République **A**lgérienne **D**émocratique et **P**opulaire

Ministère de l'**E**nseignement **S**upérieur et de la **R**echerche **S**cientifique

Université des **S**ciences et de la **T**echnologie d'**O**ran **M**ohamed **B**oudiaf

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie
Département de Génétique moléculaire appliquée

THESE

En vue de l'obtention du

Diplôme de Doctorat LMD

Présentée et Soutenue par:

BOUKORTT Kawther Nourelhouda

Intitulée

Contribution à la caractérisation génétique des parodontites dans la population Algérienne

---

Spécialité : Biologie moléculaire
Option : Génétique moléculaire et cellulaire

Le jury est composé de :

Grade, Nom &Prénom	***Statut***	***Domiciliation***
Pr SAIDI-MEHTAR Nadhira	*Présidente*	*USTO-MB*
Pr SAIDI-OUAHRANI Nadjia	*Directrice de thèse*	*USTO-MB*
Pr BOUDJEMA Abdallah	*Co-Directeur de thèse*	*USTO-MB*
Pr ZEMANI-FODIL Faouzia	*Examinatrice*	*USTO-MB*
Pr SAHRAOUI Tewfik	*Examinateur*	*Université Oran 1 Ahmed Ben bella*
Dr BENAISSA Fatima Zohra	*Invitée d'honneur*	*CHU de Sidi Belabess*

Année Universitaire 2015/ 2016

Remerciements

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements aux personnes qui ont cru en moi et qui m'ont permis d'arriver au bout de cette thèse.

Un grand merci au ***Pr. SAIDI-MEHTAR Nadhira*** *professeur à l'Université des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf d'Oran (USTO-MB) qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être présidente de ce jury de soutenance, je reste convaincue que sa présence me rassure de la valorisation de mon travail. Je lui adresse l'expression de mon éternel respect et ma sincère gratitude et qu'elle soit rassurée de mon entière reconnaissance.*

Mes remerciements les plus sincères vont au ***Pr. ZEMANI-FODIL Faouzia*** *professeur en Biologie Moléculaire à l'Université des sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf d'Oran (USTO-MB), qui a eu la bonté d'accepter d'examiner cette thèse et de l'enrichir avec ses expériences et compétences scientifiques. Je lui dois un grand respect et une profonde reconnaissance pour son aide son encouragement durant toutes mes années d'études.*

Je remercie également le ***Pr. SAHRAOUI Tewfik*** *Professeur à l'Université d'Oran d`avoir accepté avec une grande amabilité de faire partie de ce jury en acceptant de juger ce travail en tant qu'examinateur je lui adresse toute ma gratitude et mes sentiments les plus respectueux.*

Je remercie également ***Dr. BENAISSA Fatima Zohra****; maître de conférences classe A à l'Université El Djilali Liabès de Sidi Belabès, de faire partie de ce jury et pour m'avoir fait l'honneur de sa présence à ma soutenance.*

J'exprime tous mes remerciements au ***Pr. SAIDI-OUAHRANI Nadjia*** *; Professeur en Biologie Moléculaire et Génétique à l'Université des sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf d'Oran (USTO-MB), qui était une directrice de thèse attentive et disponible, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup apprit. Elle a cru en mes capacités et elle m'a accordé sa confiance en acceptant d'encadrer ce travail de doctorat ; je lui exprime ici toute ma reconnaissance pour ses encouragements ses corrections pour tous ce que elle m'a donné.*

Mention spéciale à mon co-directeur de thèse ***Pr. BOUDJEMAA Abdallah****, professeur en biologie moléculaire à l'Université des sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf d'Oran (USTO-MB), qui m'a supportée et m'a permis de me lever motivée. Je voudrais lui dire merci pour son soutien pendant mes périodes de doutes et de m'avoir orienté au cours de mon travail, ma sincère gratitude et un grand respect lui sont personnellement adressés, pour avoir codirigé cette thèse et pour avoir partagé sa grande compétence et sa disponibilité continue.*

Je remercie tous les membres de l'équipe du laboratoire de Biotechnologie de l'Université d'Oran, pour m'avoir permis de réaliser une grande partie de cette thèse dans leur laboratoire. Je remercie spécialement Mme. ***OUHAIBI-DJELLOULI Hadjira*** *pour ses précieux conseils, son encouragement et son aide.*

J'adresse un grand merci à ***Dr. HACHMAOUI Khalida*** *maitre assistante à EPSP Seddikia-Oran, pour ses encouragements et son soutien, et avec qui son expérience scientifique, a contribué de façon inestimable à la réalisation de cette thèse ;*

Une profonde gratitude et reconnaissance est exprimée au ***Dr. ABERKANE Meriem*** *maître de conférences classe-A à la faculté de Médecine de l'Université d'Oran. Je tiens à lui exprimer ici mon admiration pour ses qualités humaines et professionnelles. Veuillez trouver ici l'expression de mon estime et ma considération.*

Je remercie tous les membres de l'équipe du laboratoire du service de cytogénétique de l'établissement hospitalier universitaire (EHU) d'Oran, même si je n'ai pas eu la possibilité d'inclure le travail effectué dans ce laboratoire dans cette présente thèse, je tiens à leur adresser mes sincères remerciements, pour m'avoir accueillie chaleureusement dans leur laboratoire.

Mes remerciements vont à l'équipe du centre de transfusion sanguine au centre hospitalier universitaire CTS-CHU d'Oran ainsi qu'aux malades et leurs familles, qu'ils trouvent ici mes vifs remerciements et ma reconnaissance. Sans leur contribution inestimable ce travail n'aurait pu voir le jour.

Mes remerciements les plus profonds s'adressent à l'équipe du laboratoire de Génétique Moléculaire appliquée de l'Université des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf d'Oran, ou j'ai rencontré de vrais amis, qui sauront se reconnaitre ; sans eux je n'aurais pu résister aux moments de doutes. Ils m'ont apporté beaucoup de joie, de soutien et d'encouragements.

Je remercie toutes les personnes formidables que j'ai rencontrées au cours de la réalisation de ce travail, merci pour votre support et vos encouragements, et pour la contribution à mon travail. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et reconnaissance.

Nul travail n'est exaltant que celui réalisé avec le soutien moral des personnes qui nous sont proches.

Je tiens à exprimer mes remerciements les plus profonds à mes parents, qui m'ont toujours entourée et motivée sans cesse pour me pousser à devenir meilleure, ils peuvent être fiers aujourd'hui car ceci est le résultat de longues années de privation et de sacrifices pour m'aider à avancer dans la vie. Recevez à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments les plus fort et de mon éternelle gratitude ;

Merci à mes frères et ma sœur bien-aimée, ma petite famille, qui m'ont assisté dans ces moments difficiles et m'ont supporté dans les moments de doutes.

Je dédie ce mémoire

A meS pArents, Ma famill E, procHes …..

Résumé

Les parodontites agressives (PA) et chroniques (PC) sont des pathologies infectieuses buccales ayant une étiologie complexe et multifactorielle. La destruction inflammatoire de la structure porteuse de la dent causant les parodontites résulte de l'interaction entre les facteurs microbiens et les facteurs immunogénétiques. Le mécanisme d'action exact par lequel les facteurs génétiques modifient le cours de ces pathologies est encore mal compris. Nous avons fait appel à différentes approches d'études, dans le but de contribuer à la caractérisation génétique des parodontites au sein des familles Algériennes.

Dans la première partie de notre étude, nous avons analysé des arbres généalogiques de 100 familles présentant ces affections. Cette première approche est appuyée par une étude de génétique quantitative, permettant d'estimer l'héritabilité des deux formes de la parodontite.

Dans la seconde partie, nous avons recherché l'association entre les deux polymorphismes génétiques *IL-1A* (C-889T) (rs1800587), *IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) et l'apparition des parodontites, par le biais d'une étude cas/ témoin. Nous avons génotypé 297 sujets (128 témoins sains et 151 cas dont 60 sujets souffrants de la PA et 91 présentant la PC). Le génotypage a été réalisé par discrimination allélique TaqMan. Les différents paramètres cliniques et environnementaux pouvant accroitre le risque de pathogenèse et de survenue de la maladie ont été également étudiés. La comparaison des fréquences alléliques, génotypiques et haplotypiques entre les deux groupes a été établi par le calcul de l'odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%.

L'analyse familiale a montré que le mode de transmission des parodontites n'est pas simple mais complexe. En outre, l'approche quantitative a montré que le développement de la PA et la PC dans ces familles est dû à une part génétique considérable de 46% et de 84% respectivement.

Concernant l'étude moléculaire, des différences significatives ont été rapportées concernant l'allèle mineur "T "des deux polymorphismes. Nous avons trouvé que les polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) jouent un rôle significatif dans le risque de développement des parodontites dans la population Algérienne.

Nous concluons dans cette étude que le mode de transmission des parodontites est complexe, incluant une part importante de la composante génétique représentée par des valeurs d'héritabilité de 46% pour la PA et à 84% pour la PC. Les polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) semblent être associés à la survenue de la forme agressive de la parodontite. Il serait intéressant d'explorer d'autres polymorphismes des gènes intervenants dans la réponse inflammatoire. Mais il est surtout important d'accroitre le nombre de familles étudiées afin de caractériser d'une manière plus précise la susceptibilité et le déterminisme génétique des parodontites dans la population Algérienne.

Mots clés : parodontite, héritabilité, polymorphismes, *IL-1A, IL-1B*, population Algérienne.

Abstract

Chronic aggressive periodontitis (PA) and periodontitis (PC) are oral infectious diseases having a complex and multifactorial etiology. Inflammatory destruction of the supporting structure of the tooth causing periodontitis results from the interaction between the microbial and the immunogenetic factors. The exact mechanism of action by which genetic factors modify the course of PA and PC, is still poorly understood. We have used different approaches to studies, to contribute to the genetic characterization of chronic and aggressive periodontitis among Algerian families.

In the first part of our study, we looked at two genetic approaches, analysis of a hundred families' trees and a quantitative genetic study. This first approach is supported by the second, quantitative genetic study to estimate the heritability of both forms of periodontitis.

In the second part of this study, we genotyped the two genetic variants *IL-1A* (C-889T) (rs1800587) and *IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) by means of cases / controls including 297 subjects (128 healthy controls and 151 cases including 91 with chronic form and 60 subjects with aggressive). Genotyping was performed by TaqMan allelic discrimination to seek a possible association between these polymorphisms and the occurrence of periodontitis in the Algerian population. The various clinical and environmental factors that may increases the risk reports of its pathogenesis and its occurrence were also studied. Comparison of alleles, genotypes and haplotypes frequencies between the two groups was determined by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval.

The family analysis showed that the mode of transmission of periodontitis is not simple but complex. In addition, the quantitative approach has shown that the development of the PA or the PC in these families is due to a considerable genetic contribution of 46% and 84% respectively.

In the molecular study, significant differences have been reported for the minor allele "T" of the two polymorphisms. We conclude that the *IL-1A* (C-889T) and *IL-1B* (C+3954T) polymorphisms have a significant role in the risk of developing periodontitis in the Algerian population.

We conclude in this study complex genetic determinism of periodontitis including a significant portion of the genetic component representing heritability values by 46% for the PA and 84% for the PC. Polymorphisms IL-1A (C-889T) and IL-1B (C + 3954T) appear to be associated with the occurrence of the aggressive form of periodontitis. It would be interesting to explore other polymorphisms genes of the inflammatory response. Also it would be necessary to increase the number of studied families to characterize a more precise genetic determinism of periodontitis in Algerian population.

Key words: periodontitis, heritability, polymorphisms *IL-1A*, *IL-1B*, Algerian population.

الملخص

مرض التهاب اللثة هو مرض يصيب الفم لأسباب معقدة. خراب البنية الحاملة للأسنان الناتج عن الالتهاب مسببة مرض التهاب اللثة متعدد العوامل بطبيعته. ينتج عن تفاعل عوامل عدة منها العوامل الميكروبية, العوامل البيئية و المناعية, مع قابلية المرض بالعوامل الوراثية. الآلية الدقيقة لتأثير العوامل الوراثية على مسار مرض التهاب اللثة مازالت غير مفهومة **بالكامل.** وقد استخدمنا دراسات المناهج المختلفة للمساهمة في توصيف الوراثي للثة المزمن والعدواني بين الأسر الجزائرية.

من خلال الجزء الأول لدراستنا، توقفنا عند منهجين للوراثية الرسمية. تحليل الشجرة الوراثية للعائلة ودراسة الوراثة الكمية. اعتمد هذا المنهج علىٰ الفرضية الثانية التي تسمح بإعتبار التوريث دليل علىٰ تطور إلتهاب اللثة المزمن أو العدواني الناتج عن نسبة وراثية.

أما في الجزء الثاني للدراسة حددنا النمط الجيني للمتغيرات الوراثية *IL-1A (*C- 889T *! IL-1B* (C+3954T) في اطار بحث حالة /شاهد يظم 297 **شخص (سجلنا** 128 شاهد معافى و 151 حالة منهم تمثل 91 إلتهاب مزمن و 60 حالة إلتهاب عدواني) . تحقق التنميط الجيني بواسطة التمييز الاليلي تاقمان بهدف البحث عن إحتمالية الإشتراك بين تعد أشكال و ظهور إلتهاب اللثة عند الجزائريين. تمحورت دراستنا حول العوامل العيادية والبيئية التي يمكنها أن ترفع من خطر تقارير المرضية و ظهورها. **قمنا بمقارنة التكرار الاليلي** الجيني والهبلوتيبي بين المجموعتين بواسطة حساب الاودس راتيو مع قضاء 95 %**من الثقة.**

الدراسة الوراثية تظهر أن إنتقال العدوى ليس بالأمر الهين بل هو جد معقد سواءً في حالة إلتهاب اللثة المزمن أو العدواني. زيادة على دلك الطريقة الكمية اظهرت ان تطورالتهاب اللثة **المزمن و العدواني داخل** هته العائلات راجع الى **حصة** وراثية كبيرة من 46٪ **و** 84٪ **على التوالي و تحصلنا بالجزء الثاني من الدرلسة** علىٰ فوارق معتبرة فيما يتعلق ب الوراثة الطفيفة "ت" الخاصة بتعدد الأشكال .

نخلص في هذه الدراسة الحتمية الوراثية المعقدة اللثة بما في ذلك جزء كبير من المكون الجيني تمثل القيم التوريث **بنسبة** 46٪ **لصالح** الالتهاب العدواني 84٪ **لصالح** الالتهاب المزمن و تظهر **ن**ختم دراستنا بالقول أن تعدد الأشكال لهم دور فعال **في خطر تطور إلتهاب** اللثة **العدواني** عند الجزائريين وفي الأخير يستوجب استكشاف تعدد الأشكال الجينية المتذخلين في حدوث الإلتهاب و زيادة عدد العائلات المدروسة بغرض تمييز علم الوراثة بطريقة مضبوطة إلتهابات اللثة في وسطنا.

الكلمات المفتاحية: *HÄÄù ÙÄ¤ التوريث, ز ÙÑ¥ÄYÙÙÇÎiÐÞ¤ç* الانترلوكين واحد الفا, الانترلوكين واحد بيتا, *ÞηÇŽä*

L:¸îÕbY¥Žä

Productions scientifiques

Ce travail de thèse est inscrit dans le projet CNEPRU intitulé « Polymorphisme IL-1 et parodontie code : F 01820110090 ; clôturé en 2014. Il a fait l'objet d'une publication et des communications suivantes :

Publication

KAWTHER NOURELHOUDA BOUKORTT, NADJIA SAIDI-OUAHRANI, BOUBAKER BOUKERZAZA, HADJIRA OUHAIBI-DJELLOULI, KHALIDA HACHMAOUI, FATIMA ZOHRA BENAISSA, LEILA TALEB, HAYET DRABLA-OUAHRANI, TAHRIA DEBA, SID AHMED OULEDHAMOU, NADHERA MEHTAR, ABDELLAH BOUDJEMA. «Association analysis of the *IL-1* gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population» *Archive Of Oral Biology* 27 June 2015.

Communications

I. Communications internationales :

I.1. Affichées

1- NADJIA SAIDI-OUAHRANI, BOUBAKER BOUKERZAZA, LEILA TALEB, **KAWTHER NOURELHOUDA BOUKORTT**, HADJIRA OUHAIBI. «Etude du polymorphisme *IL-1B* chez des individus algériens avec ou sans parodontite» 7èmes Assises de Génétique Humaine et Médicale –23, 30 et 31 janvier 2014 Bordeaux (France).

2- **KAWTHER NOURELHOUDA BOUKORTT**, NADJIA SAIDI-OUAHRANI, HACHMAOUI KHALIDA, ABDELLAH BOUDJEMA. «Analyse de l'Association du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) et la parodontite agressive dans la population Algérienne». Les Journées Internationales de Biotechnologie (2014) -20, 24 Décembre 2014 Hôtel Riu Marco Polo, Yasmine Hammamet (Tunisie).

3- **KAWTHER NOURELHOUDA BOUKORTT**, NADJIA SAIDI-OUAHRANI, KHALIDA HACHMAOUI, BOUBAKER BOUKERZAZA, ABDALLAH BOUDJEMA, FATIMA ZOHRA BENAISSA, HAYET DRABLA-OUAHRANI, «Association of *IL-1B* C+3945T Polymorphism and aggressive periodontitis in the Algerian population ». 6th PAN ARAB Human Genetics Conference. January 21-23, 2016 | Al Bustan Rotana (Dubai).

I.2. Orales

1- **KAWTHER NOURELHOUDA BOUKORTT**, NADJIA SAIDI-OUAHRANI, BOUBAKER BOUKERZAZA, HADJIRA OUHAIBI-DJELLOULI, KHALIDA HACHMAOUI, FATIMA ZOHRA BENAISSA, LEILA TALEB, HAYET DRABLA-OUAHRANI, ABDELLAH BOUDJEMA. « Etude du polymorphisme *IL1B* C+3945T (rs1143634T) avec la parodontite agressive dans la population Algérienne». Le premier colloque international de biologie appliquée (CIBA2015) 29 ,01 Janvier 2015 (USTO MB) Oran (Algérie).

2- **KAWTHER NOURELHOUDA BOUKORTT**, NADJIA SAIDI-OUAHRANI, KHALIDA HACHMAOUI, BOUBAKER BOUKERZAZA, FATIMA ZOHRA BENAISSA (3), HAYET DRABLA-OUAHRANI, ABDALLAH BOUDJEMA. «Étude du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) avec la Parodontite agressive dans la population Algérienne». 8 iem assises de génétique humaine et médicale Lyon, cité internationale 3, 4 et 5 février 2016 Lyon (France).

II. Communications nationales:

II.1. Orales

1- **KAWTHER NOURELHOUDA BOUKORTT**, OUAHRANI-SAIDI NADJIA, BOUDJEMA ABDALLAH. «Production des enzymes de restrictions dans une entreprise Algérienne». DoctorialesBoumerdès (2014) 09 au 14 Mars - Université de Boumerdès Mhamed Bougerra.

II.2. Affichées

1- **KAWTHER NOURELHOUDA BOUKORTT**, OUAHRANI-SAIDI NADJIA, BOUDJEMA ABDALLAH. «Production des enzymes de restrictions dans une entreprise Algérienne». DoctorialesBoumerdès (2014) 09 au 14 Mars - Université de Boumerdès Mhamed Bougerra.

Table des matières

Liste des figures I

Liste des tableaux III

Liste des annexes V

Liste des abréviations VI

Introduction 1

Revue bibliographique 4

I.Généralités 5

I.1. Parodonte 5

I.2. Maladies parodontales 6

I.2.1. Classification des maladies parodontales 6

II.Les parodontites 7

II.1. Description des parodontites 7

II.2. Classification des parodontites 8

II.3. Types cliniques des parodontites 8

II.3.1. Parodontite agressive 9

II.3.2. Parodontite chronique 9

II.4. Evolution des parodontites 10

II.4.1. Historique 10

II.4.2. Progression 10

II.5. Impact des parodontites sur l'état de santé général 11

II.5.1. Maladies parodontales et maladies rhumatoïdes 11

II.5.2. Maladies parodontales et troubles cardiovasculaires 12

II.5.3. Maladies parodontales et complications de grossesse 12

II.5.4. Maladies parodontales et diabète 12

II.5.5. Maladies parodontales et maladies respiratoires 13

II.6. Epidémiologie des parodontites 13

II.6.1. Epidémiologie selon le sexe 14

II.6.2. Epidémiologie selon l'âge 14

II.7. Etiologie 15

II.7.1. Facteurs environnementaux 15
II.7.1.1. Tabagisme 15
II.7.1.2. Stress 15
II.7.1.3. Virus 16
II.7.1.4. Facteurs bactériens 16
II.7.1.4.1. Plaque dentaire et biofilm 16
II.7.1.4.2. Bactéries parodonto-pathogènes 17
II.7.2. Facteurs immunogénétiques 18
II.8. Physiopathologie 19
II.8.1. Inflammation 20
II.8.2. Destruction tissulaire 23
II.9.Moyen thérapeutique 25
II.9.1. Médecine prédictive 26
III.Génétique des parodontites 27
III.1. Etude des jumeaux et études de généalogie familiale 27
III.1.1. Etudes de jumeaux 27
III.1.1. Etudes familiales 28
III.2. Etude moléculaire 29
III.2.1. Parodontite et études d'association 29
III.3. Gènes candidats 30
III.4. Génotype composite 30
IV.Interleukine-1 et ses mécanismes 32
IV.1. Historique de l'interleukine-1 32
IV.2. Famille des interleukine-1 33
IV.3. Rôle de l'IL-1 35
IV.3.1. Effets de l'IL-1 sur la réponse immunitaire 35
IV.3. 2. Effets pyrogènes et hypotensives de l'IL-1 35
IV.3. 3. Les effets délétères de l'IL-1 36
IV.4. Gènes codant pour l'IL-1 36
IV.4.1. Gène IL-1A 37
IV.4.1.1. Synthèse de la protéine IL-1 α 37

IV.4.1.2. La cytokine IL-1 α 37
IV.4.2. Gène IL-1B 37
IV.4.2.1. Synthèse de la protéine IL-1 β 38
IV.4.2.2. La cytokine IL-1β 39
IV.5. Récepteurs des IL-1 40
IV.6.Voies de signalisation de l'IL-1 41
IV.7. Induction de l'expression génique par l'IL-1 42
IV.8. Polymorphismes génétique de l'IL-1 43
IV.8.1. Polymorphismes du gène IL-1A 44
IV.8.2. Polymorphismes du gène IL-1B 44
V.Implication de l'IL-1 dans les parodontites 46
V.1. Implication de l'IL-1 dans la parodontite chronique 46
V.1.1. Association avec le génotype composite 46
V.1.2. Association avec l'allèle rare " T " (allèle 2) 46
V.2. Implication de l'IL-1 dans la parodontite agressive 47
V.2.1. Association avec l'allèle rare " T " (allèle 2) 47
V.2.2. Association avec l'allèle majeur " C" (allèle 1) 47
V.3. Rôle de l'immunité dans la parodontite 47
V.3.1. Rôle de l'IL-1 au niveau du parodonte 48
V.3.1.1. Rôle de l'IL-1α 49
V.3.1.2. Rôle de l'IL-1β 49
V.3.2. Inflammation parodontale et voies de destruction tissulaire par l'IL-1 50
V.3.2.1. Induction des MMPs 50
V.3.2.2. Résorption osseuse 50
Problématique et objectifs 53
Population d'étude et méthodes 56
I. Population d'étude 57
I.1. Etude familiale et quantitative 57
I.2. Etude moléculaire cas- témoins 57
I.2.1. Les témoins 57
I.2.2. Les cas 57

I.3. Aspects cliniques et critères de sélection des sujets 58

II. Méthodes 60

II.1. La stratification 60

II.2. Etude familiale et quantitative 61

II.2.1. Enquête familiale et établissement des arbres généalogiques 61

II.2.2. Caractérisation complète du caractère récessif (distribution binomiale tronquée) 61

II.2.3. Analyse quantitative 62

II.2. 3.1. Estimation de l'héritabilité 62

II. 3. Etude moléculaire cas -témoins 63

II.3.1. Extraction d'ADN génomique et dosage 63

II.3.2. Génotypage 64

II.3.2.1. Technique de discrimination allélique par PCR en temps réel (TaqMan).....64

II.3.2.2. Exploration des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T).....56

II.4. Analyses statistiques 67

Résultats et discussion 68

I. Résultats 69

I.1. Analyse des arbres généalogiques 69

I.1.1. Familles dont le cas index présentait une parodontite agressive 69

I.1.1.1. Familles PA présentant un mode de transmission autosomique dominant (AD) 69

