6 = 7,4$$

A 1 degré de liberté, χ^2 est supérieur à 3,8, les différences observées sont très significatives pour plus de 1% et on en déduit que dans l'échantillon observé les tests sont plus souvent positifs quand les patients se disent stressés.

3.2.6. Synthèse

En résumé, pour l'échantillon analysé de 150 patients, la comparaison croisée par le test du χ^2 de différents paramètres de nature qualitative avec le résultat du PST[®] n'a pas mis en évidence de relation significative :

- entre le sexe du patient et le résultat du test,
- entre la forme de la parodontite (agressive ou chronique, généralisée ou localisée) et le résultat du test,
- entre l'existence d'une pathologie générale associée à la parodontite et le résultat du test

En revanche, il existe un lien significatif :

- entre un test positif et l'existence d'antécédents familiaux.
- entre un test positif et un patient se disant stressé.

Cependant, ces résultats doivent être replacés dans le contexte de l'échantillon analysé.

3.3. Discussion

Avant d'interpréter les résultats de cette étude, il est nécessaire de prendre certains éléments en considération. En premier lieu, l'origine ethnique des patients n'a pas été prise en considération. Or comme nous l'avons vu dans les précédents chapitres, le PST[®] a été développé sur la population caucasienne nord-américaine et mexicaine. Sur la population chinoise seules 2% ont un résultat positif au test alors que la prévalence de la pathologie est équivalente à la population occidentale(58,59). Deuxième limite de cette étude est le nombre de candidats inclus qui ne permet pas d'obtenir de résultat significatif entre le type de risque et tous les paramètres étudiés. Pour finir notre étude ne fait pas la distinction entre les patients fumeurs et non-fumeurs. Par conséquent il nous est pas possible de dire si ce facteur de risque à un impact significatif sur les critères que nous avons étudiés.

- Peut-on établir un lien entre le sexe du patient et le polymorphisme de l'interleukine-1 ?

Notre étude ne révèle pas d'influence significative entre le sexe du patient dans la transmission du génotype. D'un point de vue analytique, il y a un nombre de test positif légèrement supérieur chez la femme, en particulier le risque de type B (36 cas sur 100 patientes pour les femmes et 9 cas sur 50 patients pour les hommes).

- Y a-t-il un lien éventuel entre le résultat du test et la forme de parodontite ?

En ce qui concerne la forme de parodontite, les résultats montrent que le type de risque génétique ne permet pas de dire si le patient développera une pathologie agressive ou chronique et si son étendue sera localisée ou généralisée. Or ces résultats viennent contredire l'étude de Min Mao réalisée en 2013 (56). Cette méta-analyse prend en compte 23 études analysant le polymorphisme de l'interleukine 1 sur une population soit caucasienne, soit asiatique. Sur ces 23 études prise en compte, 13 ont un nombre de candidats supérieurs à notre étude. En revanche si l'on ne tient pas compte du groupe témoin en bonne santé (notre étude ne prenant en considération que des patients ayant une parodontite), alors seulement 4 études ont un groupe plus important. De plus seul les deux études de López en 2005 et 2009 concernent une population caucasienne (52,57).

Au vu de ces éléments, la différence de ce résultat peut s'expliquer par la taille de l'échantillon qui est un facteur important pour déterminer si un critère d'étude est un élément significatif et le fait que dans notre étude nous n'avons pas de groupe témoin.

En résumé, dans notre cas, le PST[®] permet uniquement d'évaluer un risque potentiel indépendamment du type de parodontite.

- Peut-on établir un lien entre la répartition des tests et l'existence d'une pathologie générale ?

Pour les patients présentant une pathologie systémique, le fait d'avoir un résultat positif ne signifie pas pour autant une augmentation du risque de parodontite par rapport aux patients PST-. En revanche, le polymorphisme détecté par le test génétique a un impact négatif sur certaines maladies systémiques comme les pathologies cardiovasculaires (66).

- Y-a-t-il un lien éventuel entre le résultat du test et les antécédents familiaux ?

Notre étude met en évidence l'existence d'un lien significatif entre la présence d'antécédents familiaux et le risque génétique parodontal. Ceci vient conforter l'hypothèse d'un facteur héréditaire de la maladie parodontale. Toutefois, il ne faut pas oublier que les facteurs socio-économiques et environnementaux ont aussi un rôle à jouer dans le développement de la maladie parodontale dans une même famille d'où l'intérêt de proposer des dépistages familiaux afin de prévenir l'apparition des maladies parodontales.

- Existe-t-il un lien entre la répartition des tests et l'existence d'un stress ?

L'existence d'un lien entre le stress du patient et le type de risque génétique semble plus surprenante. Comme l'ont révélé plusieurs études le stress a un impact significatif sur la réponse immunitaire de l'hôte. Les résultats de notre étude nous poussent à nous poser plusieurs questions :

- le stress a-t-il un impact plus négatif sur la réponse immunitaire des patients ayant un test génétique positif ?
- Existe-t-il une composante génétique du stress ?