I.1.1.2. Familles PA présentant un mode de transmission autosomique récessif (AR) 70

I.1.2. Familles dont le cas index présentait une parodontite chronique 70

I.1.2.1. Familles PC présentant un mode de transmission autosomique dominant 70

I.1.2.2. Familles PC présentant un mode de transmission autosomique récessif 71

I.1. 3. Calcul de la probabilité non biaisée pour la caractérisation du mode récessif 71

I.2. Analyse quantitative 72

I.2.1. Estimation de l'héritabilité dans les familles avec cas index présentant une parodontite agressive 72

I.2.2. Estimation de l'héritabilité dans les familles avec cas index présentant une parodontite chronique 72

I.3. Caractéristiques de la population d'étude cas-témoins 73

I.4. Fréquences des allèles mineurs (MAFs) des polymorphismes (C- 889T) du gène *IL-1A* (rs1800587) et (C+ 3954 T) du gène *IL-1B* (rs1143634) dans la population Algérienne 74

I.4.1. Fréquences de l'allèle mineur du polymorphisme *IL-1A* (C-889T)..... 74

I.4.2. Fréquences de l'allèle mineur du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T)..... 75

I.5. Recherche des associations entre le polymorphisme (C-889T) du gène *IL-1A* (rs1800587) et la survenue des parodontites 76

I.5.1. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les cas et les témoins 76

I.5.2. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C -889T) chez les patients souffrant de la parodontite agressives et les témoins 77

I.5.3. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients souffrants de la parodontite agressive généralisées (PAG) et les témoins 78

I.5.4. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients souffrants de la parodontite agressives localisées (PAL) et les témoins 79

I.5.5 Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C- 889T) chez les patients souffrants de la parodontite chroniques (PC) et les témoins 80

I.5.6. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du *IL-1A* (C-889T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique généralisé de (PCG) et les témoins 81

I.5.7. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients souffrants de la parodontite chroniques localisées (PCL) et les témoins 82

I.5.8. Impact du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) sur la survenue de la parodontite selon la consanguinité 83

I.5.9. Impact du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) sur la survenue de la parodontite selon l'hygiène buccale..... 84

I.5.10. Impact du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) sur la survenue de la parodontite selon le tabagisme 85

I.6. Recherche des associations entre le polymorphisme C+3954T du gène *IL-1B* (rs1143634) et la survenue des parodontites 85

I.6.1. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les cas et les témoins 86

I.6.2. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite agressives (PA) et les témoins 87

I.6.3. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite agressives généralisés (PAG) et les témoins 88

I.6.4. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite agressives localisées (PAL) et les témoins 89

I.6.5. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique (PC) et les témoins 90

I.6.6. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique généralisée (PCG) et les témoins 91

I.6.7. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique localisée (PCL) et les témoins 92

I.6.8. Impact du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) sur la survenue de la parodontite selon la consanguinité 93

I.6.9. Impact du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) sur la survenue de la parodontite selon l'hygiène buccale 94

I.6.10. Impact du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) sur le risque de la survenue de la parodontite selon le tabagisme 95

I.7. Les génotypes composites des polymorphismes *IL-1A*(C-889T) et *IL-1B* (C+ 3954T) et risque de survenue des parodontites 95

I.8. Etude de l'impact des haplotypes des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) sur le risque de survenue des parodontites 97

II. Discussion 98

Conclusion et perspective 105

Annexes 108

Références bibliographiques 148

Liste des figures

Figure 1 : Structure anatomique d'un parodonte. 5
Figure 2 : Evolutions de la maladie parodontale. 6
Figure 3 : Une radiographie panoramique de deux patients présentant une parodontite. 7
Figure 4: Descriptions de la parodontite 8
Figure 5 : Progression de la parodontite.. 10
Figure 6 : Impact de la parodontite sur l'organisme..... 11
Figure 7 : Illustration du biofilm (la plaque dentaire bactérienne) à la surface dentaire..... 17
Figure 8 : Pathogenèse de la parodontite humaine. 19
Figure 9: Epithélium jonctionnel, coupe vestibulo-linguale de la gencive. 20
Figure 10 : Recrutements des cellules inflammatoires dans le sillon gingival. 21
Figure 11 : Contrôles de l'inflammation par la balance cytokinique. 22
Figure 12 : Illustration de la coordination de l'immunité dans l'environnement parodontal.. 24
Figure 13 : Manœuvres du détartrage (surfaçage manuel)..... 25
Figure 14 : Le Kit PST 26
Figure 15 : Photographie d'une paire de jumeaux atteinte de parodontite. 28
Figure 16 : Représentation tridimensionnelle de l'IL-1 α 33
Figure 17 : Représentation tridimensionnelle de l'IL-1 β. 33
Figure 18 : Rôle de l'IL1 dans le mécanisme de la destruction des tissus. 36
Figure 19 : Carte du cluster de gènes IL-1.. 36
Figure 20 : Comparaison des promoteurs des gènes de l'IL-1 (IL-1A et IL-1B)..... 38
Figure 21 : Synthèse et sécrétion de l'IL1 β..... 39
Figure 22 : Représentation schématique des récepteurs de l'IL-1. 40
Figure 23 : Différents systèmes d'inhibition de la voie de signalisation déclenchée par IL-1. 41
Figure 24 : Vois de signalisation déclenché par l'IL-1 β, (TLR et iflammasome NLRP3). ... 42
Figure 25 : Gènes codant pour les membres de L'IL-1..... 43
Figure 26 : Illustration des réactions immunitaires dans de la parodontite 48
Figure 27 : Illustration du système RNKL /RANK/OPG de résorption et formation osseuse 52
Figure 28 : Illustration de la résorption de l'os alvéolaire par irruption du ratio RANKL/OPG... 51

Figure 29 : Paramètres utilisés dans le diagnostic des parodontites..... 58

Figure 30: Représentation schématique du principe de la technique de discrimination allélique par PCR en temps réel (TaqMan) 64

Figure 31: Photographie d'une plaque du thermocycleur.. 65

Figure 32: Photographie d'un résultat de génotypage par PCR en temps réel TaqMan (Nuages de points)..... 66

Liste des tableaux

Tableau I : classification des parodontites selon l'académie américaine de parodontologie.... 8

Tableau II : Etudes d'association entre les parodontites et les polymorphismes génétiques . 31

Tableau III : Nomenclature et Fonction biologique des membres de la famille des interleukines-1. 34

Tableau IV : Médiateurs stimulateurs et inhibiteurs du système RANK/RANKL/OPG..... 51

Tableau V: Séquences des amorces TaqMan utilisées pour l'analyse des SNPs..... 65

Tableau VI : Distribution des familles PA explorées selon le mode de transmission 69

Tableau VII : Constitution des familles PA présentant un mode de transmission AD..... 69

Tableau VIII : Constitution des familles PA présentant un mode de transmission AR 70

Tableau IX: Distribution des familles PC explorées selon le mode de transmission 70

Tableau X: Constitution des familles PC présentant un mode de transmission AD 71

Tableau XI: Constitution des familles PC présentant un mode de transmission AR..... 71

Tableau XII : Caractéristiques et paramètres clinique de la parodontite chez les sujets cas et témoins 73

Tableau XIII: Distribution de la population d'étude selon le sexe 74

Tableau XIV: Distribution génotypique et allélique du polymorphisme *IL-1A* (C- 889T) dans la population témoin..... 75

Tableau XV: Distribution génotypique et allélique du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) dans la population témoin 75

Tableau XVI : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients et les témoins 76

Tableau XVII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PA et les témoins 77

Tableau XVIII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PAG et les témoins 78

Tableau XIX : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PAL et les témoins..... 79

Tableau XX : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PC et les témoins 80

Tableau XXI : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PCG et les témoins 81

Tableau XXII : Analyse de la distribution alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PCL et les témoins 82
Tableau XXIII: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients consanguins et non consanguins 83
Tableau XXIV: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients selon l'hygiène buccale 84
Tableau XXV: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les cas selon le statut fumeurs ou non-fumeurs 85
Tableau XXVI : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients et les témoins 86
Tableau XXVII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients PA et les témoins 87
Tableau XXVIII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients PAG et les témoins 88
Tableau XXIX : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients PAL et les témoins 89
Tableau XXX : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients PC et les témoins 90
Tableau XXXI : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients PCG et les témoins 91
Tableau XXXII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients PCL et les témoins 92
Tableau XXXIII: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les familles consanguines et non consanguines 93
Tableau XXXIV: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients selon l'hygiène buccale 94
Tableau XXXV: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients selon le statut fumeurs ou non-fumeurs 95
Tableau XXXVI : Répartition des génotypes composites du *IL-1A* (C-889T) / *IL-1B* (C+3954T) 96
Tableau XXXVII : Analyse haplotypique des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) / *IL-1B* (C+3954T) 97

Liste des annexes

Annexe 1 : Publication

Annexe 2 : Classification des maladies parodontales adaptée d'Armitage, 1999

Annexe 3 : Fiche clinique du patient

Annexe 4: Fiche clinique du témoin

Annexe 5 : Consentement de prélèvement sanguin arabe et français

Annexe 6 : Arbres généalogique des familles étudiées

Annexe 7 : Extraction d'ADN selon la technique Salting Out Kit (Stratagène)

Annexe 8 : Protocole de génotypage par discrimination allélique en temps réel (TaqMan)

Liste des abréviations

%: Pourcentage
°C: Celsius
Aa : Actinobacillus actinomycetemcomitans
AAP : Académie américaine de parodontologie
AC : anticorps
AD : Autosomique dominant
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : antigène
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
AR : Autosomique récessif
ARN: Acide ribonucléique
ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a card
Bf: Bacteroidesforsythus
Bg : La prévalence du trait dans la population globale
BMP2: Modular bone morphogenetic protein 2 peptide
BOP : Saignement au sondage
Br : La prévalence parmi les enfants ou d'autres individus apparentés aux individus atteints
CAL : Niveau d'attache clinique
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CKAP2L : protéine du cytosquelette associée 2-like
COX2 : Cyclo-Oxygénase de type 2
CRP: Protéine C-réactive
DAMP: Danger-associated molecular pattern
DBD: DNA binding domain
EBV-1: Epstein Barr-1
EC: Eikenellacorrodens
EDTA: Ethylène Diamine Tétra Acétique
EFP: European federation of periodontology
EPSP : Etablissements publics de santé de proximité
GI: Indice gingival
H^2:Héritabilité
HCMV : Cytomégalovirus humain
HLA : Antigène du leucocyte humain
HSV : Herpès simplex-1
IC : Intervalle de Confiance
ICAM : Molécule d'adhésion intercellulaire
ICE: Enzyme convertissant Interleukine
IGF-1: insulin-like growth factor-1
IKK: I-kappa-B kinase
IL : Interleukine

IL-1 : Interleukine-1
IL-1 α : Interleukine-1α
IL-1 β : Interleukine-1 β
IL-10 : Interleukine -10
IL-12: Interleukine-12
IL-17: Interleukine-17
IL-1ra : Antagoniste du récepteur à l'interleukine-1
IL-1RAcP : Protéine accessoire de l'IL-1R
IL-1RI : Récepteur de type I à l'IL-1
IL-1RII : Récepteur de type II à l'IL-1
IL-1RN : Gène codant pour l'IL-1ra
IL1sRI : Forme soluble de l'IL-1RI
IL-4 : Interleukine -4
IL-6 : Interleukine -6
INF alpha: Interféron alfa
iNOS : monoxyde d'azote synthase inductible
IRAK : Kinase associée à l'IL-1R
JNK: c-Jun N-terminal Kinase
Kb: kilobase
kb: KiloBase
kD: kilodalton
kDa: KiloDalton
LAF: Lymphocyte activating factor
LBP : Protéine de liaison ou LBP pour LPS binding protein
LPS: Lipopolysaccharides
M: Molaire
MAF: minor allele frequecy
M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor
$MgCl_2$: Chlorure de Magnésium
ml : Millilitre
mM: MiliMolaire
MMP : Métallo-protéinases matricielles
MyD88 : Facteur de différenciation myéloïde D88
n: Nombre
NaCl : Chlorure de sodium
NaOH : Hydroxyde de sodium
NCBI: National Center of Biotechnology Information
NFIL-6 : Facteur nucléaire de l'IL-6
NFβA: Nuclear factor βA
NF-κB: Facteur nucléaire kappa B
ng: NanoGramme
NLPR3: NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3
NO: Monoxyde d'azote

OAF: Osteoclast activating factor
OPG : l'ostéoprotégérine
OR : Odds Ratio
p: signification statistique
PA : Perte d'attache
PA : Parodontites agressives
PAG : Parodontite agressive généralisée
PAL : Parodontite agressive localisée
pb: Paires de Base
PC : Parodontite chronique
PCG : Parodontite agressive généralisée
PCL : Parodontite agressive localisée
PCR : Réactions de polymérisation en chaine, Polymerase chain reaction
PD : Profondeur de poche au sondage
PDB: Protein Data Bank
Pg: Porphyromonasgingivalis
PGE2: Prostaglandine E2
PI : Indice de plaque proximale
Pi : Prevotellaintermedia
PLA2 : Phospholipase A2
PMN : Polymorpho-nucléaires neutrophiles
PRR : récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires
PST- : Patient négatif au test PST
PST : Test du polymorphisme de l'IL-1
PST+ : Patient positif au test PST
PTH: Hormone parathyroïdienne
PTHrP: Parathyroid hormone-related protein
RANK : Récepteur de l'activateur du facteur nucléaire kappa B
RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand
rs : Reference SNP
SNC: système nerveux central
SNP: Single-nucleotide polymorphism
TAB1: TAK-1binding protein 1
TAK1: Transforming growth factor-beta-activated kinase 1
Taq: Thermus Acquaticus
Td: Treponemadenticola
TGF- β: Transforming growth factor beta
Thesias: Testing Haplotype EffectS In Association Studies
TIMPs: Tissue inhibitors of metalloproteinases
TIR: Toll/IL-1 Receptor
TLR: Toll like Receptor
TNF α: Tumor-necrotizing-factor
TRAF6: TNF receptor-associated factor 6

TRAF-6: TNF tumor necrosis factor- receptor-associated factor 6
Tris-HCl : Tris-acide chlorodhyrique
USA: United States of America
USTO: Université des Science et de la Technologie d'Oran
USTO-MB : Université des Sciences et de la Technologie d'Oran-Mohamed Boudiaf
UTR: Untranslated region
UV: Ultra violet
VNTR : Séquence tandem répétées en nombre variable
X^2**:** Khi2

-Nomenclature:

● Les gènes sont indiqués en lettres italique : *IL-1A / IL-1B*

● Les protéines produites par ces gènes sont indiquées en lettres droites et en symboles grec : IL-1α / IL-1β.

Introduction

Introduction

Les parodontites agressives (PA) et chroniques (PC), sont des pathologies inflammatoires, d'origine infectieuse, causant la destruction des tissus (mous et osseux) qui entourent les dents. La cavité buccale constitue un réservoir de multiples espèces bactériennes particulièrement celles à l'origine des parodontites. En effet, la perte de l'homéostasie au cours d'une infection bactérienne est toujours accompagnée d'une réponse inflammatoire, dont la fonction est de rétablir l'intégrité des tissus et des processus physiologiques. En revanche, elle peut aggraver l'état immuno-inflammatoire du patient et favoriser la dissémination de ces bactéries à travers l'organisme.

Au niveau parodontal, même les tissus sains sont soumis à des cycles de formations et de destructions, seulement cela, peut varier en fonction de l'intensité des infections bactériennes. Ceci peut être considéré comme un état d'équilibre dans lequel la population bactérienne coexiste avec l'organisme, où aucun dommage irréversible et irréparable n'apparaît dans les tissus. Toutefois, la maladie peut apparaître quand l'activité de la réaction inflammatoire est perturbée, car, les bactéries seules sont incapables de nuire à la santé parodontale. En effet, les parodontopathogènes ne sont pas les seuls ni les principaux responsables de la destruction des tissus, un mécanisme inflammatoire inadapté est en cause, ce qui confirme une étiologie génétique de la parodontite.

De nombreuses études suggèrent que la parodontite peut être initiée par certains produits d'origine bactérienne, chez des individus qui présentent une susceptibilité immunogénétique. Les recherches ont suggéré donc l'implication de certains polymorphismes de gènes candidats, qui jouent un rôle dans la composante inflammatoire de l'immunité telle que les gènes codants pour les cytokines pro- inflammatoires.

Les cytokines sont des protéines sécrétées, des messagers chimiques de la communication intercellulaire au cours de la réaction inflammatoire, possédant des fonctions pro-inflammatoires et/ou anti-inflammatoires. Parmi celles-ci, on compte les cytokines de la famille de l'interleukine-1 (IL-1).

Les membres les plus étudiés de cette famille sont l'IL-1α et l'IL-1β. Ces derniers jouent un rôle très important dans l'inflammation, l'infection et les maladies auto-immunes. Une dérégulation de leurs productions ou de leurs activités peut aboutir à un événement pathologique inflammatoire.

De ce fait, l'impact des polymorphismes des gènes *IL-1* sur la survenue des parodontites aussi bien agressives que chroniques, qui sont deux entités spécifiques à part entière, a fait l'objet de plusieurs études.

L'objectif de la présente étude est de démontrer la composante génétique impliquée dans l'étiologie des parodontites (PA, PC) et son interaction avec les facteurs environnementaux intervenant dans la manifestation de ces pathologies. Ce travail a été réalisé dans l'optique d'utiliser des moyens génétique dans la prévention de l'apparition de ces maladies sur les patients Algériens.

Afin de mettre en évidence la composante génétique dans l'apparition des parodontites, une analyse d'arbres généalogiques a été réalisée suivie d'une analyse de génétique quantitative. Par la suite, une recherche de l'impact et de l'association des polymorphismes du cluster de gènes *IL-1* a été effectuée, spécifiquement, sur les polymorphismes *IL-1A* (C-889T) (rs1800587) et *IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) avec les parodontites dans la population Algérienne.

Une partie des résultats obtenus a fait l'objet d'un article publié dans la revue *Archive of oral biology*, Mars 2015 (Boukortt et al, 2015) **(Annexe 1)**.

Revue bibliographique

I. Généralités

La parodontologie est la discipline médicale qui étudie les tissus qui entourent et supportent les dents (le parodonte). Elle s'intéresse à la préservation et le maintien des dents en prévenant ou en traitant toutes les pathologies susceptibles d'affecter le parodonte, en particulier les maladies parodontales.

I.1. Parodonte

Le parodonte (du grec para «à côté de» et odontos «dent») comprend l'ensemble des tissus qui soutiennent les dents et les retiennent aux maxillaires. Il est composé de quatre tissus différents : la gencive, les ligaments parodontaux, l'os alvéolaire et le cément situé au niveau de la racine de la dent **(Figure 1).** Le rôle du parodonte est de maintenir les dents solidement ancrées dans la mâchoire et de les mettre en relation avec le reste de l'organisme (Tenenbaum, 1996).

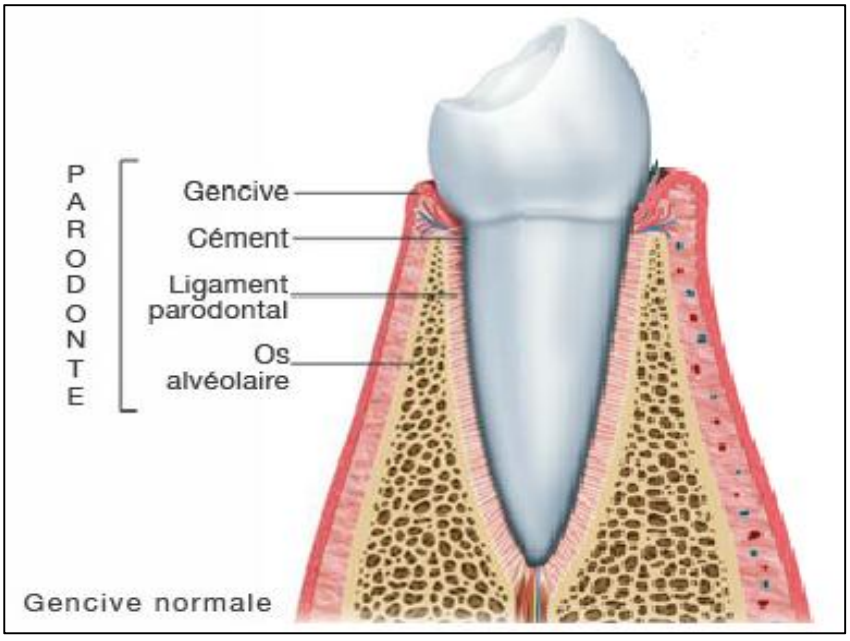


Figure 1 : Structure anatomique d'un parodonte.
Adaptée du site : (http://www.gumcare.info/grand_public/accueil.html). Mise à jour du 05/05/2012.

I.2. Maladies parodontales

Les maladies parodontales, appelées couramment les maladies de gencive, sont variées, les plus connues sont des pathologies inflammatoires multifactorielles par leurs nombreux facteurs modifiants et aggravants. Ce sont des infections d'origine bactérienne qui génèrent une inflammation tissulaire dans la cavité buccale et détruisent le parodonte (Henderson & Wilson, 1998). Cette composante inflammatoire résulte de l'agression microbienne modulée par la réponse immunitaire de l'hôte (Taba et al, 2012).

I.2.1. Classification des maladies parodontales

Plusieurs classifications basées sur des critères cliniques ont été proposées depuis l'évolution des notions sur les maladies parodontales. L'académie américaine de parodontologie (AAP) a organisé un atelier international sur la classification des maladies et des conditions parodontales (Armitage, 1999). Cette dernière classification basée sur le concept : infection / réponse de l'hôte date de 1999 et tente d'harmoniser les différents points de vue des principales sociétés internationales **(Annexe 2)**.

La réponse inflammatoire, lorsqu'elle est limitée au parodonte superficiel, est appelée gingivite. Celle-ci est limitée à la gencive libre et est réversible (Houle & Grenier, 2003). Dans certains cas, la réaction inflammatoire est exagérée, devient chronique et atteint le parodonte profond, et est appelée parodontite (Anagnostou et al, 2011). Elle entraîne la destruction des tissus de soutien du parodonte et aboutit à la perte d'attache des dents. À la différence des gingivites, les parodontites se caractérisent par la destruction irréversible des tissus (Wilson & Kornman, 1996) **(Figure 2)**.

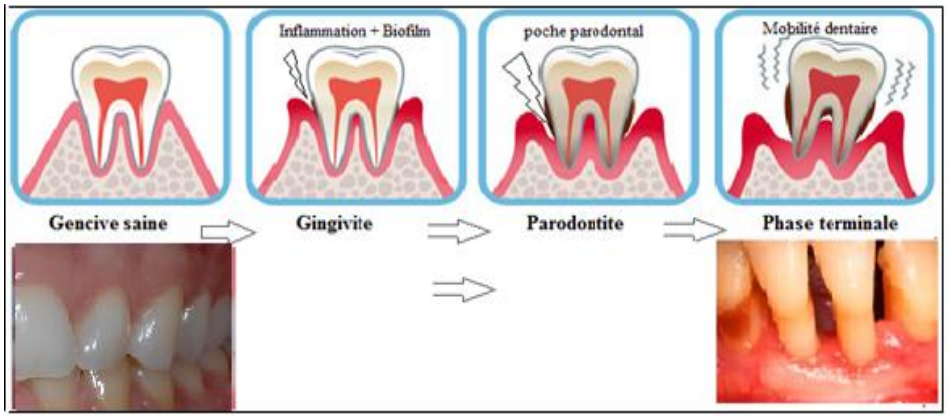


Figure 2 : Evolutions de la maladie parodontale.
Photographie prise de deux patients, sains (à gauche) et atteints d'une parodontite (à droite).

II.

Les parodontites

II.1. Description des parodontites

Les parodontites sont des pathologies infectieuses, inflammatoires, complexes. Elles sont d'origine bactérienne avec diverses prédispositions génétiques individuelles. L'atteinte sur les structures de support des dents aboutit à une perte des tissus (mous et osseux), visibles sur une radiographie **(Figure 3)**.

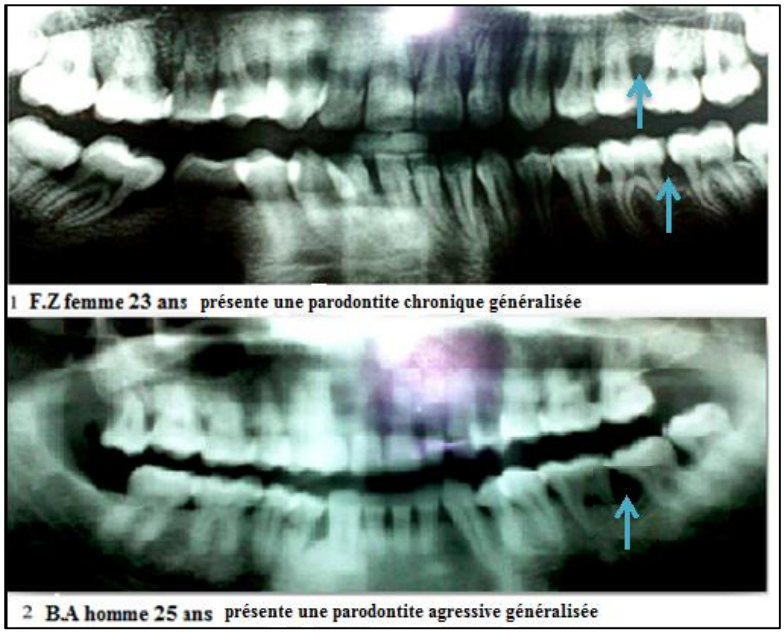


Figure 3 : Une radiographie panoramique de deux patients présentant une parodontite.
Radiographie prise à l'EPSP Seddikia Oran.

Elles se manifestent par une perte d'attache épithéliale, suite à la formation d'une poche parodontale et une récession gingivale, suivie d'une mobilité dentaire et dans certains cas la perte d'une ou plusieurs dents (Wilson & Kornman, 1996) **(Figure 4)**.

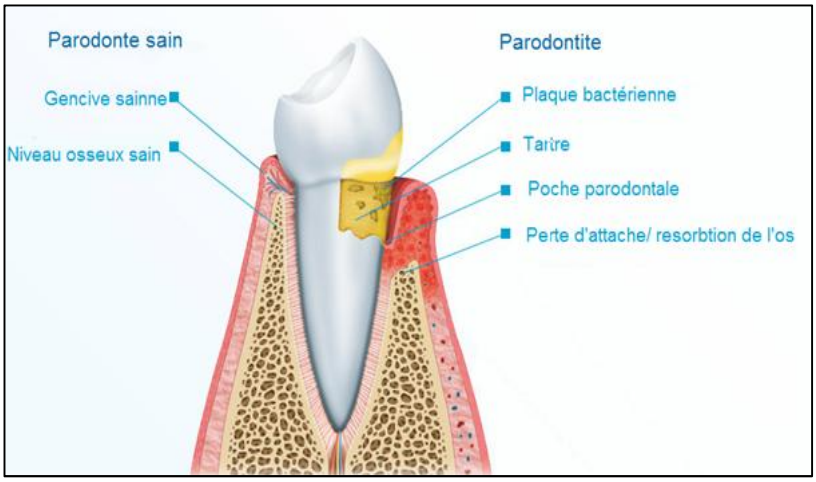


Figure 4: Description de la parodontite.
Adaptée du site : (http://www.usa.philips.com/c-m-pe/dental-professionals/dental_indications/oral-and-overall-health/periodontal-disease). Mise à jour du 10/02/2016.

II.2. Classification des parodontites

Les parodontites sont classées selon la dernière classification de l'académie américaine de parodontologie (AAP) **(Tableau I)** (Armitage, 1999) .

Tableau I : classification des parodontites selon l'académie américaine de parodontologie (Armitage, 1999).

Parodonties agressives (PA)	**Parodontites chroniques (PC)**	**Parodontites associés aux maladies systémiques**	**Maladies parodontales nécrotiques**	**Abcès du parodonte**	**Parodontites associées aux lésions endodontiques**
-Localisée -Généralisée	-Localisée -Généralisée	-Associées à des troubles hématologiques -Associées à des troubles génétiques	-Gingivite ulcéro-nécrotique -Parodontite ulcéro-nécrotique	-Abcès gingival -Abcès parodontal	-lésions combinées endo parodontales

II.3. Types cliniques des parodontites chroniques et agressives

Les parodontites sont essentiellement divisées en deux catégories : les parodontites agressives (PA) et les parodontites chroniques (PC). Ces formes parodontales sont des pathologies bien distinctes ; elles diffèrent par leur étendue et leur gravité et apparaissent chez des individus qui sont par ailleurs sains. Elles font ici l'objet de cette étude.

II.3.1. Parodontite agressive

La PA désigne une forme clinique de parodontite appelée selon l'ancienne classification « parodontite à début précoce » ou « parodontite juvénile », ou encore «parodontite à progression rapide». Elle est caractérisée principalement par une perte d'attache et une destruction osseuse du parodonte relativement rapide souvent verticale et profonde (Armitage & Cullinan, 2010). Elles sont caractérisées par une absence de corrélation entre la quantité de plaque bactérienne et la sévérité de la destruction parodontale. Selon la classification de l'AAP (1999), la PA est subdivisée en deux types en fonction de la localisation de la destruction tissulaire **(Tableau I)** :

- Parodontite agressive localisée (PAL) : Elle se manifeste par une réponse inflammatoire importante face aux agents infectieux, spécifiquement au niveau des premières molaires et des incisives avec une perte d'attache sur au moins deux dents permanentes (Armitage & Cullinan, 2010).
- Parodontite agressive généralisée (PAG) : Celle-ci présente une réponse inflammatoire, une perte d'attache généralisée avec une résorption osseuse affectant au moins trois dents permanentes autres que les premières molaires et les incisives (Armitage & Cullinan, 2010).

II.3.2. Parodontite chronique

La PC anciennement appelée « parodontite de l'adulte » est la forme la plus fréquente des parodontites. Elle est caractérisée par une inflammation gingivale chronique évoluant de manière cyclique et est en général assez lente, par périodes d'activité et de rémission (Seguier et al, 2010). Elles sont en relation directe avec la quantité de plaques bactériennes et la présence de facteurs iatrogènes (caries non traitées, amalgames, couronnes débordantes) chez des sujets susceptibles génétiquement. Elle a une tendance au saignement au sondage et une altération de la couleur et de la texture gingivale. D'après la dernière classification de l'AAP (1999) la PC est subdivisée en fonction de sa localisation, en deux types **(Tableau I)** :

- Parodontite chronique localisée (PCL): elles sont localisées, lorsqu'il y a moins de 30 % de sites atteints.
- Parodontite chronique généralisée (PCG) : elles sont généralisées lorsque plus de 30 % de sites sont atteints.

II.4. Evolution des parodontites

II.4.1. Historique

Le seul moyen d'investigation des structures parodontales saines ou pathologiques disponible aux années 50 était l'histologie. Par la suite, l'analyse microbiologique de la «plaque bactérienne» a vu le jour durant les années 70 (Socransky, 1977). Les années 80 et 90 ont vu l'apparition de l'immunologie en essayant de comprendre les mécanismes de destruction des tissus en parodontologie (Taubman et al, 1988).

En revanche, il n'était pas possible de démontrer les causes de la destruction du parodonte chez les patients dit «susceptibles » comparés aux autres patients dont l'état parodontal était stable dans les mêmes conditions microbiologiques.

II.4.2. Progression

Les deux parodontites (PA, PC), progressent par phases cyclique ou progressive (Socransky et al, 1984). La présence de poche parodontale n'est pas considérée comme un indicateur de l'activité de la maladie, mais représente la somme de la destruction parodontale engendrée par des périodes d'exacerbation passées. Les sites profonds sont le signe d'une perte d'attache graduelle, alors que les sites peu profonds sont le résultat d'une perte d'attache initiale suivie d'une période de latence. La parodontite progresse donc de façon cyclique d'exacerbation, de rémission et de latence. La cyclicité observée est en relation avec l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte (Houle & Grenier, 2003) **(Figure 5)**.

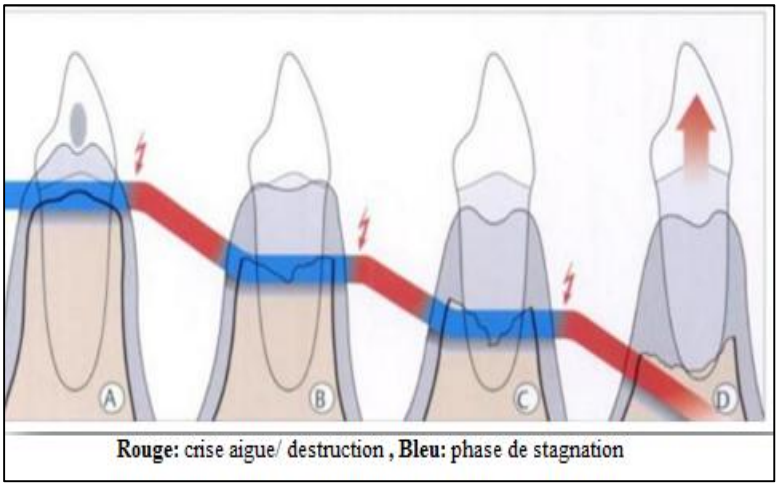


Figure 5 : Progression de la parodontite (Wolf, 2005).

II.5. Impact des parodontites sur l'état de santé général

Les parodontites peuvent influencer l'état de santé général. En effet, des études ont montré des liens entre les parodontites et certains troubles systémiques, notamment les maladies rhumatoïdes, les maladies cardiovasculaires, les complications de grossesse, le diabète et les maladies respiratoires **(Figure 6)** ; mais les liens physiopathologiques et de causalité restent à élucider.

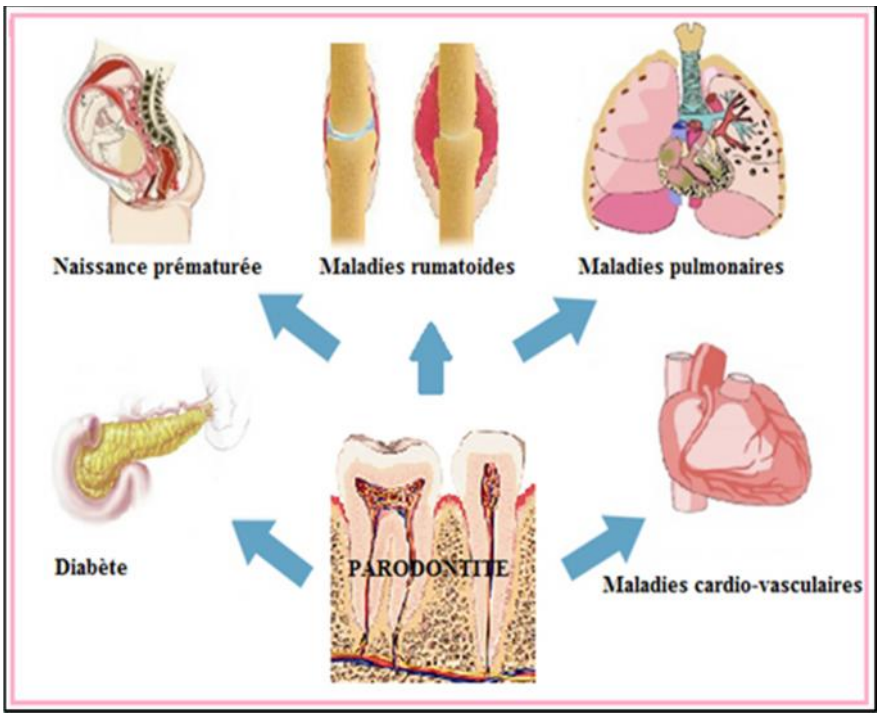


Figure 6 : Impact de la parodontite sur l'organisme. Adaptée à (Scannapieco, 2005).

II.5.1. Maladies parodontales et maladies rhumatoïdes

Les deux maladies possèdent des mécanismes de pathogénie communs. L'apparition d'une des deux maladies a un impact sur l'incidence de l'autre, ainsi certains auteurs ont même suggéré qu'il s'agissait de manifestations d'une même maladie (Bartold et al, 2005). En effet, la concentration en «collagénases» du fluide gingival est élevée chez les parodontopathes et chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde (Biyikoglu et al, 2009). Sur le même concept une étude basée sur l'isolement de l'ADN bactérien du liquide synovial des sujets souffrant d'arthrite rhumatoïde et de parodontite, a conclu que les agents infectieux issus des lésions parodontales peuvent migrer à distance dans l'organisme (Martinez-Martinez et al, 2009).

II.5.2. Maladies parodontales et troubles cardiovasculaires

Le risque de développer un épisode cardiovasculaire aigu chez des patients atteints de parodontite est constant (Bahekar et al, 2007; Tonetti et al, 2007). De plus, le traitement parodontal diminue les marqueurs biologiques du risque de l'atteinte cardiovasculaire (Hussain-Bokhari et al, 2009).

II.5.3. Maladies parodontales et complications de grossesse

L'association entre l'infection parodontale et l'accouchement prématuré spontané a fait l'objet de l'étude d'Offenbacher et al. En effet, l'étude mené sur 124 femmes enceintes a démontré l'influence de l'infection parodontale sur les accouchements prématurés et les naissances de bébés de petits poids (Offenbacher et al, 1996). De plus, d'autres études ont prouvé également, que la parodontite est un indicateur de risque de naissances prématurées et du faible poids des nouveau-nés (moins de 2,5 kg) (Jeffcoat et al, 2001; Vergnes & Sixou, 2007). Dans le même sens dans une étude prospective portant sur 400 femmes enceintes et porteuses de maladie parodontale, Lopez et al, ont montré que le traitement parodontal réduit significativement le pourcentage de bébés prématurés et de petits poids (Lopez et al, 2002).

II.5.4. Maladies parodontales et diabète

Le rapport de consensus de l'atelier commun de la fédération européenne de parodontologie (EFP) 2013 «European federation of periodontology» et de l'AAP traitant « maladies parodontales et pathologies systémiques » a montré qu'il existe une relation directe entre la sévérité des parodontites et les complications du diabète de type 2 (Chapple & Genco, 2013). Les parodontites ont même été classées au rang de sixième complication du diabète (Anagnostou et al, 2011). L'influence de la maladie parodontale sur le déséquilibre du diabète a été démontrée lors de la constatation que les édentés diabétiques sont plus nombreux par rapport aux sujets sains (Lalla et al, 2000). Le risque de développer de parodontite est multiplié par 2,9 si la glycémie n'est pas contrôlée (King, 2008). De plus les études de Salvi et al, ont montré que les monocytes des patients diabétiques de type 1, produisaient plus de cytokines pro-inflammatoires, en réponse aux bactéries parodontales que les monocytes de patients non diabétiques (Salvi et al, 1997). La glycémie semble s'élever avec la parodontite, cependant les traitements parodontaux baissent son taux. Il apparaît donc que le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques soit crucial à la fois pour le malade et son parodonte.

II.5.5. Maladies parodontales et maladies respiratoires

Les liens physiopathologiques et de causalité entre les maladies parodontales et les maladies respiratoires ne sont pas clairement établis. En revanche, le suivi et la prévention des parodontopathies ont un impact décisif sur l'évolution des maladies respiratoires. Les études disponibles ont associé les parodontites aux pneumonies et ont montré que la présence de la bactérie parodontopathogène *Porphyromonasgingivalis* dans la salive est associée à la pneumonie (Terpenning et al, 2001). Par conséquent, une collaboration entre le médecin et le parodontologiste est d'une nécessité pour une prise en charge optimale du patient.

II.6. Epidémiologie des parodontites

La prévalence des parodontites varie en fonction des pays. Il a été rapporté que la prévalence dans les pays du tiers monde non développés est plus importante que celle estimée dans les pays occidentaux et les pays industrialisés (Carranza & Newman, 1996). Par conséquent, il semble y avoir une corrélation entre cette prévalence et le faible niveau socio-culturel et éducatif (Papapanou, 1999).

En Algérie, la prévalence des parodontites n'est pas connue, toutefois, elle est estimée à 41% dans la population de la ville de Tlemcen dans l'Ouest Algérien pour la parodontite chronique généralisée et pour la parodontite agressive généralisée. Dans cette même région la parodontite chronique localisée représente 16 %. La parodontite agressive localisée représente 1% (Amar-Bensaber & Lourmil, 2012).

Belhaissi et al en 2004 ont trouvé une prévalence de 12% (4% appartenant à la forme localisée et 8% à la forme généralisée) parmi 1 836 dossiers de patients fréquentant le service de parodontologie de la faculté de médecine dentaire de Rabat au Maroc entre 1997 et 1999 (Belhaissi et al, 2004).

La prévalence des parodontites rapportée selon les populations est de 0,1- 0,2% chez les Caucasiens, 0,4-1% chez les Asiatiques, 0,5-1% chez les Hispaniques et les Américains du Sud et 1-3% chez les Africains et les Afro-Américains (Albandar & Tinoco, 2002).

La PC est la maladie inflammatoire la plus répandue dans le monde. Elle touche près de 50% de la population adulte et 60% de la population âgée (Chapple & Genco, 2013). Par ailleurs, la PA touchent quant à elle 1 à 8% de la population adulte avec 2 à 5% pour les formes très agressives (Wolf, 2005). Aux Etats-Unis, plusieurs études réalisées trouvent des

prévalences de parodontites agressives allant de 0,5 à 0,8% sur la base d'observations cliniques et d'examens radiographiques (Albandar & Tinoco, 2002).

II.6.1. Epidémiologie selon le sexe

Les parodontites affectent les deux sexes féminins et masculins. Par ailleurs, les études épidémiologiques montrent que les parodontites sont avec des destructions tissulaires plus importantes chez les hommes par rapport aux femmes (Albandar, 2002). En moyenne, les hommes ont significativement plus de signes cliniques que les femmes. Même chez les enfants et les adolescents, les paramètres cliniques sont plus apparents chez les garçons que chez les filles selon l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Il a été suggéré qu'un meilleur état parodontal peut être lié à une meilleure hygiène dentaire chez les femmes (Anaes, 2002).

II.6.2. Epidémiologie selon l'âge

La prévalence de la PC chez les adultes varie de 20 à 50 % selon les études, la plaçant en tête des maladies inflammatoires chroniques dans le monde (Eke et al, 2015). Concernant la PA, une étude faite sur des jeunes adolescents a estimé 10% d'adolescents atteints parmi les Afro-américains, 5% parmi les Hispano-Américains et 1,3% parmi les blancs Américains (Albandar et al, 1997).

Une grande prévalence des parodontites est constatée chez les personnes âgées. En effet, cela est une conséquence non pas de l'âge mais de plusieurs années de destruction physiologique des tissus parodontaux, car, la parodontite n'est pas corrélée à l'âge (Houle & Grenier, 2003). Selon une étude menée durant 20 ans par Hugoson et al, dans un groupe d'individus âgés de 15 à 60 ans, il a été observé que les parodontites affectent des sujets de tout âge. Toutefois, la prévalence et l'étendue des destructions parodontales augmentent avec l'âge et une hygiène inadaptée (Hugoson et al, 1998). Entre autre, la présence de gingivites pendant l'enfance prédisposerait au développement de parodontite (Kinane, 2001).

II.7. Etiologie

La parodontite est une maladie complexe multifactorielle dont l'étiologie est le résultat d'une interaction entre les facteurs environnementaux et la réponse immunitaire exagérée chez des individus susceptibles génétiquement.

II.7.1. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux qui peuvent influencer la survenue de la maladie parodontale sont la plaque bactérienne, le tabac, le stress, etc...

II.7.1.1. Tabagisme

Il a été démontré que le tabagisme est le principal facteur de risque extrinsèque causant la perte de l'os alvéolaire (Grossi et al, 1995). Par conséquent, il serait une cause de la perte des dents (Krall et al, 1997). Le tabac a une influence importante sur les tissus parodontaux étant donné que, les risques de développer une parodontite sont de 2 à 7 fois supérieures chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Bergstrom et al, 2000). Ce risque est identique malgré une hygiène buccale adéquate (Linden & Mullally, 1994). De plus, les effets des toxines de certaines bactéries sont potentialisés par la cotinine, le métabolite de la nicotine. En effet, il en résulte donc une diminution du contenu minéral osseux indépendamment des autres facteurs, expliquant ainsi, l'un des mécanismes par lequel le tabac augmente la sévérité et la progression des parodontites (Sayers et al, 1999). Le risque des parodontites chez un fumeur augmente avec la consommation de cigarettes mais aussi avec la durée du tabagisme comparé aux non-fumeurs. Ce risque diminue lentement avec l'arrêt du tabac (Albandar & Rams, 2002).

II.7.1.2. Stress

Le stress a aussi été identifié comme un facteur de risque pour la perte d'attache et la résorption de l'os alvéolaire, par conséquent, il contribue d'une manière considérable au développement des parodontites (Houle & Grenier, 2003; Papapanou, 1999). En effet le stress affecte les tissus parodontaux par voie systémique en altérant le système immunitaire, ou de manière localisée en développant des fonctions (comme le bruxisme) pour neutraliser le stress ce qui affecte directement le parodonte (Breivik et al, 1996).

II.7.1.3. Virus

Divers virus ont été retrouvés dans des muqueuses buccales saines, où ils sont associés à différentes pathologies. Cependant certaines études ont démontré une association entre la présence de virus et la maladie parodontale. Il a été rapporté que le cytomégalovirus humain (HCMV) est clairement lié à la PA (Ting et al, 2000). Parallèlement, une forte association entre l'HCMV et la bactérie *P.Gingivalis* (bactérie parodonto-pathogène) est retrouvée chez 20 adolescents Jamaïcains atteints de la PA (Michalowicz et al, 2000b). D'autres virus peuvent être impliqués dans cette pathologie tels que le virus d'Epstein Barr-1 (EBV-1) et le virus de l'herpès simplex-1 (HSV) (Kamma et al, 2001).

Les virus peuvent agir comme des agents immunosuppresseurs en diminuant l'activité des cellules immunitaires et en permettant l'adhérence des parodonto-pathogènes sur les cellules infectées, autorisant ainsi leurs proliférations (Grenier et al, 2009). Les infections virales peuvent entraîner également une modification des réponses des cytokines et des médiateurs inflammatoires, ce qui augmente la susceptibilité à la maladie parodontale en modifiant la réponse inflammatoire de l'hôte (Taga et al, 1995).

II.7.1.4. Facteurs bactériens

II.7.1.4.1. Plaque dentaire et biofilm

Une communauté microbienne riche en bactéries aérobies et anaérobies colonise les surfaces dentaires pour former " la plaque dentaire " **(Figure 7)**. Cette dernière est un biofilm organisé, dans lequel les colonies bactériennes se multiplient sous forme de couches successives.

On distingue plusieurs types de biofilms en fonction de leur pouvoir et de leur spécificité pathogénique. Parmi ces derniers, le biofilm incompatible avec la bonne santé parodontale. Ce type se forme s'il n'est pas éliminé au cours des manœuvres d'hygiène bucco-dentaire quotidienne. La population bactérienne de ce biofilm évolue vers une flore anaérobie Gram négatif dont l'association entraîne une altération de l'homéostasie tissulaire avec destruction du parodonte (Bernimoulin, 2003).

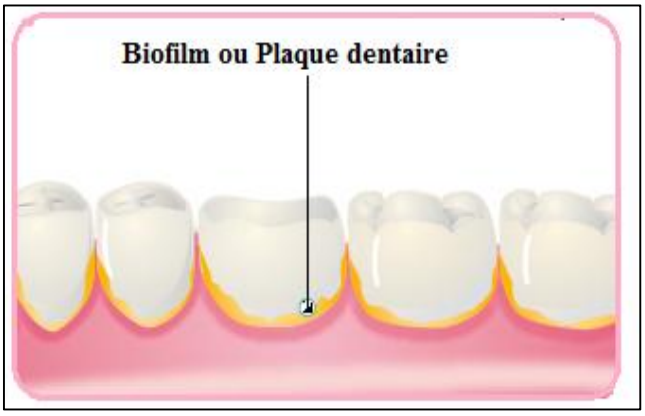


Figure 7 : Illustration du biofilm (la plaque dentaire bactérienne) à la surface dentaire.
Tirée du site : (http://www.intersurgical.fr/info/oralcare). Mise à jour du 20/04/2016.