Des articles récents semblent mettre en évidence ce lien, en effet Zhou en 2008 montre dans son article que le polymorphisme du neuropeptide Y affecte la réponse au stress (58). Or ce neuropeptide joue un rôle dans la réaction inflammatoire notamment par la différenciation des cellules T helper, la sécrétion de cytokine ainsi que la phagocytose (59). Au vu de ces éléments on pourrait se demander si le polymorphisme du neuropeptide Y a un impact significatif sur les parodontites.

Toutefois il faut prendre en compte que dans notre étude le niveau de stress n'a pas été déterminé à partir d'une grille d'évaluation ou à l'aide d'une échelle visuelle mais seulement aux dires des patients. Il serait intéressant de corrélérer le niveau de stress et le type de résultat au PST®.

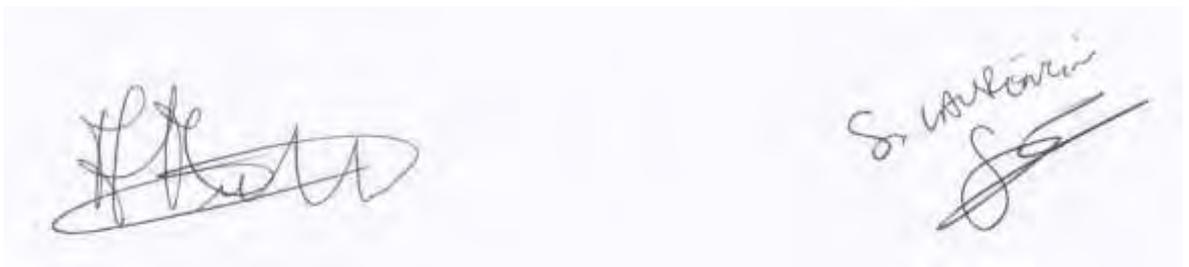
Conclusion

L'étude du polymorphisme génétique dans la maladie parodontale a permis de comprendre l'importance de son rôle dans le pronostic de la pathologie. Cette étude a montré son lien avec d'autres paramètres influant sur le risque de développer une parodontite tels que le stress et les antécédents familiaux.

La réponse de l'hôte face à l'agression bactérienne a un impact important dans la destruction tissulaire. Le PST[®] permet de déterminer le type de risque chez nos patients, et par conséquent le risque « de réaction hyperinflammatoire ». Si ce test apporte une meilleure prédiction sur la réponse de l'hôte elle permet aussi une approche nouvelle de nos thérapeutiques. En effet dans le futur nos traitements en plus de réduire la flore bactérienne pathogène chercheront peut être aussi à moduler la réponse inflammatoire de nos patients pour limiter la destruction tissulaire.

Toutefois la fiabilité de ce type de test doit encore être améliorée, en effet, à ce jour, les tests commercialisés ne prennent en considération qu'une seule interleukine. Or comme nous l'avons vu, les parodontites ont de multiples formes génétiques, et il existe de nombreuses variations en fonction de l'origine ethnique du patient. Cette amélioration ne pourra se faire que par l'élaboration d'un test génétique étudiant plusieurs types de polymorphisme comme le fait actuellement le test de dépistage de la maladie d'Alzheimer par exemple.

En conclusion les tests génétiques joueront un rôle de plus en plus prépondérant dans l'établissement de nos stratégies thérapeutiques futures.



annexes**figures :**

Figure 1: lésion initiale (7)	18
Figure 2: lésion précoce (7)	18
Figure 3 : lésion établie (7).....	18
Figure 4: lésion avancée (7)	18
Figure 5 la réaction inflammatoire parodontale(10).....	20
Figure 6 Page 2007	24
Figure 7 interleukine-1 et résorption osseuse(31)	31
Figure 8 kit de prélèvement	36
Figure 9 méthode de prélèvement	36
Figure 10: grille de lecture.....	37
Figure 11 courrier patient	37
Figure 12 échelle de risque, Lang Tonetti 2003	42
Figure 13 échelle du risque modifiée	43

tableaux :

Tableau 1 les maladies gingivales	15
Tableau 2 les parodontites	15
Tableau 3 pathologies parodontales nécrotiques	15
Tableau 4 parodontite en tant que manifestation de maladies systémiques	16