II.7.1.4.2. Bactéries parodonto-pathogènes

Le milieu buccal est un milieu complexe dans lequel cohabite l'écosystème bactérien le plus complexe de l'organisme. Le principal pathogène identifié dans les parodontites est un groupe de bactéries à Gram négatif anaérobies et micro-aérophiles colonisant la surface dentaire organisé en biofilm :

Les *Actinobacillusactinomycetemcomitans* (Aa), les *Porphyromonasgingivalis* (Pg), les *Bacteroidesforsythus* (Bf), les *Prevotellaintermedias* (pi) et les *Treponemadenticolas* (Td), et les *Eikenellacorrodens*(EC) ont été identifiés comme des bactéries associées à la parodontite (Moore & Moore, 1994) et considérées comme étant des agents étiologiques de cette dernière (Anagnostou et al, 2011). Par conséquent, le risque de perte d'attache est augmenté si ces bactéries sont présentes au sein de la flore buccale (Byrne et al, 2009).

Ces bactéries parodonto-pathogènes déclenchent et entretiennent le processus inflammatoire, elles sont à l'origine de la destruction du parodonte, directement par l'action d'enzymes protéolytiques bactériennes, mais surtout indirectement en activant le système immunitaire et en déclenchant une réponse inflammatoire capable de dissoudre la matrice extracellulaire du tissu conjonctif et l'os alvéolaire. En effet, les produits bactériens tels que le lipopolysaccharide (LPS), composant membranaire de nombreuses bactéries parodonto-pathogènes, peuvent stimuler directement les cellules immunitaires (Herbert, 2005).

II.7.2. Facteurs immunogénétiques

Bien que l'origine des parodontites soit infectieuse et la présence de bactéries parodonto-pathogènes à Gram négatif soit essentielle à l'initiation de ces pathologies, celle-ci n'est pas suffisante pour faire progresser la maladie.

Les recherches sur les parodontopathies ont conclu que, seule la présence de bactéries pathogènes organisées en biofilm en contact avec le parodonte n'explique pas la sévérité de certains cas de parodontite. Ils sont parvenus à la conclusion que les agents pathogènes déclenchent une réaction immunitaire qui, chez certains sujets génétiquement prédisposés, se retourne contre l'hôte (Genco, 2008). En effet, en présence d'un même environnement bactérien, certains patients développent une parodontopathie et d'autres pas. Il existe donc une vulnérabilité de l'hôte qui définit le patient comme sujet à risque plus susceptible de développer la maladie.

La réaction inflammatoire déclenchée par les agents parodonto-pathogènes s'achève généralement par l'élimination ou la diminution de ses agents et avec la cessation de la réaction inflammatoire aiguë. Cependant, dans certaines circonstances et chez certains sujets seulement, la réaction inflammatoire aiguë se transforme en réaction inflammatoire chronique non résolutive entraînant une destruction des tissus parodontaux.

II.8. Physiopathologie

L'atteinte d'une destruction parodontale réunit trois facteurs:

- Un hôte susceptible génétiquement,
- La présence de bactéries pathogènes,
- L'absence d'espèces bactériennes bénéfiques, protectrices de la santé parodontale.

La présence de bactéries dans la cavité buccale ne suffit pas à induire une destruction parodontale, En revanche, leur présence est une condition nécessaire. Quand l'équilibre hôte/bactéries est rompu, deux grands mécanismes peuvent être à l'origine de la destruction des tissus parodontaux **(Figure 8)** :

- Une destruction tissulaire provoquée directement par des bactéries dotées d'un pouvoir invasif, où elles synthétisent des substances à action lytique sur les tissus,
- Une destruction parodontale induite par les réactions immunitaires inflammatoires en réponse à l'agression bactérienne chez des sujets susceptibles génétiquement.

La réponse immunitaire de l'hôte joue un rôle clé dans l'évolution des parodontites. L'immunité est sous contrôle génétique avec une expression qui dépend quelquefois de l'environnement (Kornman et al, 1997b). Le déclenchement de la réponse immunitaire après colonisation bactérienne au niveau de la cavité buccale aboutit en mettant en jeu un grand nombre d'acteurs de l'immunité et de l'inflammation.

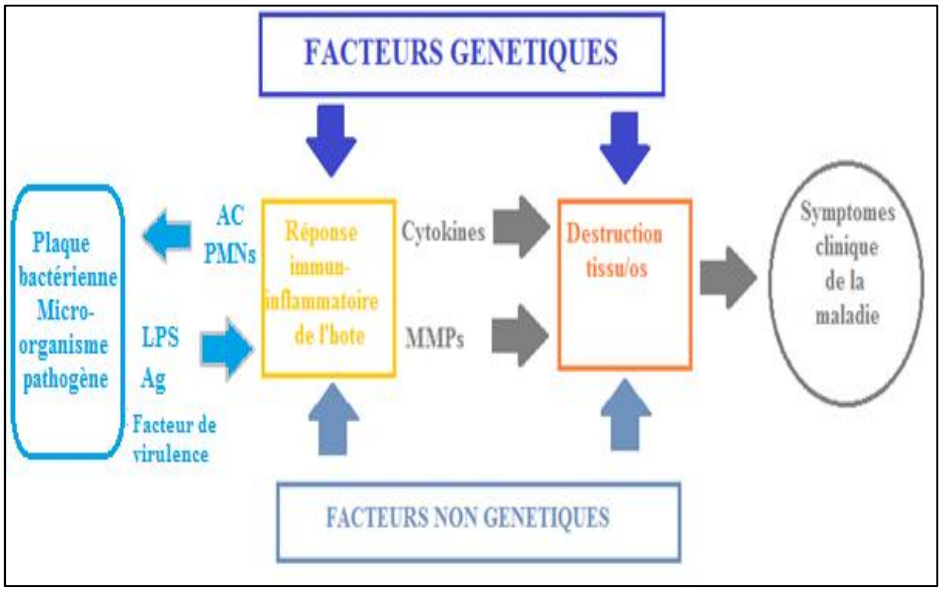


Figure 8 : Pathogenèse de la parodontite humaine. Adaptée à (Page et al, 1997).
AC : anticorps, Ag : antigène, PMNs : polymorphonucléaires neutrophiles, LPS: lipopolysaccharides.

II.8.1. Inflammation

L'immunité du parodonte est une barrière fonctionnelle constituée par le système immunitaire, sécrétoire et la desquamation constante des cellules épithéliales kératinisées. La zone d'intérêt majeur qui fait face aux bactéries et leurs produits est l'attache gingivo-dentaire **(Figure 9)**.

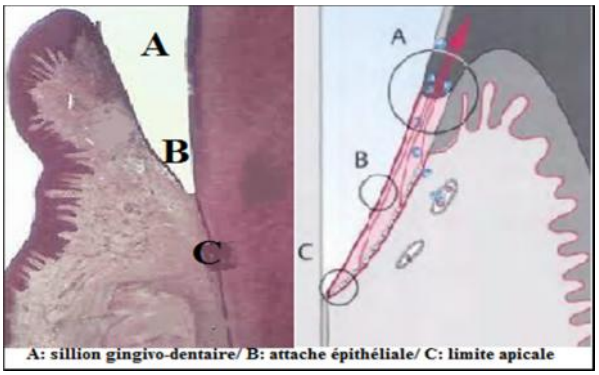


Figure 9: Epithélium jonctionnel, coupe vestibulo-linguale de la gencive (Wolf, 2005).

La santé du parodonte peut être représentée comme une balance contrôlant l'infection bactérienne par les mécanismes immunitaires. Parmi ces mécanismes dont la fonction est de rétablir l'équilibre et le recouvrement des fonctions, on retrouve l'inflammation.

L'inflammation se définit largement par une réponse physiologique coordonnée, dont le but est de rétablir un état homéostatique. Elle est induite par des stimuli nocifs associés à des conditions pathologiques suite à une infection. Cette réponse est protectrice puisque dans la plupart des cas de perte d'homéostasie, elle culmine par un rétablissement des fonctions physiologiques, dans la mesure où elles empêchent une dissémination bactérienne. Cependant, dans certaines circonstances, la réponse inflammatoire peut devenir néfaste pour l'organisme si les mécanismes qui la contrôlent deviennent défaillants car ces mêmes réactions peuvent également contribuer à la destruction des tissus.

Les cellules incriminées dans la réponse inflammatoire de la maladie parodontale sont les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les leucocytes tels que les polymorphonucléaires neutrophiles (PMNs), les monocytes ou macrophages, et les lymphocytes T et B **(Figure 10)**. Toutes ces cellules communiquent entre elles à l'aide de cytokines. Certains de ces médiateurs sont pro-inflammatoires et d'autres, au contraire, anti-inflammatoires (Graves, 2008).

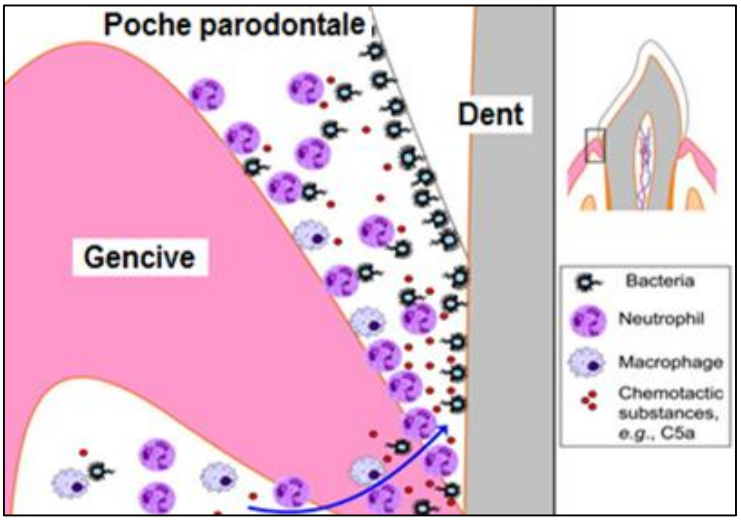


Figure 10 : Recrutements des cellules inflammatoires dans le sillon gingival (Hajishengallis, 2010).

Les médiateurs pro-inflammatoires favorisent l'amplification du processus inflammatoire et jouent un rôle pathogénique clé sur les processus de destruction du parodonte. Il s'agit surtout de l'IL-1, l'interleukine-6 (IL-6) et du facteur de nécrose tumorale (TNF α) « tumor necrosis factor». Un excès de production de ces derniers peut entraîner une réaction inflammatoire systémique. De plus, de multiples signes clinico-biologiques observés lors d'un syndrome inflammatoire sont la conséquence des effets de ces cytokines, comme la synthèse accrue des protéases (Bresnihan & Cunnane, 1998).

Cependant, le facteur de croissance transformant (TGF-β) «transforming growth factor beta», l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1ra) «Interleukin-1 Receptor Antagonist Protein», l'interleukine-4 (IL-4), l'interleukine-10 (IL-10), l'interleukine-12 (IL-12) et l'interféron alfa (INF α), sont des exemples de cytokines anti-inflammatoires qui permettent normalement de limiter l'induction, l'entretien ou l'amplification d'une réponse inflammatoire. En revanche, lorsqu'elles sont présentes en quantité insuffisante elles ne peuvent pas bloquer l'action des cytokines pro-inflammatoire **(Figure 11).**

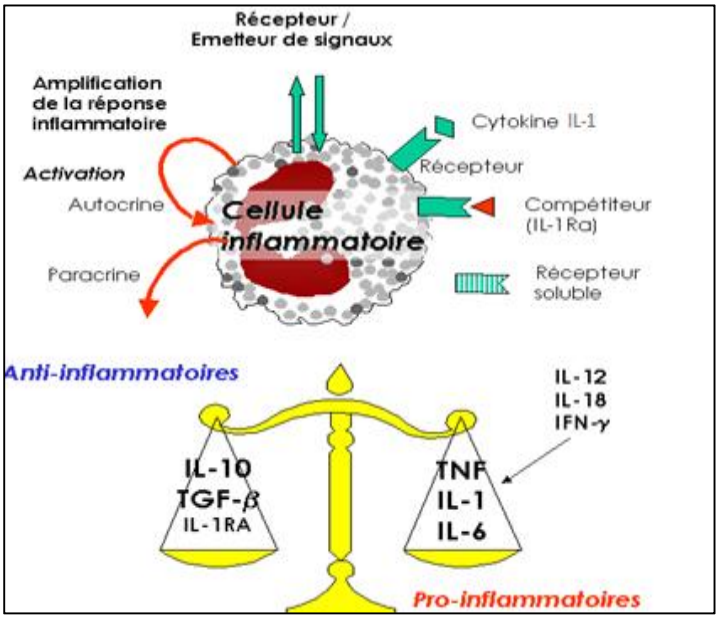


Figure 11 : Contrôles de l'inflammation par la balance cytokinique (Lionel et al, 2011).

Les cytokines anti-inflammatoires bloquent l'action des cytokines pro-inflammatoire par différents mécanismes comme la compétition dans le cas de la cytokine anti-inflammatoire antagoniste naturel de l'IL-1 (IL-1ra) avec les cytokines pro-inflammatoires IL-1.

Les cytokines contrôlent donc la réponse inflammatoire et jouent un rôle clé dans l'activation et la coordination de cette facette qui implique un système de communication élaboré et complexe. Tout dérèglement de cette balance (pro-inflammatoires / anti inflammatoires) peut favoriser le développement du processus délétère. En effet, une régulation désordonnée peut mener à des conséquences néfastes pour l'individu (Gosselin, 2012), comme le cas du mécanisme du passage de l'inflammation aiguë à l'inflammation chronique qui est due en partie à une sur-activation des cytokines pro-inflammatoires (Graves, 2008).

Par conséquent, pour la promotion de l'élimination efficace des pathogènes et la réparation des tissus lésés, une coordination adéquate des événements moléculaires, cellulaires et physiologiques dans le processus de l'inflammation est essentielle. La réaction inflammatoire doit donc cesser pour autoriser le retour à l'état d'homéostasie (Nahrendorf et al, 2007;Chong & Sriskandan, 2011; Nduka & Parrillo, 2011).

II.8.2. Destruction tissulaire

Lors d'une infection parodontale, le processus de neutralisation des facteurs d'agression sur les surfaces des tissus parodontaux intervient par la réponse inflammatoire. Cependant, la stimulation de la production des cytokines et des médiateurs de l'inflammation contribue chez des cellules cibles comme les fibroblastes, ou les ostéoblastes à l'activation des mécanismes endogènes de destruction tissulaire.

- D'abord, par le biais des métalloprotéinases matricielles (MMPs) qui dégradent les molécules des tissus conjonctifs (le collagène, l'élastine…ect) (Page & Kornman, 1997). En effet, un test basé sur l'analyse d'échantillons salivaires, a permis de détecter dix fois moins de MMPs chez les patients en bonne santé parodontale par rapport à ceux atteints de parodontites (Giannobile, 2008).

- Ensuite, une cascade d'événements conduit à l'apparition d'ostéoclastes avec résorption osseuse. Les interleukines pro-inflammatoires en particulier l'interleukine-1β (IL-1β) et le TNF- α, sont parmi les plus actives et les plus associées à la résorption de l'os et à la progression des parodontites. Les interleukines anti-inflammatoires bloquent la destruction osseuse et empêchent ainsi les molécules activatrices d'atteindre le tissu osseux (Cochran, 2008).

La réponse de l'hôte est au départ essentiellement bénéfique, mais une réponse trop forte ou trop faible, peut entraîner la destruction tissulaire et par conséquent l'apparition des parodontites (Pihlstrom et al, 2005). On s'aperçoit que l'inflammation est nécessaire pour défendre le parodonte. Cependant, si celle-ci n'est pas sous contrôle, elle peut entrainer une destruction plus ou moins rapide et totale, des structures parodontales **(Figure12).**

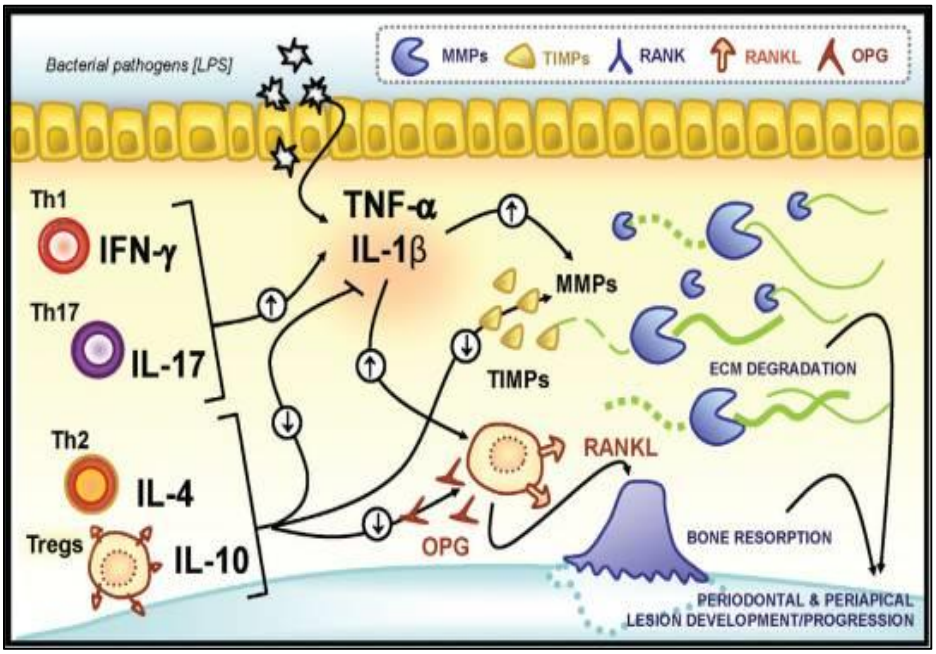


Figure 12 : Illustration de la coordination de l'immunité dans l'environnement parodontal (Graves et al, 2011).

La présence d'agents pathogènes dans l'environnement parodontal déclenche une production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α et IL-1β, qui stimulent l'expression et l'activation des MMPs qui dégradent la matrice extracellulaire du tissu conjonctif et peuvent stimuler l'ostéoclastogenèse par l'expression de RANKL ce qui contribue à la progression de la lésion parodontale. A l'inverse, les cytokines anti-inflammatoires, tels que l'IL-4 et IL-10 ont un effet opposé, en partie, par stimulation de la production des TIMPs et l'OPG ainsi elles restreignent la production de cytokines inflammatoires.

RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, OPG: Ostéoprotégérine, RANK receptor activator of nuclear factor kappa-B, MMPs: metalloproteinases matricielles, TIMPs: tissue inhibitors of metalloproteinases, IL-4: interleukine-4, IL-10: interleukine-10, IL-1β: Interleukine-1 β, IL-17: interleukine-17, INFγ : Interféron γ, TNF-α : facteur de necrose tumoral.

II.9.Moyen thérapeutique

Le traitement des parodontites comprend plusieurs phases : en premier lieu, une thérapie initiale qui consiste à expliquer les mesures d'hygiène appropriées et à contrôler les facteurs de causalité et de risque (tabagisme, stress, etc…). En second lieu, la stabilisation de l'état parodontal du patient par l'élimination de la plaque dentaire et du tartre par des séances de détartrage radiculaire **(Figure13).**

Figure 13 : Manœuvres du détartrage (surfaçage manuel)
Tirée du site : (http://www.soindentaire.com/2014/10/detartrage-dentaire-et-surfacage.html.).
Mise à jour du 10/2014.

Enfin, il est possible de contrôler l'infection en diminuant les agents pathogènes au contact des tissus parodontaux par la prescription des d'antiseptiques et le recours aux antibiotiques. Différents antibiotiques ont été évalués pour le traitement systémique des parodontites (The American Academy of Periodontology, 1996). Les tétracyclines sont surtout utilisées dans le traitement des parodontites agressives causées par *A.actinomycetemcomitans* (Seymour & Heasman, 1995).

La phase de maintien d'une hygiène optimale est essentielle au succès du traitement. Si l'infection parodontale est sous contrôle, le système immunitaire sera également mis au repos. De plus, les cliniciens ont aujourd'hui à leur disposition les moyens de dépister les patients qui présentent une plus forte probabilité de ne pas répondre normalement à une agression bactérienne ou virale comme le «periodontal susceptibility test» (Test PST).

II.9.1. Médecine prédictive

La médecine prédictive a pour objectif d'identifier le risque de survenue d'une maladie en fonction de la présence d'un ou de plusieurs marqueurs dans le génome d'individus sains ou apparemment sains. Ce sont des variantes alléliques utilisée comme marqueurs et associées à un risque significativement plus élevé à l'apparition d'une maladie.

Des chercheurs ont mis au point un test génétique sous forme de kit, le test PST précédemment cité **(Figure 14)**. Ces chercheurs ont démontré un réel facteur de risque génétique pour la parodontite lié aux polymorphismes des gènes *IL-1 (IL-1A* (C-889T), *IL-1B* (C+3954T)) et une relation positive entre la quantité d'interleukine-1 sanguin et la présence d'une parodontite. Ce test permet de déterminer la susceptibilité des patients à la parodontite et ainsi de mettre en place une thérapeutique préventive. Le patient est PST positif (PST+) si ce polymorphisme est présent et est PST négatif (PST-) s'il est absent (Kornman et al, 1997a). Ce type de test a déjà trouvé plusieurs applications en médecine dentaire (Ghislain, 2014).

Figure 14 : Le Kit PST. Adaptée du site : (http://www.dental-tribune.com). Mise à jour du 03/12/2013.

III.

Génétique des parodontites

L'évidence de la prédisposition génétique à la maladie parodontale est prouvée aussi bien pour les parodontites chroniques que pour les parodontites agressives. L'évolution des parodontites déclenchée par la plaque bactérienne dépend de la réponse immunitaire de l'hôte qui est liée à la réaction inflammatoire, celle-ci est déterminée de façon prédominante par la constitution génotypique du malade (Kinane, 2000). Les facteurs génétiques sont considérés comme facteurs influençant la réponse de l'hôte.

La mise en évidence de l'influence des facteurs génétiques sur la survenue des parodontites a fait appel à différentes approches, qui comprennent des facteurs génétiques plus discrets qui n'affectent pas de façon perceptible l'état général du patient mais le prédisposent pourtant à la maladie parodontale (Kinane et al, 2005). Elles sont basées sur des analyses statistiques afin de déterminer la composante génétique, sur un modèle et une approche génétique :

III.1. Etude de jumeaux et études de généalogie familiale

L'approche d'étude des caractéristiques phénotypiques des jumeaux est une méthode permettant de différencier les variations liées aux facteurs environnementaux et génétiques. Elle a été utilisée chez des jumeaux présentant une parodontite chronique.

L'approche d'étude de généalogies est généralement appliquée sur des familles dont les membres présentent une parodontite agressive. En plus, l'intérêt des études familiales est l'indication de l'exposition aux facteurs environnementaux et socio-économiques communs.

III.1.1. Etudes de jumeaux

L'étude de jumeaux est une approche d'étude de génétique quantitative qui se base sur des critères cliniques et des mesures comparatives afin d'apporter une preuve de l'implication du facteur génétique dans l'expression d'un caractère.

Une étude menée par Michalowicz et al, basée sur 110 paires de jumeaux adultes, (77 monozygotes et 33 dizygotes), a apporté la preuve d'une composante génétique significative. Les critères cliniques des jumeaux monozygotes se rapprochaient plus que les mesures cliniques des jumeaux dizygotes. L'étude a conclu une base génétique du risque de la survenue de la PC. Ce résultat semble constituer une preuve du support de l'aspect génétique de la parodontite (Michalowicz et al, 1991) **(Figure 15)**.

Dans plusieurs autres études, les résultats des jumeaux monozygotes présentaient moins de variation que les jumeaux dizygotes (Michalowicz et al, 2000a; Schafer et al, 2011). Dans le cas de jumeaux monozygotes, n'importe quelle discordance dans la maladie doit être liée à un facteur de l'environnement (Hodge & Michalowicz, 2001). En revanche n'importe quelle discordance entre des jumeaux dizygotes peut émaner d'un facteur environnemental et/ou génétique (Michalowicz et al, 2000a; Taba et al, 2012). Michalowicz a estimé l'héritabilité pour la parodontite chronique à 50%. Cette valeur n'a pas été modifiée après prise en compte des facteurs modifiants environnementaux en comparant le statut parodontal entre les jumeaux monozygotes et dizygotes. Les résultats ont confirmé que les risques de survenue de la parodontite sont sensiblement héréditaires (Michalowicz et al, 2000a).