Bibliographies

1. Taba Jr M, Souza SLS de, Mariguella VC. Periodontal disease: a genetic perspective. *Braz Oral Res.* janv 2012;26(SPE1):32-38.
2. Gomez RS, Dutra WO, Moreira PR. Epigenetics and periodontal disease: future perspectives. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* oct 2009;58(10):625-629.
3. struillou x. classification des maladies parodontales. *J Parodontol Implantol Orale.* 2002;21:373-379.
4. Michel jean françois, lemaitre P, Poblette MG. Facteurs de risque en parodontologie et conséquences thérapeutiques 1ere partie: le biofilm. *J Parodontol Implantol Orale.* 2003;22(3):225-230.
5. Van Dyke TE, Dave S. Risk Factors for Periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* janv 2005;7(1):3-7.
6. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:7-15.
7. Ouhayoun J-P, Etienne D, Mora F. cours de parodontologie-4eme année. université Paris 7-UFR odontologie;
8. Charon A. Parodontie médicale innovations cliniques. Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine): d. C dP 2009.
9. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 19 nov 2005;366(9499):1809-1820.
10. bigot c, bidault p, Atkinson C. pathogénie des maladies parodontales. université Laval; 2010.
11. Okada H, Murakami S. Cytokine Expression in Periodontal Health and Disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1 janv 1998;9(3):248-266.
12. Ouhara K, Komatsuzawa H, Shiba H, Uchida Y, Kawai T, Sayama K, et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* outer membrane protein 100 triggers innate immunity and production of beta-defensin and the 18-kilodalton cationic antimicrobial protein through the fibronectin-integrin pathway in human gingival epithelial cells. *Infect Immun.* sept 2006;74(9):5211-5220.
13. Trindade SC, Olczak T, Gomes-Filho IS, de Moura-Costa LF, Vale VC, Galdino-Neto M, et al. *Porphyromonas gingivalis* HmuY-induced production of interleukin-6 and IL-6 polymorphism in chronic periodontitis. *J Periodontol.* mai 2013;84(5):650-655.
14. Banks J, Poole S, Nair SP, Lewthwaite J, Tabona P, McNab R, et al. *Streptococcus sanguis* secretes CD14-binding proteins that stimulate cytokine synthesis: a clue to the pathogenesis of infective (bacterial) endocarditis? *Microb Pathog.* mars 2002;32(3):105-116.

15. Bolstad AI, Jensen HB, Bakken V. Taxonomy, biology, and periodontal aspects of *Fusobacterium nucleatum*. *Clin Microbiol Rev.* janv 1996;9(1):55-71.
16. Sigal E. The molecular biology of mammalian arachidonic acid metabolism. *Am J Physiol.* févr 1991;260(2 Pt 1):L13-28.
17. Lands WE. Biosynthesis of prostaglandins. *Annu Rev Nutr.* 1991;11:41-60.
18. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol.* févr 2000;71(2):164-171.
19. Kinane DF. influence génétiques dans la pathogénie des maladies parodontales destructrices. Implications diagnostiques. *J Parodontol Implantol Orale.* 19(2/00):117-139.
20. Research, Science and Therapy Committee of American Academy of Periodontology. Informational paper: implications of genetic technology for the management of periodontal diseases. *J Periodontol.* mai 2005;76(5):850-857.
21. De Carvalho FM, Tinoco EMB, Govil M, Marazita ML, Vieira AR. Aggressive periodontitis is likely influenced by a few small effect genes. *J Clin Periodontol.* juin 2009;36(6):468-473.
22. Hodge P, Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol 2000.* 2001;26:113-134.
23. Kinane DF, Hart TC. Genes and Gene Polymorphisms Associated with Periodontal Disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 11 janv 2003;14(6):430-449.
24. Rathod VJ, Joshi NV. Papillon-Lefevre syndrome: A report of two cases. *J Indian Soc Periodontol.* oct 2010;14(4):275-278.
25. Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB. Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *J Clin Periodontol.* avr 1992;19(4):233-239.
26. Spektor MD, Vandesteen GE, Page RC. Clinical studies of one family manifesting rapidly progressive, juvenile and prepubertal periodontitis. *J Periodontol.* févr 1985;56(2):93-101.
27. 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.* juin 1994;65(6):623-630.
28. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* nov 2000;71(11):1699-1707.
29. Michalowicz BS, Aepli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* mai 1991;62(5):293-299.

30. Schäfer AS, Jepsen S, Loos BG. Periodontal genetics: a decade of genetic association studies mandates better study designs. *J Clin Periodontol.* févr 2011;38(2):103-107.
31. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol.* 2011;3.
32. Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* sept 2000;27(9):682-689.
33. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontal Res.* avr 2000;35(2):102-107.
34. Shao M, Huang P, Cheng R, Hu T. Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* déc 2009;10(12):920-927.
35. Nibali L, Donos N, Farrell S, Ready D, Pratten J, Tu YK, et al. Association between interleukin-6 -174 polymorphism and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in chronic periodontitis. *J Periodontol.* déc 2010;81(12):1814-1819.
36. Nibali L, Griffiths GS, Donos N, Parkar M, D'Aiuto F, Tonetti MS, et al. Association between interleukin-6 promoter haplotypes and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* mars 2008;35(3):193-198.
37. 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.* oct 2012;39(10):9319-9329.
38. Qian W, Zhang J, Zhang Y. [The relationship between tumor necrosis factor A-308 gene polymorphism and susceptibility of severe periodontitis in adults]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol.* mars 2002;37(2):126-128.
39. 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.* janv 2002;29(1):28-34.
40. Hans VM, Mehta DS. Genetic polymorphism of Fcγ-receptors IIa, IIIa and IIIb in South Indian patients with generalized aggressive periodontitis. *J Oral Sci.* déc 2011;53(4):467-474.
41. Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007;43:102-132.
42. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* janv 1997;24(1):72-77.

43. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelmann C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, et al. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol.* févr 2000;71(2):156-163.
44. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 2000;11(3):356-365.
45. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, et al. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol.* déc 2001;28(12):1137-1144.
46. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol 2000.* juin 2000;23:9-12.
47. O'Reilly PG, Claffey NM. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontol 2000.* juin 2000;23:13-18.
48. Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol 2000.* juin 2000;23:110-120.
49. Chen Y-W, Umeda M, Nagasawa T, Takeuchi Y, Huang Y, Inoue Y, et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* févr 2008;35(2):153-158.
50. Vecile E, Dobrina A, Salloum FN, Van Tassell BW, Falcione A, Gustini E, et al. Intracellular function of interleukin-1 receptor antagonist in ischemic cardiomyocytes. *PloS One.* 2013;8(1):e53265.
51. Grishman EK, White PC, Savani RC. Toll-like receptors, the NLRP3 inflammasome, and interleukin-1 β in the development and progression of type 1 diabetes. *Pediatr Res.* juin 2012;71(6):626-632.
52. López NJ, Valenzuela CY, Jara L. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms associated with periodontal disease in type 2 diabetes. *J Periodontol.* oct 2009;80(10):1590-1598.
53. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent.* 2003;1(1):7-16.
54. De Sanctis M, Zucchelli G. Interleukin-1 gene polymorphisms and long-term stability following guided tissue regeneration therapy. *J Periodontol.* avr 2000;71(4):606-613.
55. Cattabriga M, Rotundo R, Muzzi L, Nieri M, Verrocchi G, Cairo F, et al. Retrospective evaluation of the influence of the interleukin-1 genotype on radiographic bone levels in treated periodontal patients over 10 years. *J Periodontol.* juin 2001;72(6):767-773.
56. Mao M, Zeng X-T, Ma T, He W, Zhang C, Zhou J. Interleukin-1 α -899 (+4845) C \rightarrow T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis of 23 case-control studies. *Gene.* 10 déc 2013;532(1):114-119.
57. López NJ, Jara L, Valenzuela CY. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol.* févr 2005;76(2):234-243.

58. Zhou Z, Zhu G, Hariri AR, Enoch M-A, Scott D, Sinha R, et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature*. 24 avr 2008;452(7190):997-1001.
59. Dimitrijević M, Stanojević S. The intriguing mission of neuropeptide Y in the immune system. *Amino Acids*. juill 2013;45(1):41-53.

TITRE : TEST GENETIQUE ET PARODONTITES

RESUME EN FRANÇAIS :

La maladie parodontale est une infection polymicrobienne et multifactorielle initiée par la présence de bactéries dans le sulcus gingival. La destruction du parodonte est autant liée à la virulence bactérienne qu'à un déséquilibre de la réponse de l'hôte. Les études montrent que le polymorphisme génétique a un impact important sur l'importance de ce déséquilibre. De ces constatations, des tests génétiques ont été mis en place pour dépister ce facteur de risque chez nos patients. Notre étude cherche à mettre en évidence l'existence d'un lien entre le polymorphisme de l'IL-1 et certains paramètres comme le sexe du patient, le type de parodontite, le stress, les antécédents familiaux, les pathologies générales.

TITRE EN ANGLAIS:

GENETIC TESTING AND PERIODONTITIS

RESUME EN ANGLAIS:

Periodontal disease is a multifactorial and polymicrobial infection initiated by the presence of bacteria in the gingival sulcus. Periodontal destruction is linked as much to the bacterial virulence as to the inappropriate host response. Studies show that genetic polymorphism has a significant impact on host response. Thus, genetic tests have been developed to detect this risk factor in our patients. Our study seeks to highlight the existence of a relationship between the IL-1 polymorphism and other parameters such as patient's sex, type of periodontitis, stress, family history, systemic diseases.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : CHIRURGIE DENTAIRE

MOTS-CLEFS : TEST GENETIQUE, PARODONTITE, INTERLEUKINE-1

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

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

3 chemin des maraîchers

31062 TOULOUSE Cedex 09

DIRECTEUR DE THESE : Docteur DALICEUX-LAURENCIN Sara