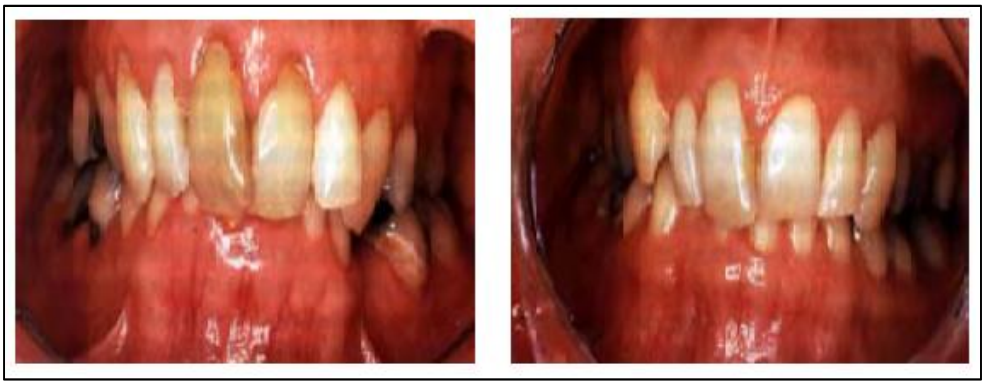


Figure 15 : Photographie d'une paire de jumeaux atteinte de parodontite (Michalowicz et al, 1991).

III.1.2. Etudes familiales

De nombreuses études suggèrent qu'un facteur familial est impliqué dans la transmission de la PA. En effet, Boughman et al, estiment 40 à 50% des enfants malades ayant au moins un sujets malade dans la fratrie (Boughman et al, 1992). L'ensemble des études épidémiologiques concernant le caractère familial héréditaire de certaines parodontites

s'accordent à suspecter qu'il existe une susceptibilité héréditaire des parodontites (de Carvalho et al, 2009). Une susceptibilité transmise selon un mode autosomique récessif semble se confirmer (Saxen & Nevanlinna, 1984), même si selon certaines études une transmission selon un mode autosomique dominant ou lié à l'X a été mise en évidence pour les parodontites agressives (Marazita et al, 1994).

L'étude généalogique entreprise par Saidi-Ouahrani et al, a montré que dans la population Algérienne la transmission de la PA ne suit pas un seul mode de transmission. Chez certaines familles, elle peut se transmettre selon le mode récessif autosomique. Alors que chez d'autres, elle se transmet selon le mode dominant autosomique. La transmission liée à l'X n'est pas exclue. Les auteurs ont conclu que la PA est une pathologie complexe, multifactorielle et donc son mode de transmission n'est pas simple (Saidi-Ouahrani & Bouziane, 2006; Saidi-Ouahrani et al, 2006).

III.2. Etude moléculaire

La prédisposition génétique aux parodontites à fait l'objet de plusieurs études moléculaires qui ont mis en évidence une susceptibilité génétique. Les avancées des techniques de la biologie moléculaire ont permis aux scientifiques l'investigation des polymorphismes génétiques dans divers populations (Kinane & Hart, 2003; Nares, 2003).

III.2.1. Parodontite et études d'association

L'étude d'association consiste à identifier si un allèle d'un gène est fréquemment retrouvé chez des individus atteints de la pathologie par rapport aux sujets sains. Les fréquences des polymorphismes d'un gène candidat, dont la production de protéine joue un rôle dans la manifestation de la maladie, peuvent être comparées entre un groupe de cas et un groupe témoin.

Une différence statistiquement significative dans la distribution de la fréquence d'un polymorphisme, entre un groupe malade et un groupe sains, permet de mettre en évidence un rôle de ce gène dans la détermination de la susceptibilité à la maladie. Ainsi, cette méthode peut aider à élucider la pathogenèse d'une maladie, identifier la cause et les individus à risque susceptibles à développer cette maladie (Pihlstrom et al, 2005; Schafer et al, 2011).

III.3. Gènes candidats

Un vaste nombre de recherches impliquent le rôle génétique dans la progression des parodontites. Plusieurs gènes ayant un effet dans la survenue des parodontites ont été analysés **(Tableau II)**, notamment les gènes participant à la régulation de la réponse inflammatoire plus particulièrement les cytokines pro-inflammatoires ont été fortement explorées pour leur corrélation avec les parodontites. Les cytokines qui ont été associées à la progression des parodontites sont l'IL-6, le TNF- α et les gènes de l'IL-1 (Drisko et al, 1995; Houle & Grenier, 2003).

Des études rapportent que les polymorphismes des gènes codant pour les cytokines IL-1 sont associés à la susceptibilité et probablement à la gravité des parodontites. De plus, une des formes alléliques est associée à une production élevée de l'IL-1β, ce qui pourrait expliquer une plus grande susceptibilité chez certains patients (Fortunato et al, 1995).

III.4. Génotype composite

Les gènes codants pour la famille de l'IL-1 sont biallélіques. Les individus possèdent donc deux allèles : « 1 » l'allèle majeur et « 2 » l'allèle mineur. Par conséquent un certain nombre de combinaisons de génotypes est possible : « 1-1 » homozygote pour l'allèle majeur étant le plus courant, puis les hétérozygotes « 1-2 » ou « 2-1 » et en dernier l'homozygote pour l'allèle mineur « 2-2 » le moins fréquent.

En 1997, Kornman et al ont introduit le terme de " génotype composite " dans le diagnostic de la maladie parodontale. Selon ces auteurs, un sujet est de génotype " composite positif ", s'il possède l'allèle mineur d'un polymorphisme du gène *IL-1A* avec une variation en -889 et l'allèle mineur du polymorphisme du gène *IL-1B* avec une variation en +3954 (Kornman et al, 1997a). Le génotype composite doit disposer d'au moins un allèle mineur «2». La présence du génotype composite de Kornman, aurait tendance à favoriser l'augmentation de la sécrétion de la cytokine IL-1β (Pociot et al, 1992).

Il existe encore une grande variabilité entre les résultats des études à ce sujet, qui pourraient être due à des facteurs ethniques ou environnementaux d'autant plus que, les détails des mécanismes impliqués dans la genèse des parodontites sont encore mal connus.

Tableau II : Etudes d'association entre les parodontites et les polymorphismes génétiques

Etudes	**Gènes**	**Type de parodontite**
(Ozer Yucel et al, 2015)	Facteur de nécrose tumorale TNF-α (-308)	PC- PA
(Ding et al, 2012)	**Interleukin-1 récepteur antagoniste *(IL-1RN)***	PC- PA
(Zhong et al, 2012)	Interleukine-10 *(IL-10)*	PC- PA
(Karasneh et al, 2011)	**Cluster de gènes *IL-1* (*IL-1A*-889, *IL-1B*-511, +3953, *IL-1RN*+8006, +9589)**	PC- PA
(Reichert et al, 2011)	Récepteur Interleukin-4 *(IL-4RA Q551R)*	PC- PA
(Baldini et al, 2013)	Récepteur de la vitamine D (*VDR Taq1*)	PC
(Jaradat et al, 2013)	Béta-defensin-2 génomique (*DEFB4*)	PC
(Baldini et al, 2013)	**Interleukin-1B (*IL1 B +3953*)**	PC
(Li et al, 2013)	Métalloprotéinase matricielle *(MMP-1 1607dupG*)	PC
(Folwaczny et al, 2011)	Récepteur Toll-like2 *(TLR 2)*	PC
(Scarel-Caminaga et al, 2002)	Interleukine-2 *(IL-2)*	PC
(Andia et al, 2013)	Interleukine-8 *(IL-8)*	PA
(Nibali et al, 2008)	interleukin-6 *(IL-6)*	PA
(Guzeldemir et al, 2008)	**Interleukine-1A *(IL-1A* (+4845))**	PA
(Maria de Freitas et al, 2007)	**Interleukine-1A *(IL-1A* (-889))**	PA

PA : parodontite agressive. PC : parodontite chronique.

IV.

Interleukine-1 et ses mécanismes

Les interleukines sont des cytokines, des messagers chimiques, des médiateurs de la communication intercellulaire, des protéines sécrétées par les cellules immunitaires et non immunitaires. En effet, elles sont produites après une stimulation par un signal activateur et exercent leurs actions à faible dose sur des cellules cibles après leurs liaisons à des récepteurs spécifiques. Elles sont nombreuses, parmi elles, l'IL-1, qui est une cytokine importante et majeure de l'inflammation. Elle joue un rôle dans la pathogénèse de la maladie parodontale. Toute altération ou changement de sa production et de ses mécanismes d'action pourraient avoir des conséquences sur la réaction inflammatoire au niveau du parodonte (Hienz et al, 2015).

IV.1. Historique de l'interleukine-1

En explorant le lien entre la fièvre, l'inflammation et l'infection, Menkin et Besson ont pu mettre en évidence en 1948 l'existence de protéines appelées les pyrogènes endogènes «endogenous pyrogen » car elles ont été capables d'induire un état fébrile. En 1979 l'équipe de Gery et Waksman ont découvert des facteurs solubles capables d'augmenter la prolifération des lymphocytes (LAF) «Lymphocyte activating factor» en réponse à des stimuli antigéniques (Gery & Waksman, 1972). Par la suite Horton et al, ont découvert que ces molécules induisent in vitro une résorption osseuse par les stimuli de la plaque dentaire bactérienne d'où vient la nomenclature de facteurs d'activation d'ostéoclastes (OAF) «Osteoclast activating factor» (Horton et al, 1972). Toutes ces nomenclatures ont été unifiées en 1979 sous le terme d'interleukine-1 (IL-1), car les diverses constatations semblaient montrer que ces molécules communiquaient entre elles d'où le terme "inter" et elles étaient sécrétées par les leucocytes d'où le terme "leukin ".

IV.2. Famille des interleukine-1

La famille IL-1 est constituée de onze membres. Selon la proposition de nomenclature de Sims et al, elles sont nommées de IL-1F1 à IL-1F11 (Sims et al, 2001) **(Tableau III)**. La plupart des cytokines de la famille IL-1 sont pro-inflammatoires. Les principales et les plus étudiées sont deux agonistes naturels IL-1 α (IL-1F1) **(figure 16)** et l'IL-1 β (IL-1F2) **(Figure1)**. Le troisième membre (IL-1F3) est un antagoniste naturel (IL-1ra) « Interleukin1 Receptor antagonist protein». Ces trois membres agissent sur les mêmes récepteurs (Page, 1991), le récepteur de type 1 (IL-1R1) et le récepteur de type 2 (IL-1R2) (Dinarello, 1996). Les membres de la famille IL-1 partagent 20 à 25 % de similitudes en acides aminés et ont la même structure tridimensionnelle formée de 12 feuillets β qui représentent la signature de la famille IL-1(Zhu et al, 1991).

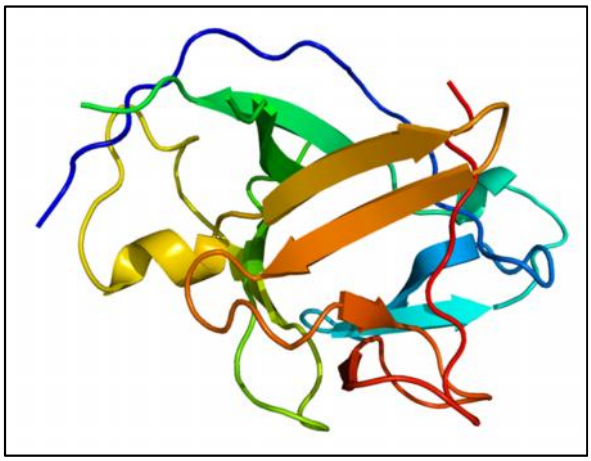


Figure 16 : Représentation tridimensionnelle de l'IL-1 α d'après PDB Viewer (protein data bank). Tirée du site : (http://www.rcsb.org). Mise à jour du 14/02/2016.

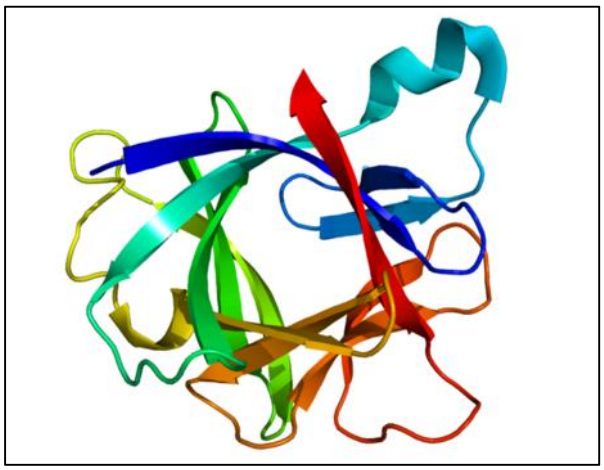


Figure 17 : Représentation tridimensionnelle de l'IL-1 β d'après PDB viewer (protein data bank).Tirée du site : (http://www.rcsb.org). Mise à jour du 14/02/2016.

Les deux cytokines IL-1α et IL-1β sont généralement rassemblées sous le terme général de la famille de l'IL-1. Elles sont fréquemment confondues à cause de leur récepteur commun. Il n'y a donc pas de différence d'action biologique, ce qui leur confèrent le même rôle (Page, 1991). Cependant, IL-1α est une cytokine considérée comme étant associée à la cellule, contrairement à l'IL-1β qui est soluble et elle a un rôle dans l'inflammation systémique (Dinarello, 2005; Kida et al, 2005). Particulièrement au niveau bucco-dentaire l'IL-1β est la cytokine la plus explorée.

Tableau III : Nomenclature et Fonction biologique des membres de la famille des interleukines-1 (Roussel-Vavasseur, 2008).

Cytokines	Autres noms	Récepteurs	Fonctions immunologiques
IL-1α	IL-1, LAF (leucocyte activating factor)	IL-1RI	Action pro-inflammatoire Régulateur transcriptionnel intracellulaire
IL-1β	IL-1, LAF	IL-1RI	Action en synergie avec TNF-α, active les réponses pro-inflammatoires, augmente l'expression des molécules d'adhésion dans les cellules endothéliales…
IL-1Ra	DIRA; IRAP; IL1F3; MVCD4; IL-1RN	IL-1RII	Antagoniste naturel de la signalisation déclenchée par IL-1
IL-18	IGIF (IFN-γ inducing factor), IL-1γ	IL-18R	Induit la production d'IFN-γ des lymphocytes T et des cellules NK et agit en synergie avec IL-12 pour induire une réponse Th1
IL-1F5	IL-1Hψ1, FIL1δ, IL-1H3, IL-1δ IL-1RP3, IL-1L1,	IL-1Rrp2	Antagoniste de la signalisation déclenchée par IL-1F9
IL-1F6	FIL1ε	IL-1Rrp2	induit la production d'IL-6 et IL-8 dans les cellules épithéliales
IL-1F7	FIL1ζ, IL-1H4, IL-1RP1IL-1H	IL-18R	Antagoniste de la signalisation IL-18
IL-1F8	FIL1ν, IL-1H2	IL-1Rrp2	Induit la production d'IL-6 et IL-8 dans les cellules épithéliales, chondrocytes et fibroblastes synoviaux
IL-1F9	IL-1H1, IL-1RP2 IL-1eb	IL-1Rrp2	Induit la production d'IL-6 et IL-8 dans les cellules épithéliales
IL-1F10	IL-1Hy2, FKSG75	IL-1RI	soluble Fonction inconnue
IL-33	IL-1F11, NF-HEV	ST2	Induit l'expression des cytokines Th2 Régulateur transcriptionnel et action sur la compaction de la chromatine

IV.3. Rôle de l'IL-1

L'IL-1 est une cytokine et un médiateur chimique multifonctionnel du système immunitaire. Elle a un rôle dans toutes les inflammations grâce à ses effets systémiques. Par conséquent, elle est considérée comme une cytokine pro inflammatoire (Dinarello, 1994). De ce fait, elle a été trouvé associée à de nombreuses pathologies immunitaires.

IV.3.1. Effets de l'IL-1 sur la réponse immunitaire

Stimulée par des produits bactériens, des complexes immuns et des agressions physiques, la sécrétion de l'IL-1 est essentiellement assurée par les macrophages mais également par les monocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes (Stylianou & Saklatvala, 1998).

Les effets de l'IL-1 ont été décrits sur les leucocytes, les cellules endothéliales ainsi que sur les cellules du foie et de l'os (Burmester, 2000). En effet, sa sécrétion induit l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (Graves & Cochran, 2003), qui autorisent le rattachement des PMNs et des monocytes à leur surface (Page, 1991). Elle agit également sur les PMNs en stimulant leur dégranulation, libérant ainsi leur contenu lysosomial dans le milieu extracellulaire, ce qui facilite l'effet bactéricide et la phagocytose. De plus, d'autres travaux ont décrit des réponses de l'IL-1 sur d'autres types cellulaires dont les fibroblastes gingivaux (Ruwanpura et al, 2004).

IV.3. 2. Effets pyrogènes et hypotensives de l'IL-1

L'IL-1 a des propriétés pyrogènes et hypotensives sur l'organisme. En effet, une unique injection en intraveineuse de 10 ng d'IL-1 provoque une poussée de fièvre de (39°C) et une hypotension est régulièrement observée à des doses de 100 ng/ kg. De plus, l'IL-1 induit la synthèse de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2), de la phospholipase A2 (PLA2) et de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS). Ces enzymes sont responsables de la prostaglandine E2 (PGE2) du facteur activateur des plaquettes et de la formation de monoxyde d'azote (NO), impliqués dans les composantes fièvre, douleurs, vasodilatation et hypotension (Dinarello, 2009).

IV.3. 3. Les effets délétères de l'IL-1

L'IL-1 est liée à la destruction des tissus, en particulier les tissus osseux. En effet, l'IL-1 favorise la destruction osseuse et l'inhibition de la formation de l'os. Elle peut être également responsable des destructions tissulaires par la stimulation de la production de peptidases (MMPs) (Okada & Murakami, 1998) **(Figure 16)**.

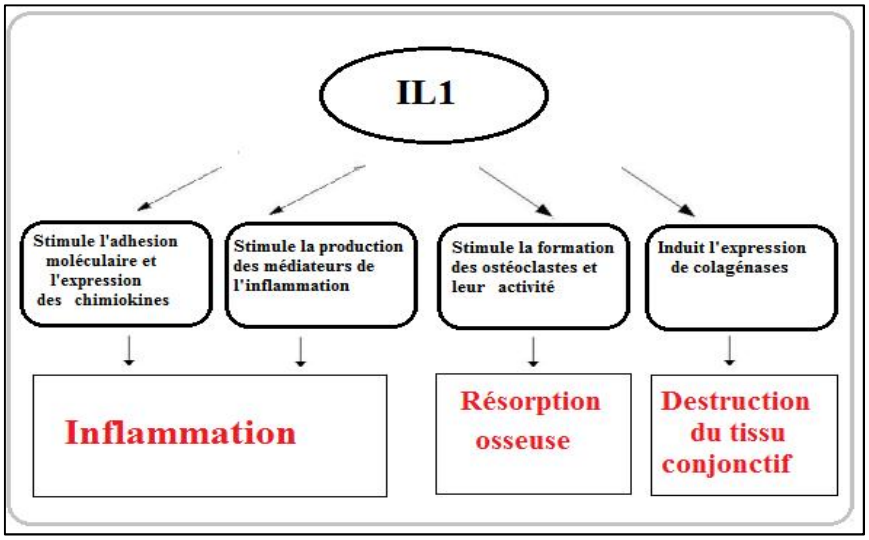


Figure 18 : Rôle de l'IL1 dans le mécanisme de la destruction des tissus.
Adaptée à (Graves & Cochran, 2003).

IV.4. Gènes codant pour l'IL-1

Les gènes codant pour l'IL-1 sont organisés en un cluster de gènes de 430 kb localisés sur le bras long du chromosome 2 (2q14), qui regroupe les différents gènes codant pour les membres de la famille de l'IL-1. L'ordre de gènes sur ce cluster du centromère jusqu'au télomère est comme suit: *IL-1A, IL-1B, IL-1F7, IL-1F9, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F5, IL-1F10, IL-1RN* **(Figure19)** (Nicklin et al, 2002). Les gènes *IL-1A, IL-1B* sont les plus explorés, ils codent pour les cytokines IL1α, IL1 β et font ici l'objet de cette étude.

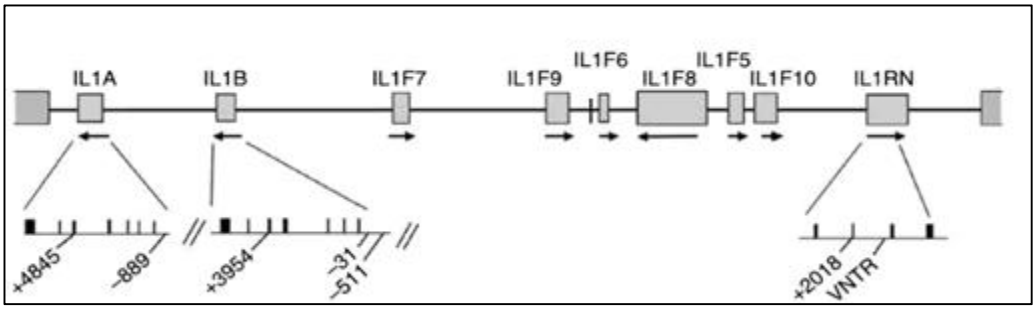


Figure 19 : Carte du cluster de gènes IL-1 (Vandenbroeck, 2006).

IV.4.1. Gène *IL-1A*

Furutani et al en 1986 ont déterminé que le gène *IL-1A* situé sur le chromosome 2 couvre 10,2 kilo-bases (kb) et est composé de 7 exons et de 6 introns. Il est caractérisé par une boite TATA putative dans le promoteur **(Figure 20)** (Furutani et al, 1986). En revanche, il contient plusieurs sites de liaison pour le facteur nucléaire de l'IL-6 (NF-IL-6) et pour le facteur de régulation le facteur nucléaire kappa B (NF-κB) (Taylor et al, 2004). L'*IL-1A* est exprimé de façon constitutive et physiologique par les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les cellules de la microglie, les adipocytes et par les kératinocytes (Dinarello, 1996).

IV.4.1.1. Synthèse de la protéine IL-1 α

L'IL-1α est synthétisée sous forme d'un précurseur, la pro IL-1α. Celle-ci a une taille de 31 kilodalton (kD) et possède une activité intracellulaire. Pour aboutir à une IL-1α mature de 17kD, un clivage est effectué par la calpain, une protéase membranaire calcium-dépendante. Ce clivage a pour effet d'augmenter l'activité pro inflammatoire de la cytokine (Zheng et al, 2013), car le précurseur pro IL-1α peut être biologiquement actif sans clivage, en se liant à son récepteur (Afonina et al, 2011).

IV.4.1.2. La cytokine IL-1 α

La cytokine IL-1α est constituée de 271 acides aminés. Selon Dinarello, l'IL-1α est un régulateur des événements intracellulaires et un médiateur de l'inflammation locale contrairement à IL-1β qui est un médiateur à effet systémique (Dinarello, 1996). D'autres études ont conclu également, que l'IL-1α a un effet dans les processus inflammatoires locaux (Hong et al, 2004 ; Chong & Sriskandan, 2011).

IV.4.2. Gène *IL-1B*

IL-1B est situé sur le chromosome 2. Il est situé au milieu de l'*IL-1A* et *IL1-RN*. Le gène *IL-1B* est composé de 7exons et 6 introns. Il couvre une région de 7,5kb. Le promoteur de l'*IL-1B* possède une TATA box, ce qui est typique des gènes inductibles. L'expression de l'*IL-1B* est induite et strictement associée à l'inflammation. Pour cette raison l'IL-1β est majoritairement exprimée in vivo par les monocytes et les macrophages activés.

La région promotrice du gène de l'*IL-1B* est liée à des sites de liaison pour différents facteurs de transcription. Des éléments de réponse à l'adénosine mono-phosphate cyclique

(AMPc), un site pour le facteur NF-κB-like (Shirakawa et al, 1993), des sites activateur de protéine 1 (AP-1) «Activating protein-1» (Dinarello, 1996). La séquence promotrice proximale, située entre -131 et +14, contient les sites de liaison du facteur nucléaire βA (NFβA) «nuclear factor βA ». Ce sont des moyens qui ont un rôle de régulation de la transcription du gène *IL-1B* **(Figure 20).**

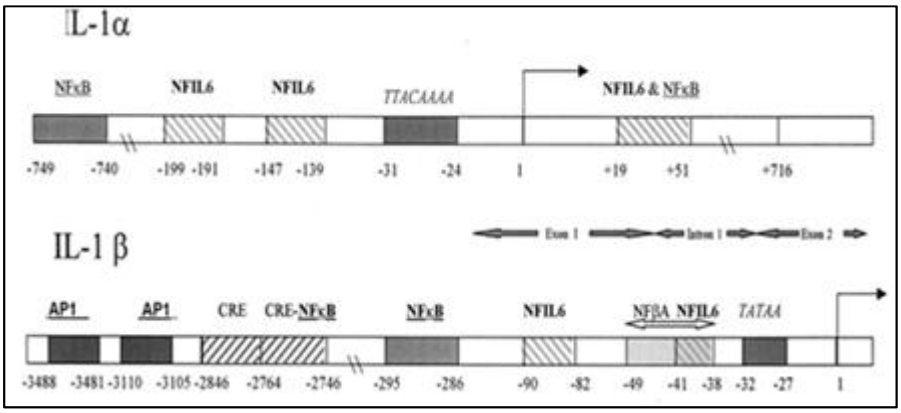


Figure 20 : Comparaison des promoteurs des gènes de l'IL-1 (*IL-1A* et *IL-1B*) (Stylianou & Saklatvala, 1998).

IV.4.2.1. Synthèse de la protéine IL-1 β

La traduction de l'ARNm du gène d'*IL-1B* aboutit à une protéine précurseur de 31kD, qui est la pro IL-1 β (démunie de la séquence N-terminale essentielle à la sécrétion). Pour que la pro IL-1 β devienne active, elle doit subir un processus de maturation via une caspace1 (ICE) «Interleukin converting enzyme». Cette protéase cytoplasmique inactive devient active grâce au complexe protéique IL-1β inflammasome. La caspace1 mature comprend un hétérodimère contenant un site pour cliver la pro IL-1β pour parvenir à une IL-1β mature et active à (17 kD) (Dinarello, 1996) **(Figure 21)**.

Ce qui témoigne l'importance de cette cytokine, c'est que sa sécrétion est régulée par la convergence de l'activation des voies majeures de signalisation.

- Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires de type "Toll" (TLRs) «Toll like receptor» via la voie de différenciation myéloïde primaire 88 (MyD88) « myeloid differentiation primary response 88», permettent un contrôle précis de la transcription de son gène *IL-1B.*
- L'inflammasome NLPR3 «NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3» qui régule sa maturation et sa sécrétion dans l'environnement extracellulaire.

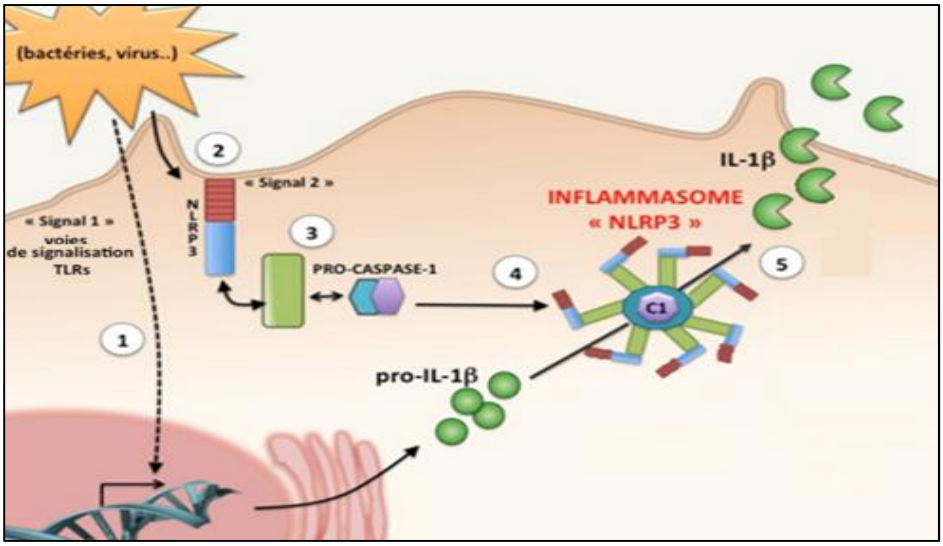


Figure 21 : Synthèse et sécrétion de l'IL1 β. Adaptée à (Jamilloux et al, 2014).

1 : la présence de motifs microbiens ou de signaux de dangers endogènes entraîne la synthèse de la pro-IL-1β ; 2 : ce qui entraînent un changement conformationnel du récepteur intra-cytoplasmique ; 3 : ceci permet l'interaction des protéines adaptatrices avec la procaspase-1 constituant l' inflammasome NLRP3; 4 : la caspase-1 est donc activée par cette plateforme de l'inflammasome ; 5 : la caspase-1 activée clive le pro-domaine des pro-cytokines IL-1 β inactives. Ce clivage entraîne leur activation et leur sécrétion.

IV.4.2.2. La cytokine IL-1β

La cytokine IL-l β est constituée de 269 acides aminés. C'est un des médiateurs systémiques les plus importants dans la coordination d'une réponse inflammatoire. Elle est similaire à une hormone. En effet, l'IL-1β circule à distance selon un mode endocrine, avec des taux très faibles, mais ces actions à distance peuvent être importantes (Dinarello, 1996). De plus, la proIL-1β n'est pas exprimée constitutivement mais nécessite une induction par des stimuli inflammatoires comme la présence d'une infection bactérienne ou virale.

In vivo, IL-1β est clivée durant les infections et dans certaines maladies chroniques (l'arthrite, le lupus) ou dans les chocs septiques (Dinarello, 2002). Des auteurs ont relevé l'importance de l'IL-1β dans de grands désordres systémiques, ce qui l'implique dans une variété de pathologies (Huang et al, 1998). En effet, l'IL-1 β consiste à promouvoir l'activation et le recrutement des cellules immunitaires en stimulant la production de cytokines, chimiokines, molécule d'adhésion intercellulaire (CAMs), prostaglandines et MMPs après sécrétion par des monocytes ou macrophages activés (Allan et al, 2005).

IV.5. Récepteurs des IL-1

Il existe deux récepteurs pour les cytokines de l'IL-1, ils sont issus de deux gènes distincts :

- Le gène codant pour le récepteur de type 1 a été cloné en 1988 (IL-1RI) (Sims et al, 1988). Il constitue une sous-famille des récepteurs interleukine-1 de type toll (TIR) «Toll interleukin 1 receptor» et contient dans sa partie extracellulaire un site de liaison au ligand IL-1. Ce récepteur est associé à des voies de signalisation avec son co-récepteur, la protéine accessoire du récepteur de l'IL-1 (IL-1RAcP) «interleukin-1 receptor accessory protein» formant un complexe hétérodimèrique [IL-1RI-IL-1RAcP] **(Figure 22)**.
- Le gène du récepteur de type II (IL-1RII) a été cloné en 1991 (McMahan et al, 1991). Ce récepteur lie l'IL-1 mais n'induit pas de signal intracellulaire, c'est un récepteur "leurre". La portion extracellulaire de l'IL-1RII est homologue à celle de l'IL-1RI mais son extrémité C- terminale intracellulaire est plus courte **(Figure 22)**, dépourvue du domaine TIR et ne permet pas de transmettre le signal, ce qui le classe parmi les inhibiteurs endogènes des voies des IL-1 (Stylianou et al, 1992) **(Figure 23)**.

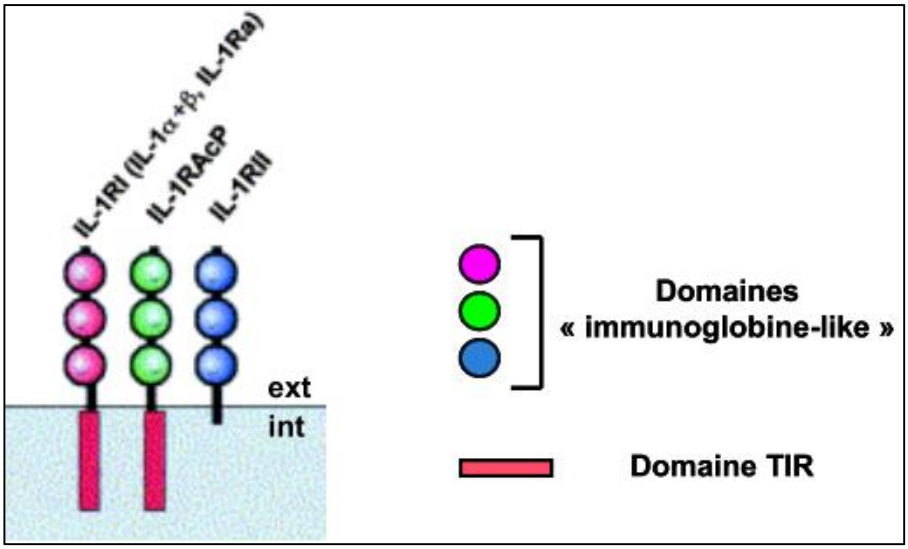


Figure 22 : Représentation schématique des récepteurs de l'IL-1 (Martin & Wesche, 2002).

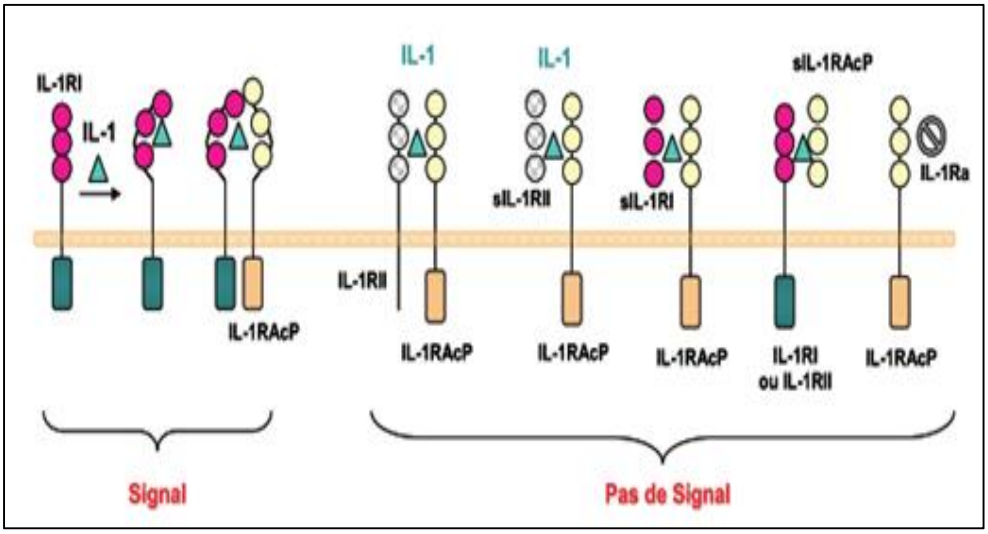


Figure 23 : Différents systèmes d'inhibition de la voie de signalisation déclenchée par IL-1 (Roussel-Vavasseur, 2008).

IL-1RI : Récepteur de type I à l'IL-1, IL-1RII : Récepteur de type II à l'IL-1
IL-1ra : Antagoniste du récepteur à l'interleukine-1, IL-1RAcP : Protéine accessoire d'IL-1R
IL1sRI : Forme soluble de l'IL-1RI, IL1sRII : Forme soluble de l'IL-1RII.

IV.6.Voies de signalisation de l'IL-1

L'IL-1 se lie à l'IL-1RI ce qui aboutit au changement de la conformation de l'IL-1RI et favorise la liaison de l'IL-1R-AcP au complexe IL-1-RI/IL-1. Le recrutement d'une protéine adaptatrice MyD88 avec son domaine TIR aura lieu. Cette molécule adaptatrice s'associe aux protéines serine/thréonine kinases, (IRAK4 et IRAK1) «IL-1R-associated kinase ». IRAK-4 phosphoryle IRAK-1 et l'active ce qui entraine le recrutement de (TRAF-6) «tumor necrosis factor- receptor-associated factor 6» au complexe. IRAK-1 et TRAF-6 se dissocient du complexe et vont interagir à la membrane avec le complexe TAK1 « TGF-β-activated kinase1/TAB1» «TAK-1binding protein 1» ; IRAK-1 reste au niveau de la membrane où il est dégradé alors que le complexe TRAF-6/TAK1 migre dans le cytosol ; TAK1 activée phosphoryle le complexe IKK «IκB kinase» mais aussi les MKK «MAPK Kinase», ce qui conduit, respectivement, à l'activation des voies NF-kB, des JNK «c-Jun N-terminal Kinase» et des p38-MAPKs « p38 MAP kinases» (Dinarello, 2009). Le facteur de transcription NF-κB est un médiateur crucial dans la voie de signalisation de l'IL-1 et est considéré comme le médiateur intracellulaire majeur permettant l'induction des nombreux gènes-cibles régulés par l'IL-1. Après activation des voies NF-kB et MAP kinases, le complexe construit autour de TRAF6 se dissocie et IRAK-1 se désactive. Ce qui limite la durée de réponse à IL-1(Mercurio & Manning, 1999) **(Figure 24).**

.

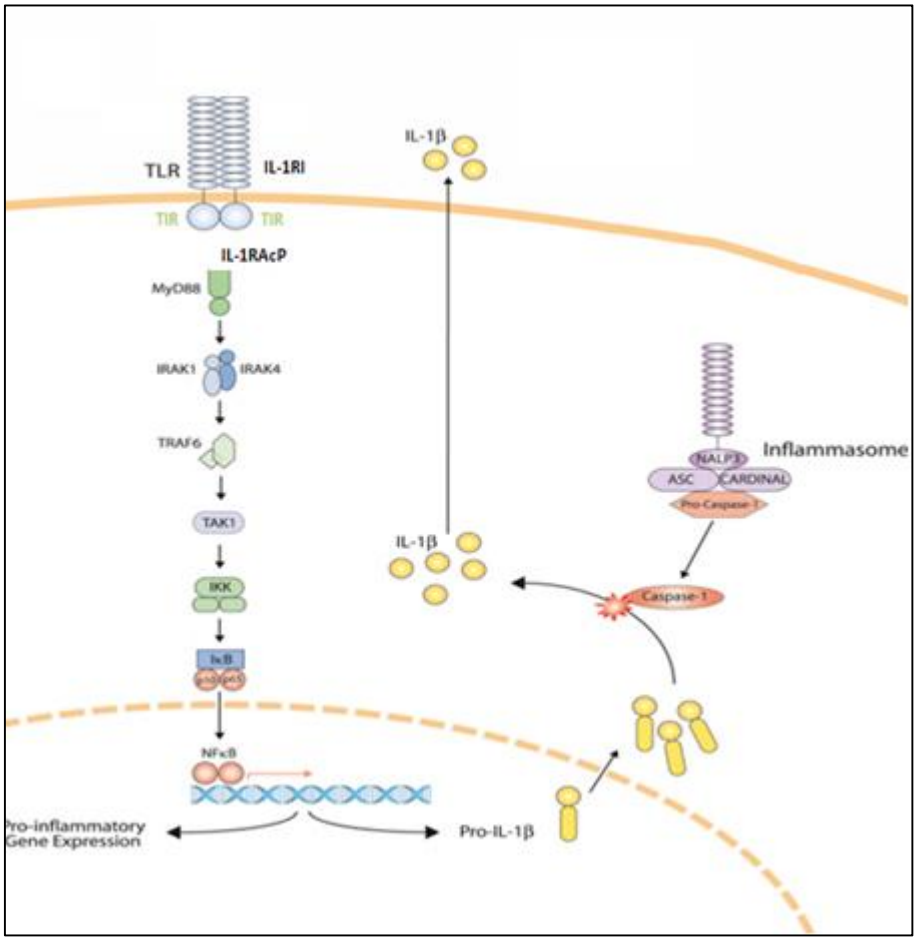


Figure 24 : Vois de signalisation déclenché par l'IL-1 β, (TLR et iflammasome NLRP3)
Adaptée à (Turvey & Broide, 2010).

Vue d'ensemble de la signalisation TLR et l'NLRP3 inflammasome. TLR initie une cascade de signalisation qui aboutit à la translocation du NF-kB, générant une réponse inflammatoire. Le NLRP3 infammasome est déclenchée par une grande variété de stimuli, aboutissant à l'activation de la caspase 1, qui clive ensuite la pro-IL-1β à conduire un en réponse inflammatoire.

TRAF6: TNF receptor-associated factor 6; TAK1: Transforming growth factor-beta-activated Kinase 1; IKK: I-kappa-B kinase; ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a card. NF-kB: facteur de transcription nucléaire kB.

IV.7. Induction de l'expression génique par l'IL-1

L'IL-1 induit l'augmentation de l'expression des gènes d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6. Il induit également la transcription des messagers des gènes associés à l'inflammation. Ainsi, trois gènes codant pour des enzymes, iNOS, COX-2, et la PLA2, répondent à l'IL-1. Mais aussi des gènes codants pour des molécules d'adhésion comme ICAM-1 « intercellular adhesive molecule» (Dinarello, 1996).

IV.8. Polymorphismes génétique de l'IL-1

Le cluster *IL-1* contient les gènes codant pour les cytokines anti- et pro-inflammatoires de la famille IL-1, dont les gènes les plus communs, *IL-1A*, *IL-1B*, *IL-1RN* codent pour les cytokines IL-1α, IL-1β et l'IL1ra respectivement. Ces gènes sont situés sur les intervalles suivants: *IL-1A* est entre 0 et 40 kb, *IL-1B* entre 70 et 110 kb et *IL-1RN* entre +330 et +430 kb **(figure 25)** (Nicklin et al, 1994). Tous ces gènes situés sur ce cluster sont polymorphes, possédant des polymorphismes de type bi-allélique et ils ont été trouvés associés avec la susceptibilité ou la sévérité des maladies inflammatoires (Vandenbroeck, 2006).

Les gènes codant pour *IL-1A et IL-1B* sont en déséquilibre de liaison de haut niveau avec les gènes de l'antagoniste du récepteur *IL-1RN* (Fiebig et al, 2008).

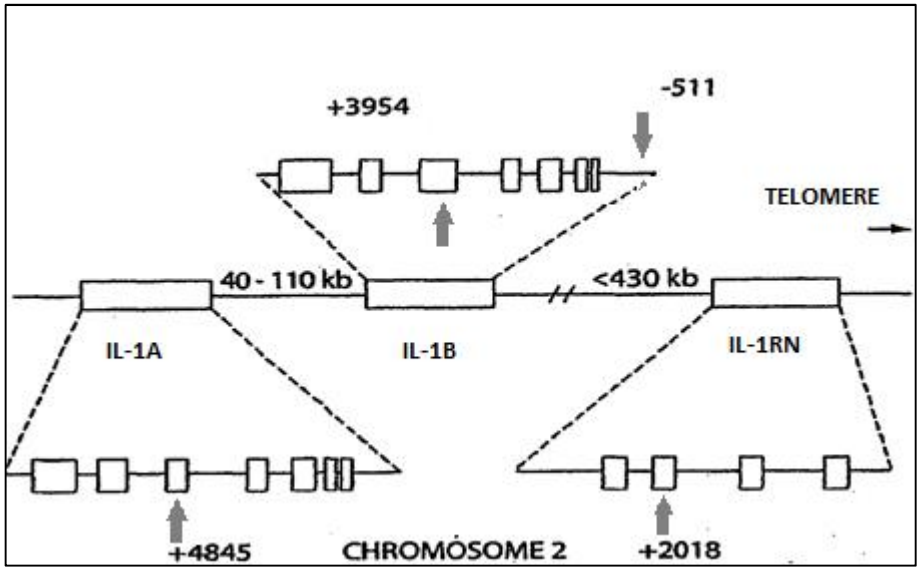


Figure 25 : Gènes codant pour les membres de L'IL-1 (Read et al, 2003).

Plusieurs études se sont intéressées à l'analyse des polymorphismes de ce cluster de gènes, qui sont représentés par des SNPs. Ces derniers sont répertoriés dans la liste de données dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP).

IV.8.1. Polymorphismes du gène *IL-1A*

Le gène *IL-1A* est de longueur de 10206 pb. Les polymorphismes les plus étudiés de ce gène sont le SNP (rs17561) G>T situé sur l'exon 5 en position +4845, le SNP (rs1800587) C>T sur le promoteur en -889. Cependant, il existe d'autres SNPs qui ne sont pas très étudiés. Tous ces SNPs sont en déséquilibre de liaison (Vandenbroeck, 2006).

IV.8.2. Polymorphismes du gène *IL-1B*

Les polymorphismes les plus explorés de ce gène sont deux SNPs, l'un situé au niveau de la région promotrice en position -511(rs16944) C>T et le second est localisé sur la région exonique en position +3954 (rs1143634) C>T(Vandenbroeck, 2006).

Deux SNPs sur le cluster de gènes *IL-1*ont été sélectionnés pour cette étude :

Le polymorphisme *IL-1A* (C-889T) (rs1800587) situé dans la région promotrice 5' UTR. La fréquence de l'allèle majeur "C" de ce polymorphisme est de 0, 31 dans la population Caucasienne. Ce polymorphisme a été trouvé associé à plusieurs pathologies inflammatoires et auto-immunitaires (Vandenbroeck, 2006). Une méta-analyse montre qu'il est associé au développement de la spondylarthrite ankylosante chez les Européens (Lea & Lee, 2012). Il a été démontré également qu'il augmente la susceptibilité à la maladie du disque intervertébral 7,87 fois avec l'allèle homozygote mineur "T T" (Virtanen et al, 2007). L'homozygotie du même allèle " T T" a été associée à la maladie coronarienne dans une étude menée sur la population de l'Ouest Australien (Carter et al, 2008). Récemment, des résultats ont confirmé que le polymorphisme *IL-1A* (C+ 889T) est susceptible d'être un biomarqueur génétique pour la maladie de Graves et le risque augmente avec le génotype homozygote pour l'allèle mineur (Liu et al, 2010; Wong et al, 2015).

Le second polymorphisme sélectionné pour cette étude est l'*IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) situé au niveau de l'exon 5. Ce dernier, induit un changement d'une cytosine à une thymine au niveau du codon 105. Celle-ci est une mutation silencieuse qui ne cause pas un changement de l'acide aminé phénylalanine. La fréquence de l'allèle majeur " C " est de 0,27 dans la population Caucasienne (Vandenbroeck, 2006). Plusieurs études ont impliqué le polymorphisme *IL-1B* (*C*+3954T) dans les maladies inflammatoires et immunitaires. En effet, il est associé à une augmentation de la sensibilité à la destruction articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde de 1,70 fois pour les patients porteurs de l'allèle "T" et est associée à un déséquilibre dans la production l'IL-1Ra (Buchs et al, 2001). Il a été signalé qu'il a un

rôle dans l'étiologie de l'arthrose avec l'homozygoties de l'allèle mineur (Moxley et al, 2007; Solovieva et al, 2009). Des résultats ont indiqué la contribution possible de ce polymorphisme à la migraine (Yilmaz et al, 2010).

Ces deux variations représentent les polymorphismes les plus étudiés et les mieux décrits et qui ont été associés aux maladies parodontales. Ainsi, le génotype composite incluant les allèles rares de ces deux polymorphismes de l'*IL1A* et *IL1B* a été trouvé associé à la parodontite chez les patients atteints (OR=18) (Kornman et al, 1997a).

V.

Implication de l'IL-1 dans les parodontites

Cette cytokine est impliquée dans le processus inflammatoire des parodontites. En effet, l'inflammation est l'étiologie principale de ces pathologies. Plusieurs études ont permis de déterminer l'association de la PA et la PC avec le processus inflammatoire impliquant les polymorphismes génétique de l'IL-1, particulièrement les SNPs *IL-1A* (C-889T), *IL-1B* (C+3954T) :

V.1. Implication de l'IL-1 dans la parodontite chronique

V.1.1. Association avec le génotype composite

Une étude menée en 2005 sur 441 sujets Caucasiens, montre que le génotype composite de Kornman est associé à la présence d'une PC. Le résultat montre que la fréquence du génotype positif était significativement plus élevée chez les cas (26,06%) que chez les témoins (9,9%) (Lopez et al, 2005). De plus, Agrawal et al dans une étude menée sur une population issue d'une ethnie Indienne, confirment cette valeur positive du génotype composite pour la parodontite chronique sévère (Agrawal et al, 2006).

V.1.2. Association avec l'allèle rare " T " (allèle 2)

Récemment, une méta-analyse a indiqué qu'il existe des preuves solides pour l'association entre le polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) et la PC (Deng et al, 2013). Moreira et al, ont étudié l'association de ce polymorphisme avec la PC chez des patients Brésiliens, (Moreira et al, 2005) et ils ont abouti aux mêmes conclusions que Galbraith et al, que la présence de l'allèle mineur " T " est plus importante chez les patients Caucasiens atteints d'une PC que chez les patients sains. Les patients porteurs de cet allèle ont plus de risque que les autres d'être atteints par la maladie (Galbraith et al, 1999).

D'autre part, une méta-analyse publié en 2013 a montré que l'allèle rare" T " du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) augmente également le risque de la PC chez les Caucasiens et les Asiatique (Mao et al, 2013).

V.2. Implication de l'IL-1 dans la parodontite agressive

V.2.1. Association avec l'allèle rare " T " (allèle 2)

Brett et al, décrivent une association entre la PA et les sujets porteurs de l'allèle rare " T " du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez la population Caucasienne (Brett et al, 2005).

Dans le même contexte, les patients atteints d'une PA sont plus fréquemment porteurs de l'allèle rare de l'*IL-1A* (C-889T) que les sujets sains. C'est ce qui a été démontré sur la population Indienne par Puri et al (Puri et al, 2015).

V.2.2. Association avec l'allèle majeur " C" (allèle 1)

Parkhill et ses collaborateurs ont publié, une étude portant sur 142 patients Caucasiens, dont 70 atteints d'une PA. Ces auteurs ont montré que les patients homozygotes pour l'allèle majeur " C" de l'*IL-1B* (C+3954T) étaient plus susceptibles à développer la maladie que les autres patients (Parkhill et al, 2000). Egalement dans une étude sur la population turque, la susceptibilité à la PA est augmentée par homozygotie de l'allèle 1 de l'*IL-1B* (C+3954T) (Guzeldemir et al, 2008).

V.3. Rôle de l'immunité dans la parodontite

Les parodontites se traduisent cliniquement par une perte d'attache des tissus mous du parodonte et une diminution progressive du niveau de l'os alvéolaire, résultante de l'action des bactéries, en particulier à Gram-, mais également des réactions individuelles de l'immunité de l'hôte. En effet, même dans un état de santé parodontal sain, les bactéries faisant partie de la flore buccale, un infiltrat inflammatoire de leucocytes est également détectable.

En revanche, l'accumulation progressive de la plaque dentaire bactérienne, joue un rôle étiologique par l'intermédiaire des facteurs de virulence (LPS) qu'elle libère. Ceci déclenche une réaction inflammatoire qui se manifeste par la dilatation des vaisseaux sanguins, suivie d'une diapédèse des PMNs, de macrophages de monocytes et de lymphocytes, engendrant le recrutement des cytokines pro-inflammatoires suivies par la destruction des tissus parodontaux. L'envahissement bactérien est donc la cause de l'amplification des signes de l'inflammation (qui sont l'oedème, l'énanthème, l'hyperthermie et la douleur) et de la multiplication des cellules immunitaires **(Figure 26)**.

La réaction immunitaire induite au niveau parodontal fait intervenir des réactions spécifiques et non spécifiques dont la conséquence est une lésion microscopique dite lésion initiale. Si le contrôle de la plaque bactérienne n'a pas eu lieu, une poche gingivale s'installe par un décollement de l'épithélium et un saignement du tissu conjonctif au sondage. Ces dernières sont des caractéristiques d'une lésion établie. En absence d'élimination de l'agent étiologique agresseur, la parodontite débute, la réaction inflammatoire se perpétue et commence la destruction des tissus mous, ainsi que de la crête de l'os alvéolaire ; la lésion s'étend dans l'os et dans le ligament qui reculent devant le front inflammatoire.

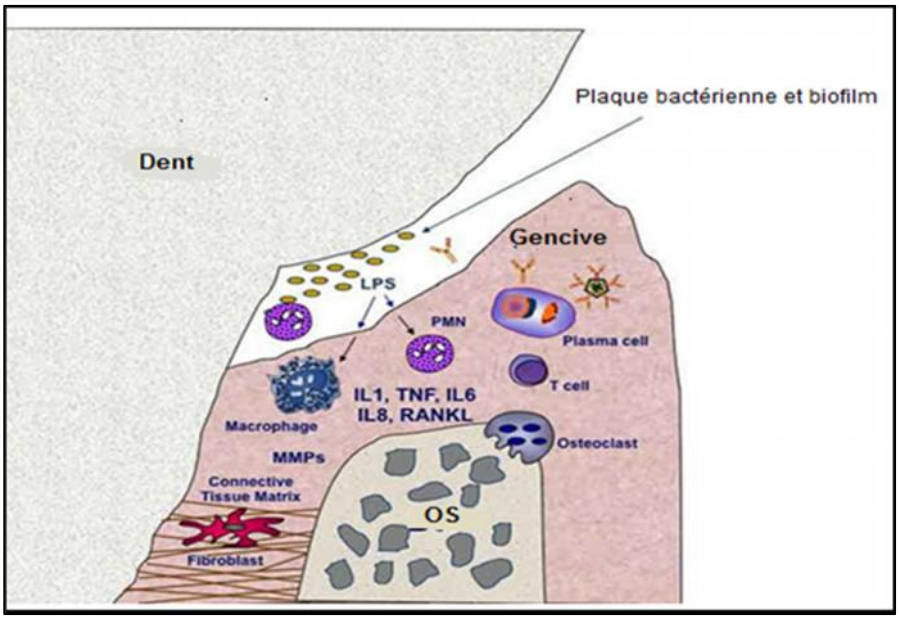


Figure 26 : Illustration des réactions immunitaires dans de la parodontite (Bingham & Moni, 2013).

L'accumulation de bactéries et la formation de biofilm se développent dans la poche entre la dent et la gencive. Les bactéries libèrent des substances telles que le LPS. Le recrutement des neutrophiles des macrophages aura lieu sur le site. Les cellules T et les cellules plasmatiques se prolifèrent. La libération de plusieurs cytokines sont détectables et sont exprimés dans le tissu gingival et libérés dans le fluide gingival. L'activation des fibroblastes qui conduisent à une dégradation de la matrice tissulaire et de l'activation des ostéoclastes qui conduit à la dégradation des os.

V.3.1. Rôle de l'IL-1 au niveau du parodonte

Parmi les cytokines ayant un rôle capital dans l'initiation et la régulation de la réponse inflammatoire, au niveau du parodonte, on distingue surtout l'IL-1 (Taylor et al, 2004). Le stimuli du système immunitaire par des antigènes bactériens au niveau parodontal est suivi par

une réponse cytokinique. En effet, le LPS est un fort antigène composant de la membrane de la plupart des bactéries parodonto-pathogènes, qui stimule une production amplifiée de l'IL-1 (Page, 1991).

Chen et al ont montré que le LPS de la bactérie parodontopathogène *Porphyromonas gingivalis* stimule la production de l'IL-1 des cellules gingivales (Chen & Yan, 2001). Des études sur des murins ont conclu que la réaction inflammatoire était diminuée quand le récepteur de l'IL-1 était délété. Par conséquent, ces derniers étaient plus exposés aux différentes infections (Graves & Cochran, 2003). Chez des patients atteints d'une PA une différence significative a été retrouvée entre la sécrétion de l'IL-1 et l'activité des neutrophiles parodontaux (Liu et al, 2000).

V.3.1.1. Rôle de l'IL-1α

Une étude sur des souris transgéniques a décrit l'association entre la production excessive de la cytokine IL-1α et la parodontite. Ce travail a permis de déterminer une perte de l'os alvéolaire et une augmentation des lésions parodontales significativement supérieures et une sécrétion de la cytokine IL-1α 47 fois plus que la souche sauvage. Les souris transgéniques présentent une réponse agressive et responsable de la parodontite, étant donné que le stimulus bactérien étant le même dans l'expérience (Dayan et al, 2004). En effet, la surexpression de la proIL-1α active les facteurs transcriptionnels NF-κB, entraînant l'expression de cytokines pro- inflammatoires comme l'IL-6 ainsi que sa propre expression. Ceci est également observé dans des cellules qui expriment de façon stable la proIL-1α après stimulation par TNF-α et IFNγ (Werman et al, 2004).

V.3.1.2. Rôle de l'IL-1β

La sévérité de la maladie parodontale pourrait être évaluée par l'activité de l'IL-1 β. Cette dernière a été identifiée comme un acteur essentiel dans le mécanisme pathogène de la destruction des tissus parodontaux. Selon les auteurs, les paramètres cliniques tels que l'indice gingival (IG) et la profondeur de sondage (PD) étaient significativement corrélés avec la concentration de l'IL-1β dans le fluide gingival (Liu et al, 1996). Plus la quantité de l'IL-1β est importante, plus la sévérité de la maladie est grande. En effet, dans le fluide gingival, la présence de l'IL-1β détectée augmente avec la sévérité de la maladie (Faizuddin et al, 2003). Le résultat d'une étude réalisée par Hou et collaborateurs, montre une concentration plus importante de l'IL-1β avec une infiltration plus importante des cellules inflammatoires dans

les tissus prélevés chez des patients atteints de parodontite par rapport aux sujets sains sans aucune lésion parodontale (Hou et al, 2003).

V.3.2. Inflammation parodontale et voies de destruction tissulaire par l'IL-1

L'IL-1 favorise la sécrétion de plusieurs médiateurs de l'inflammation par plusieurs types cellulaires. Sous son effet les ostéoblastes libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 (Hughes et al, 2006), les macrophages et les fibroblastes gingivaux sécrètent la prostaglandine E2 (PGE2) ; ce qui a pour conséquence une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, amplifiant ainsi la réaction inflammatoire (Graves & Cochran, 2003). La protéine C-réactive (CRP) est une protéine qui représente un marqueur de l'inflammation. Il a été constaté que son taux augmente simultanément avec celui de l'IL-1 (Berger et al, 2002). De plus, l'IL-1 est impliqué dans la destruction tissulaire par différentes voies :

V.3.2.1. Induction des MMPs

Les MMPs constituent un groupe d'enzymes protéolytiques responsables de la destruction de la matrice extracellulaire et de la membrane basale, particulièrement actives dans le tissu conjonctif du parodonte, elles sont sécrétées sous l'effet de l'IL-1. De plus le MMP-1 est abondant dans les sites enflammés du parodonte et est responsable de la dégradation du collagène de types I et III (Li et al, 2013). En effet, des collagénases ont été détectées et corrélées avec de la réponse inflammatoire au niveau parodontal (Page, 1991). Il a été démontré que les MMPs sont produites par des monocytes et des macrophages issus de lésions péri apicales murines (Hong et al, 2004). De plus, sur des cultures de fibroblastes gingivaux humains, l'IL-1 provoque la production des MMP-3 (Ruwanpura et al, 2004).

V.3.2.2. Résorption osseuse

Les interactions entre le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire-κB (RANKL) «receptor activator of NF-κB ligand» et son récepteur membranaire facteur

nucléaire-κB (RANK) exprimé par les précurseurs d'ostéoclastes permettent d'induire et d'augmenter la différenciation et l'activité des cellules ostéoclastiques et interviennent dans l'activation de l'ostéoclaste mature et par conséquent dans la résorption osseuse (Lacey et al, 1998). Inversement l'ostéoprotégérine (OPG) a un effet contraire du RANKL, car elle constitue un puissant facteur inhibiteur de la résorption osseuse. Elle correspond à un récepteur soluble de RANKL (Simonet et al, 1997) et agit comme un récepteur leurre qui empêche le RANKL de se lier à son récepteur cellulaire RANK ce qui stoppe la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Ces deux molécules RANKL/OPG doivent être donc en équilibre constant (Wada et al, 2004) **(Figure 27)** car l'altération de cet équilibre induit des conséquences néfastes telles la destruction osseuse dans le cas des parodontites.

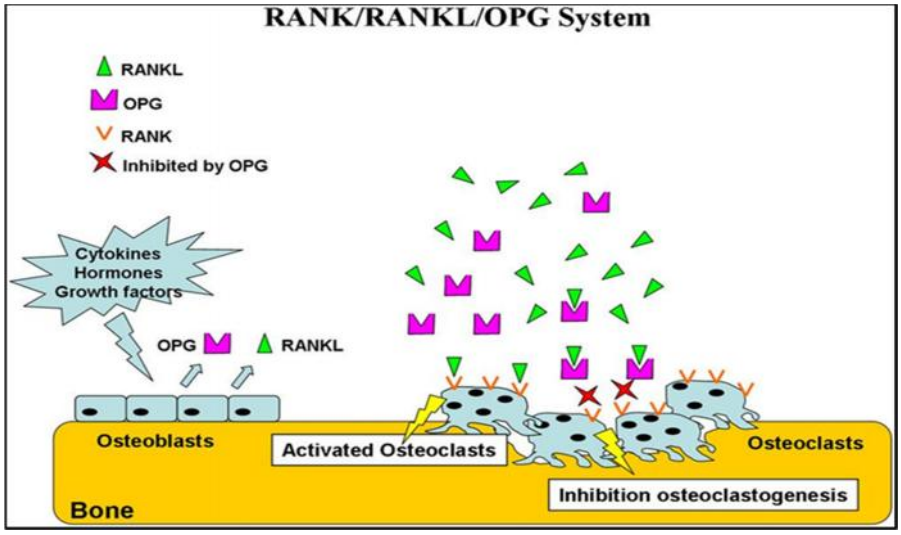


Figure 27 : Illustration du système RNKL /RANK/OPG de résorption et formation osseuse (Nardone et al, 2014).

L'OPG est le régulateur endogène clé naturel du mécanisme RANKL–RANK. Quand le RANKL est lié et neutralisé par l'OPG, les ostéoclastes ne peuvent pas se former.

Lorsqu'une infection parodontale s'installe, la partie osseuse du parodonte est également détruite. En effet, lors de l'inflammation, une cascade d'événements conduit à l'apparition d'ostéoclastes avec résorption osseuse. En fait, l'IL1, stimule l'expression de RANKL par les ostéoblastes. Ces mêmes médiateurs diminuent l'expression de l'OPG et/ou augmentent le rapport RANKL/OPG (Roux & Orcel, 2000) **(Tableau IV)**, ce qui induit à la résorption osseuse. Sur des tissus hématopoïétiques murins, il a été démontré que l'IL-1α induit la formation de cellules considérées comme ostéoclastiques (Feloutzis et al, 2003). L'IL-1 agit en augmentant le nombre et l'activité des cellules ostéoclastiques (Chen & Yan, 2001), L'activation de ces dernières provoque la stimulation de l'expression du RANKL, tandis que, l'expression de l'OPG est inhibée (Fukushima et al, 2005). Ce qui aboutit à

l'altération de la matrice conjonctive et à une aggravation de la résorption osseuse (Graves et al, 2000). Ceci a pour conséquence la progression de la destruction de l'os alvéolaire (Page, 1991) et la progression des parodontites **(Figure 28)**.

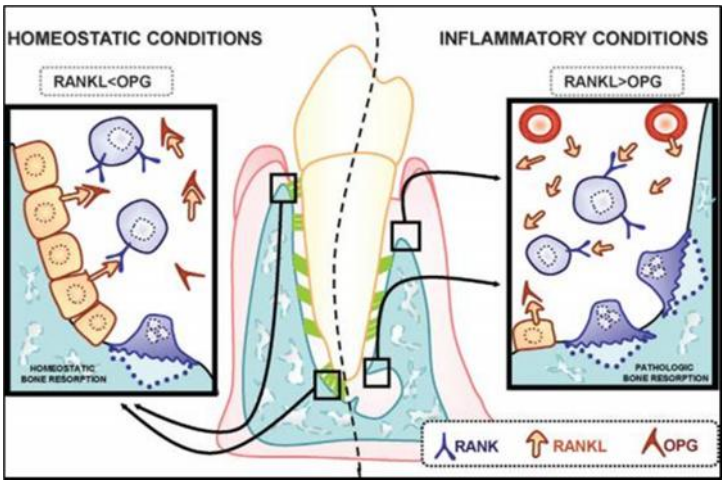


Figure 28 : Illustration de la résorption de l'os alvéolaire par irruption du ratio RANKL/OPG (Graves et al, 2011).

Dans des conditions homéostatiques (côté gauche), les niveaux de RANKL (receptor activator of NF-κB ligand) et OPG (Osteoprotegerin) sont en équilibre, l'OPG agit comme un récepteur leurre en se liant à RANKL, inhibant par ce moyen l'engagement RANK-RANKL (l'ostéoclastogenèse). En revanche, dans les conditions inflammatoires, une plus grande quantité de RANKL est remarquable, le rapport RANKL / OPG augmente dans les tissus parodontaux ce qui signifie une augmentation de la résorption osseuse pathologique.

Tableau IV : Médiateurs stimulateurs et inhibiteurs du système RANK/RANKL/OPG (Roux, 2000)

RANK	Stimulateurs M-CSF	Inhibiteurs IL-4,IFNγ
RANKL	Stimulateurs **IL-1**, TNF-α, IL-11, IL-15, IL-17, IL-6 (souris) PGE2, IGF-1, Hormone parathyroïdienne Glucocorticoïdes	Inhibiteurs TGF-β IL-4
OPG	Stimulateurs Estrogènes **IL-1**, TNF-α, IL-6 (souris), TGF-β, IL-11	Inhibiteur **IL-1**, TNF-α, PGE2, IGF-1, Hormone parathyroïdienne Glucocorticoïdes

Problématiques et objectifs

Les PA et les PC sont des pathologies infectieuses multifactorielles à susceptibilité génétique. Elles se manifestent par une inflammation du parodonte causant la perte définitive des dents engendrant un problème de santé générale. La susceptibilité génétique pour ces parodontites a été longuement étudiée au sein de diverses populations. Dans la population Algérienne, une seule étude génétique a été entreprise concernant le mode de transmission de la PA. Notre étude est donc la première à traiter le mode de transmission et l'héritabilité des deux types de parodontites d'une part, d'autre part à analyser des polymorphismes génétiques et leur association avec le risque de survenue de ces pathologies dans la population Algérienne.

Dans le cadre de cette étude nous avons opté dans la première partie pour une étude familiale par l'analyse généalogique et une étude quantitative, afin de déterminer le mode de transmission et d'estimer l'héritabilité des PA et PC. Dans la seconde partie, nous avons entrepris une approche moléculaire sur des polymorphismes de gènes candidats.

Parmi ces gènes candidats à la susceptibilité génétique aux parodontites, les polymorphismes génétiques du cluster *IL-1*(*IL-1A* et *IL-1B*) ont été étudiés chez différentes populations. En effet, les chercheurs ont déjà réussit à mettre au point et à utiliser un test prédictif chez des populations au sein desquelles une association a été observée entre les polymorphismes de ce cluster spécifiquement *IL-1A* (C-889T) (rs1800587) et *IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) et la survenue des parodontites.

Ceci nous a mené à poser la question suivante : existerait-il une prédisposition génétique aux PA et PC, impliquant les polymorphismes génétiques *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) dans la population Algérienne ?

Notre étude d'association impliquant ces gènes, pourrait apporter une réponse aux chirurgiens dentistes souhaitant utiliser ce test prédictif afin de prodiguer les soins spécifiques à chaque patient avant les premiers signes cliniques d'une PA ou PC du momemt qu'il n'existe pas à ce jour un traitement efficace. Ceci pourrait constituer un moyen préventif pour les patients Algériens.

La détermination du mode de transmission et l'estimation de l'héritabilité de la PA et de la PC d'une part, et l'évaluation de la distribution des fréquences alléliques, génotypiques et haplotypiques de ces différents variants dans notre population d'une autre part constitue l'objectif majeur de cette étude, mais également, le positionnement de la population par rapport aux différentes populations pour ces même polymorphismes à travers les fréquences de ces polymorphismes chez les sujets normaux.

Ceci constitue une modeste contribution à l'étude d'association génétique des polymorphismes de l'*IL-1* avec la PA et la PC au sein de la population Algérienne, ce qui permettra la comparaison de nos résultats à ceux obtenus et de confirmer ou infirmer ce qui a été rapporté précédemment par la littérature à ce sujet.

Population d'étude

et méthodes

I. Population d'étude

I.1. Etude familiale et quantitative

Une étude de ségrégation familiale a été réalisée par analyse d'arbres généalogiques de 100 familles Algériennes, dont au moins un membre (cas index/probant) présente une parodontite agressive ou chronique. Ces cas ont été recrutés par des parodontologistes, au niveau des services de parodontologie dans les différentes cliniques dentaires sur le territoire Algérien : (EPSP Seddikia Oran, Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Sidi Belabess, CHU de Tlemcen, CHU de Sétif). Un questionnaire structuré a été établi pour chaque patient **(Annexe2)**. Les membres de la famille ont été invités à se présenter en cas de nécessité de confirmation du diagnostic.

I.2. Etude moléculaire cas -témoins

Une étude cas-témoin a été réalisée sur une population constituée de 279 individus d'origine Algérienne non apparentés, âgé de plus de 16 ans. Deux groupes de sujets ont été constitués. Des témoins sans parodontite et des cas atteints de parodontite (PA ou PC).

I.2.1. Les témoins

Ce groupe comptait 128 sujets, recrutés par des spécialistes et considérés comme contrôles sains après un examen dentaire au niveau des services de parodontologie. Ces individus étaient en bon état de santé général, ne souffrait pas de parodontite et ne présentaient aucune histoire de signe clinique de récession gingivale ou parodontale ou d'une quelconque autre pathologie inflammatoire.

I.2.2. Les cas

Les 151 patients, étaient atteints de parodontite et selon les types cliniques, ont été donc repartis en deux groupes : 91 cas atteints de PC et 60 cas atteints de PA. Chaque type clinique était stratifié par la suite selon son étendue, en parodontite généralisée ou localisée.

Nous avons enregistré : 41 patients atteints de parodontite agressive généralisée (PAG)
19 patients atteints de parodontite agressive localisée (PAL)
69 patients atteints de parodontite chronique généralisée (PCG)
22 patients atteints de parodontite chronique localisée (PCL)

Tous les sujets ne devaient souffrir d'aucune maladie systémique ou de troubles médicaux ni d'un quelconque désordre génétique apparent ou une lésion endodontique.

Tous les sujets ont été également recrutés au niveau des services de parodontologie de différentes cliniques dentaires sur le territoire Algérien (EPSP Seddikia Oran, CHU de Sidi belabess, CHU de Tlemcen, CHU de Sétif).

I.3. Aspects cliniques et critères de sélection des sujets

Le diagnostic des parodontites a été établi sur tous les sujets par des spécialistes en parodontologie et repose tout d'abord sur un examen parodontal rigoureux et complet.

Un examen clinique comprenant un examen extra-oral et intra-oral des structures anatomiques de l'appareil masticateur a été réalisé. La profondeur de poche clinique (PD) par l'utilisation de sondes graduées et le niveau d'attache clinique (CAL) ont été mesurés sur six sites de chaque dent ; l'indice de plaque proximale (IP) et l'indice gingival (IG) ont également été déterminés **(Figure 29)** et une évaluation de la mobilité dentaire a été réalisée.

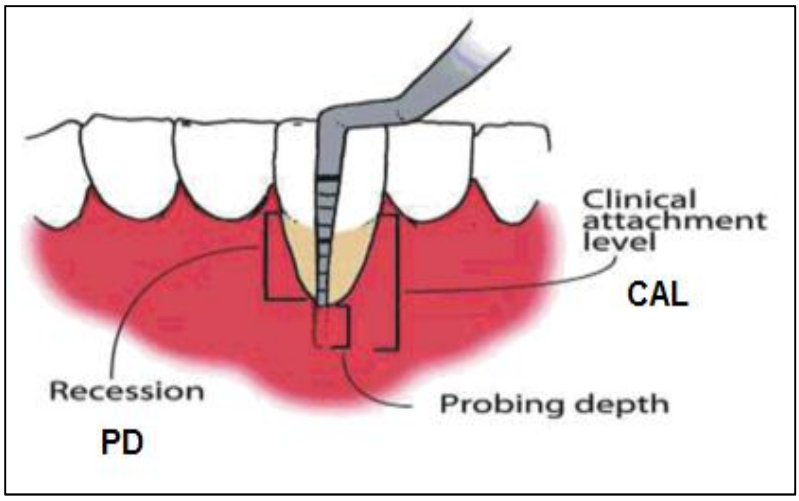


Figure 29 : Paramètres utilisés dans le diagnostic des parodontites (Obiechina, 2011).

Cet examen a été complété par un questionnaire médical dentaire minutieux. Tous les sujets (atteints et sains) ont été invités à le remplir. Ce questionnaire contient les renseignements personnels, l'agrégation familiale et leurs antécédents médicaux. Il permettait également d'établir les facteurs de risques généraux (tabagisme) qui peuvent avoir des répercussions néfastes sur le parodonte et l'hygiène buccodentaire du patient qui permet d'identifier les conditions qui peuvent influencer la progression et le pronostic de la maladie **(Annexe 3 / Annexe 4)**.

La destruction de l'os alvéolaire a été évaluée par des radiographies panoramiques, pour confirmer l'atteinte ou l'importance de la lyse osseuse afin de vérifier la présence ou l'absence des parodontites chez tous les participants. Le diagnostic permet au praticien de déterminer de quel type de parodontite souffre son patient, (agressive ou chronique), son étendue (localisée ou généralisée), et éventuellement de préciser le degré de sa sévérité (légère, modérée ou sévère).

Les sujets qui avaient une récente histoire d'antibiothérapie ou d'un traitement anti-inflammatoire ou tout autre médicament régulier dans les 3 mois précédents l'étude ont été exclus de celle-ci. Seul un diagnostic clair des cas de parodontite agressive ou chronique, et les contrôles sains qui ne disposaient pas d'une histoire de la maladie parodontale ont été inclus dans cette étude. Tout doute concernant la classification clinique de certains patients nous a contraints à les exclure de l'étude.

Le recrutement des sujets s'est fait après avoir obtenu leur accord de participation à travers la signature d'un consentement éclairé en deux langues, les informant du type de l'étude **(Annexe 5)**. Tous les prélèvements sanguins des individus consentants ont été étiquetés soigneusement et numérotés minutieusement. Les cas ont été désignés par la mention «C» et les témoins par la mention «T», suivie d'un numéro correspondant à la date d'enregistrement.

II. Méthodes

II.1. La stratification

Le diagnostic des cas a été posé selon les critères de l'académie américaine de parodontologie 1999 (Armitage, 1999).

Le diagnostic de parodontite agressive a été basé sur l'examen clinique et radiographique obtenues à quelques années d'intervalle, montrant une très rapide évolution de l'ostéolyse. Parmi les critères de diagnostic de cette maladie est la rapidité de la perte d'attache clinique et la présence d'une agrégation familiale. La sévérité de la PA était incompatible avec la quantité de la plaque dentaire.

Le diagnostic de la parodontite agressive généralisée s'est fondé sur des motifs cliniques: une accumulation minimale de la plaque dentaire, une perte d'attachement clinique d'au moins 30% des dents, au moins trois dents affectées autre que les premières molaires ou incisives avec une profondeur de la poche parodontale, une perte osseuse verticale et horizontale détectables en radiographie.

Le diagnostic de la parodontite agressive localisée a été établi sur des critères définis : une perte d'attache sur au moins deux dents permanentes, dont l'une est une première molaire et n'impliquant pas plus de deux dents autres que les premières molaires et les incisives.

Des signes cliniques évidents et un rapport d'antécédent familial positif a confirmé le diagnostic des patients souffrant de la forme agressive.

Le diagnostic de la parodontite chronique est caractérisé par la présence des facteurs locaux tels que le tartre et la plaque dentaire et au moins la destruction de l'os alvéolaire de trois dents dans différents quadrants avec une profonde poche parodontale ou une perte d'attache clinique détectable sous les rayons X.

La parodontite chronique localisée a été diagnostiquée lorsque 30% ou moins des sites dentaires étaient touchés.

La parodontite chronique généralisée a été diagnostiquée lorsque plus de 30% des sites étaient concernés.

La gravité est basée sur la perte d'attache clinique (CAL) et était désignée comme légère (1-2 mm CAL), modérée (3-4 mm CAL) ou sévère (> 5 mm CAL).

Les sujets contrôles sans parodontite devaient avoir une poche inférieure à 3.5 mm au sondage et aucune récession gingivale ni alvéolaire sur les radiographies.

II.2. Etude familiale et quantitative

Deux approches ont été utilisées dans cette partie de l'étude : l'analyse d'arbres généalogiques et une étude quantitative. Pour cela nous avons mené une enquête familiale et établi les arbres généalogiques de chaque famille sur deux générations. L'ensemble des données sur les membres des familles, nous a permis d'estimer les paramètres de génétique quantitative.

II.2.1. Enquête familiale et établissement des arbres généalogiques

L'établissement de 100 arbres généalogiques a été réalisé par le logiciel *Génopro 2011* en utilisant les symboles internationaux **(Annexe 6)**. L'analyse des arbres généalogiques a été réalisée aussi bien chez les familles dont les cas index présentaient une PA que chez les familles dont les cas index présentaient une PC. Les familles étaient constituées des parents de premier degré du patient et de sa fratrie. Une analyse de ségrégation génétique a été faite après construction des arbres généalogiques. Nous avons fait une analyse descriptive de ces arbres généalogiques de différentes familles.

Les arbres généalogiques ont été stratifiés selon des critères précis afin de pouvoir estimer le déterminisme génétique des deux types de parodontite (PA, PC) :

- L'atteinte de l'un ou des deux parents du cas index,
- Parents sans parodontites du cas index,
- Parents consanguin du cas index.

II.2.2. Caractérisation complète du caractère récessif (distribution binomiale tronquée)

La ségrégation simple a été analysée par le test de la transmission récessive d'un caractère. Un enfant sur 4 de parents porteurs devrait être atteint lorsque une maladie est autosomique récessive. En revanche la proportion des enfants atteints n'est jamais de 1/4 à cause du biais de caractérisation. La méthode de Li Mantel permet la correction des données expérimentales selon l'équation (Strachan & Read, 1998).

$$P = \frac{R - S}{T - S}$$

P= ségrégation vraie non biaisée,

R= nombre d'enfant atteints,

S=nombre de singleton atteint dans les familles,

T= nombre total d'enfants.

II.2.3. Analyse quantitative

II.2. 3.1. Estimation de l'héritabilité

L'héritabilité est une donnée statistique estimant le degré d'influence probable des facteurs génétiques pour un phénotype donné, dans une population donnée. Le paramètre qui prouve que le caractère à seuil (PA et PC) a une composante génétique est l'héritabilité. Même si les gènes en cause déterminants la variation ne sont pas connus.

L'héritabilité peut être estimée en démontrant que le trait dépend en partie de gènes de susceptibilité, ceci à condition de connaître la prévalence (risque) du trait dans la population globale (Bg) et sa prévalence parmi les enfants ou d'autres individus apparentés aux individus atteints (Br).

Chez l'humain l'héritabilité est calculée au sens étroit selon l'équation suivante :

$$H^2 = \frac{[-B- (B^2-4AC)^{1/2}]}{2A}$$

A = 0,102+0,275 log (Br) + 0,430log (Bg)

B = 0,274+ 1,113 log (Br) – 0,163 log (Bg)

C = log (Br) - log (Bg).

II. 3. Etude moléculaire cas -témoins

II.3.1. Extraction d'ADN génomique et dosage

L'ADN génomique des échantillons de cette étude a été isolé à partir du sang total, en utilisant le Kit Stratagen (Agilent Technologies, USA), au laboratoire de génétique moléculaire et cellulaire (LGMC) USTO-MB.

La réalisation de cette technique nécessite l'élimination des globules rouges et de l'hémoglobine par une solution de lyse hypotonique suite à un choc thermique, les globules blancs sont ensuite lysés par une seconde solution ; l'ADN est donc libéré et traités par la protéinase K (enzyme protéolytique) pour digérer les protéines. Après ajout de la troisième solution, l'ADN est alors précipité par l'éthanol froid absolu sous forme de filaments blanchâtres qui sont mis à sécher puis conservés à -20°C dans du tampon (Tris EDTA : TE 10/1 : Tris/HCl: 10mM; EDTA:1mM; pH=8.0) **(Annexe 7)**.

Afin de pouvoir mesurer la concentration et le degré de pureté des échantillons d'ADN, un dosage basé sur la mesure de l'absorbance des rayonnements UV par les solutions d'ADN a été réalisé en utilisant un spectromètre. En premier lieu une longueur d'onde de 260 nanomètre (nm) est mesurée pour estimer la concentration ; puis le dosage est effectué à 280 nm.

Le rapport des densités optiques : $R = \frac{D \text{ à } 26}{D \text{ à } 28}$ doit être compris entre 1,5 à 2 pour rechercher une éventuelle contamination par les protéines ou par les sels durant l'extraction. Pour estimer qu'un ADN soit pur ; si ce rapport est inférieur à 1,5 cela traduit une contamination par les protéines ; s'il est supérieur à 2 il traduit une contamination par les sels. Un ADN est pur, de bonne qualité et non contaminé s'il est compris entre 1,5 et 2.

Les concentrations d'ADN ont été ajustées ensuite à 10 ng/ml avant d'entamer l'analyse moléculaire.

II.3.2. Génotypages

La caractérisation des polymorphismes a été réalisée par une technique de discrimination allélique par PCR en temps réel «TaqMan» sur l'appareil «Applied biosystems» (ABI, Foster City, CA, USA) **(Figure 30)** au niveau du laboratoire de biotechnologie de l'université d'Oran 1.

II. 3.2.1. Technique de discrimination allélique par PCR en temps réel (TaqMan)

La technique de génotypage par discrimination allélique en temps réel TaqMan fait appel à l'utilisation de deux sondes fluorescentes qui différent uniquement par un nucléotide et qui sont complémentaires soit de l'allèle sauvage soit de l'allèle muté. Chaque sonde possède à son extrémité 5' un fluorochrome (VIC ou FAM) et un chélateur de fluorescence (ou « quencher MGB ») non fluorescent à l'extrémité 3'.

Le fluorophore donneur (VIC ou FAM) fixé en 5' libère l'émission de la fluorescence. Le Quencher en 3' de la sonde spécifiques absorbe l'émission de la fluorescence du fluorophore donneur. Quand la sonde est intacte, elle n'émet pas de fluorescence (fluorophore et quencher étant proches). En revanche, au cours de la synthèse du brin complémentaire, la sonde va être clivée par l'activité exonucléasique de la Taq polymérase. Le "quencher" éloigné du fluorophore n'absorbe donc plus la fluorescence qui sera alors émise et détectée. L'intensité de la fluorescence, détectée au fil des cycles, est directement proportionnelle à la quantité répliquée d'ADN (Livak, 1999) **(Figure 30).**

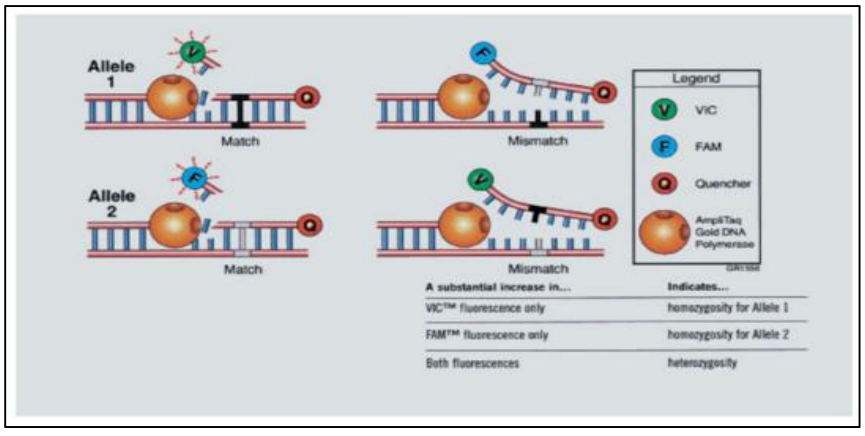


Figure 30: Représentation schématique du principe de la technique de discrimination allélique par PCR en temps réel (TaqMan) (John Crocker, 2005).

II.3.2.2. Exploration des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T)

L'exploration des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) a été réalisée par PCR en temps réel, en suivant les conditions recommandées par le fournisseur «Applied biosystems UK». La réaction de PCR a été effectuée dans un volume final de 18.5 µl comprenant 2X de Master mix «Applied biosystems», 20X Taq Man assay **(Tableau V)** et 10 ng/ul d'ADN **(Annexe 8)**.

Tableau V: Séquences des amorces TaqMan utilisées pour l'analyse des SNPs *IL-1A* **C-889T (rs1800587)**, *IL-1B* **C+3954T (rs1143634)** «Applied biosystems».

SNPs	**TaqMan Assays**	**Amorces marquées VIC/FAM**
IL-1A **(**C-889 T) **(rs1800587)**	C_9546481_20	GATTTTTACATATGAGCCTTCAATG **[A/G]** TGTTGCCTGGTTACTATTATTAAAG
IL-1B **(**C+3954T) **(rs1143634)**	C_9546517_10	CATAAGCCTCGTTATCCCATGTGTC **[G/A]** AAGAAGATAGGTTCTGAAATGTGGA

Le mélange est homogénéisé puis distribué dans les puits d'une plaque de 48 puits en respectant le schéma de la plaque **(Figure 31)**. La plaque est scellée avec un film adhésif ensuite placée dans le tiroir du thermocycleur 7900 HAT Abi Prism «Applied biosystems» programmé au préalable pour amplification des gènes *IL-1*.

Figure 31: Photographie d'une plaque du thermocycleur Applied Biosystems.

Le logiciel 7500 System SDS Software «Applied biosystems» a permis la traduction de la fluorescence émise par des nuages de points. Les individus homozygotes détectés par la sonde marquée FAM sont représentées par un nuage de points de couleur rouge ; les homozygotes détectés par la sonde marquée VIC sont représentés par un nuage de couleur bleue et les individus hétérozygotes par un nuage de couleur verte. Les individus dont le génotype n'a pas été correctement déterminé sont représentés par un nuage de X **(Figure 32)**.

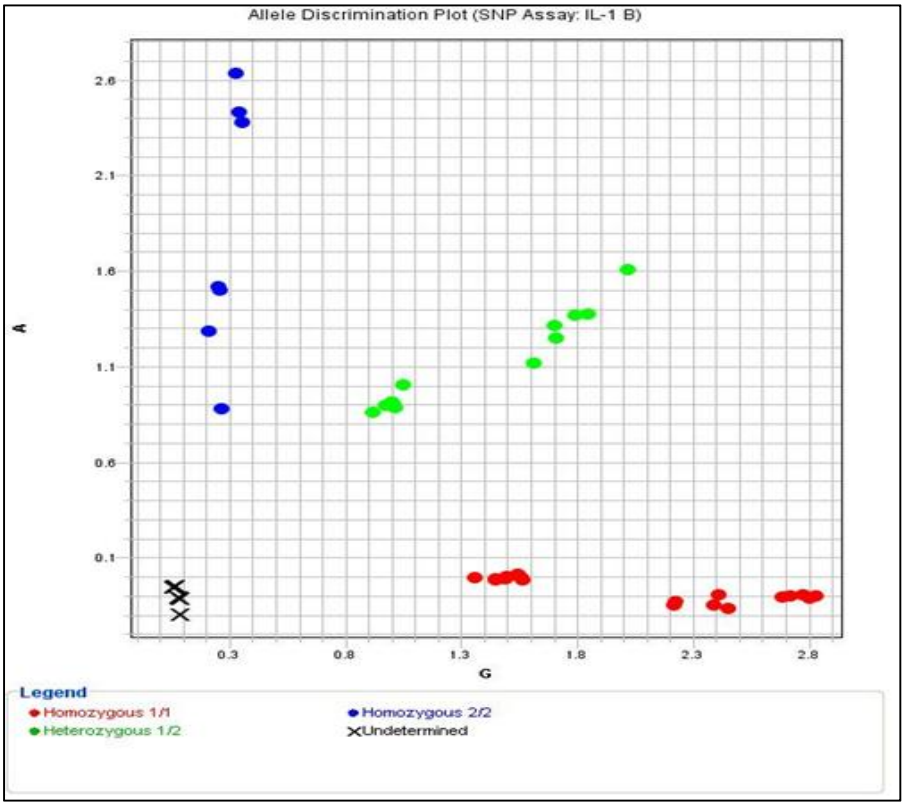


Figure 32: Photographie d'un résultat de génotypage par PCR en temps réel TaqMan (Nuages de points).

II.4. Analyses statistiques

L'analyse statistique a reposé sur la description des différentes variables selon l'âge, le statut fumeur/non-fumeur et les différents paramètres cliniques. Ces variables ont été déterminées par des moyennes (M) ± standard de déviation (DS), et les données ont été décrites en nombre (n) et pourcentage (%).

Après stratification de la population d'étude selon les critères phénotypiques, celle-ci a été classée en second lieu selon le génotype, à partir du nombre des individus qui expriment les mêmes allèles (homozygotes sauvages ou homozygotes mutés) ou qui expriment des allèles différents (hétérozygotes) pour chaque polymorphisme étudié. Ceci dans le but de pouvoir calculer les fréquences alléliques et génotypiques.

Grace au test d'homogénéité du Khi2 (X^2) de Pearson l'équilibre de Hardy Weinberg dans la distribution des fréquences des polymorphismes au sein de la population des témoins a été testé. Ce dernier consiste à la comparaison des fréquences de chacun des allèles avec sa fréquence attendue selon les lois de répartition homogène dans la population générale. Par le même test, la comparaison de la distribution des deux variables entre les cas et les témoins a été évaluée.

L'association des polymorphismes étudiés avec le risque de survenue des parodontites a été effectuée par le calcul de l'odds ratio (OR) qui permet l'estimation de l'association en comparant les allèles et/ou les génotypes du groupe « cas » et du groupe « témoin » de chaque polymorphisme, avec un intervalle de confiance (IC) fixé à 95%. Celle-ci est considérée comme étant statistiquement significative lorsque l'intervalle de confiance à 95 % de l'OR ne comporte pas la valeur 1. Lorsque l'OR est compris entre 0 et 1 cela signifie que l'allèle variant est protecteur. En revanche un allèle prédisposant se traduit par un OR supérieur à 1. La valeur "*p*" représente le degré de signification qui correspond à la probabilité qu'un résultat d'une étude épidémiologique puisse être attribué au seul hasard. Les résultats sont jugés significatifs lorsque la valeur de la probabilité *p* est égale ou inférieure à 0,05 ($p \leq 0,05$). Le test exact de Fisher est utilisé lorsque les effectifs sont faibles (<5). Toutes ces analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel statistique Epi Info version ™ 7 (Dean et al, 2011).

Une analyse des haplotypes a été réalisée par le logiciel Thesias (Testing Haplotype EffectS In Association Studies) (Tregouet & Garelle, 2007), afin de déterminer si un haplotype pouvait être associé à un risque de développer la parodontite.

Résultats et discussion

I. Résultats

I.1. Analyse des arbres généalogiques

Nous avons procédé à des analyses d'arbres généalogiques de 100 familles, 42 familles de cas index souffrant d'une parodontite agressive (PA) et 58 familles de cas index souffrant d'une parodontite chronique (PC).

I.1.1. Familles dont le cas index présentait une parodontite agressive

Nous avons enregistré 42 familles dont le cas index était atteint d'une PA (familles PA). Chez 26 familles, nous avons retrouvé un mode de transmission autosomique dominant (AD) et 16 familles présentaient une transmission autosomique récessive (AR) **(Tableau VI)**.

Tableau VI : Distribution des familles PA explorées selon le mode de transmission

Le mode de transmission	**Nombre de famille**	
	n	**(%)**
Autosomique dominant	26	(61,90%)
Autosomique récessif	16	(38,09%)
Total	42	

n: nombre, % : pourcentage.

I.1.1.1. Familles PA présentant un mode de transmission autosomique dominant (AD)

Chez les 26 familles présentant le mode de transmission AD, et dont au moins un parent présente une parodontite (parent atteint, enfant atteint), nous avons compté 43 cas ayant fait une parodontite soit 33, 33% sur l'ensemble des individus et 86 sujets considérés comme sains soit 66,66% des sujets étudiés **(Tableau VII)**.

Tableau VII : Constitution des familles PA présentant un mode de transmission AD

Descendance	**Avec parodontite**		**Sans parodontite**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
	43	(33, 33 %)	86	(66,66%)
Total	129			

n: nombre, % : pourcentage.

I.1.1.2. Familles PA présentant un mode de transmission autosomique récessif (AR)

Le mode de transmission autosomique récessif a été retrouvé chez 16 familles dont les parents ne présentaient aucune forme de parodontite (non consanguines et chez les familles consanguines). Nous avons noté 18 cas présentant une PA et 48 sujets sains **(Tableau VIII)**.

Tableau VIII : Constitution des familles PA présentant un mode de transmission AR

Descendance	**Avec parodontite**		**Sans parodontite**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
	18	(27,27 %)	48	(72,72 %)
Total		66		

n: nombre, % : pourcentage.

I.1.2. Familles dont le cas index présentait une parodontite chronique

Nous avons enregistré 58 familles dont le cas index présentait une parodontite chronique (familles PC). Parmi eux, 42 familles présentaient le mode de transmission autosomique dominante (AD) et 16 autres une transmission autosomique récessive (AR) **(Tableau IX).**

Tableau IX: Distribution des familles PC explorées selon le mode de transmission

Le mode de transmission	**Nombre de famille**	
	n	**(%)**
Autosomique dominant	42	(72,41%)
Autosomique récessif	16	(27,58%)
Total	58	

n: nombre, % : pourcentage.

I.1.2.1. Familles PC présentant un mode de transmission autosomique dominant

Le mode de transmission autosomique dominant a été retrouvé chez 42 familles, dont au moins un parent présentait une parodontite (parent atteint, enfant atteint). Nous avons relevé 74 personnes souffrant d'une parodontite et 110 personnes saines parmi la totalité des membres de 42 familles **(Tableau X).**

Tableau X: Constitution des familles PC présentant un mode de transmission AD

Descendance	**Avec parodontite**		**Sans parodontite**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
	74	(40, 21%)	110	(59,78%)
Total	184			

n: nombre, % : pourcentage.

I.1.2.2. Familles PC présentant un mode de transmission autosomique récessif

Le mode de transmission autosomique récessif a été retrouvé chez 16 familles dont les parents ne présentaient aucune forme de parodontite (non consanguines et chez les familles consanguines). Nous avons enregistré 44 fratries dont 24 avec une PA et 20 sains **(Tableau XI)**.

Tableau XI: Constitution des familles PC présentant un mode de transmission AR

Descendance	**Avec parodontite**		**Sans parodontite**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
	24	(54,54%)	20	(45, 45%)
Total	44			

n: nombre, % : pourcentage.

I.1. 3. Calcul de la probabilité non biaisée pour la caractérisation du mode récessif

L'utilisation de l'équation de Lie-Mantel a permis d'estimer la probabilité de ségrégation non biaisée (P) pour la caractérisation complète du caractère dans le cas de l'hypothèse autosomique récessive (Strachan & Read, 1998).

La probabilité non biaisée pour la caractérisation du mode récessif de la parodontite agressive est estimée à 0,17 (P= 0,17), et celle de la parodontite chronique à0, 32 (P= 0,32).

I.2. Analyse quantitative

Etant donné que l'analyse des arbres généalogiques n'a pas montré un seul mode de ségrégation simple mais au moins deux (autosomique récessif ou dominant), nous avons procédé à l'analyse de génétique quantitative.

I.2.1. Estimation de l'héritabilité dans les familles avec cas index présentant une parodontite agressive

Pour la parodontite agressive, nous avons évalué le pourcentage des cas index atteints dans la population générale à 21% et le pourcentage des individus atteints parmi la fratrie atteinte est de 31%. De ce fait l'héritabilité (H^2) de la variable sous-jacente est de 0,46 (46%).

I.2.2. Estimation de l'héritabilité dans les familles avec cas index présentant une parodontite chronique

Le pourcentage des cas index atteints dans la population générale est de 25% et le pourcentage d'individus atteints parmi la fratrie est de 42%. L'héritabilité (H^2) de la variable sous-jacente a été estimée à 0,84 (84%).

I.3. Caractéristiques de la population d'étude cas-témoins

L'échantillon de cette étude englobe 279 sujets, 128 sujets témoins sains et 151 patients atteints des parodontites, dont 60 souffraient d'une PA et 91atteints d'une PC. Par ailleurs, chaque forme clinique a été stratifiée selon la localisation de la pathologie en deux types : parodontite « localisée ou généralisée ».

Les sujets inclus dans l'étude avaient un âge supérieur à 16 ans. L'âge moyen était de 25,9 ans chez les patients atteints d'une PA, 14 patients d'âge supérieur de 30 ans, avec un maximum de 58 ans. Alors que, la moyenne d'âge pour les sujets atteints de la forme chronique était (37,36 ans). Nous avons rapporté 26 patients dont l'âge est moins de 30 ans, et le plus jeune d'entre eux était âgé de 18ans.Concernant la moyenne d'âge de la population des témoins, celle-ci était de 26,6 ans **(Tableau XII)**.

Le groupe des patients souffrants de la parodontite agressive ne comprenait aucun consommateur de tabac 00,00 %. Tandis que, le pourcentage des fumeurs parmi les patients souffrants de la forme chronique de la parodontite était de 5,49%. Ce pourcentage de fumeurs était de 1,56 % parmi les témoins **(Tableau XII)**.

Nous avons également observé que les paramètres cliniques (l'indice de plaque (IP), niveau d'attache clinique (CAL), la profondeur au sondage (PD) et l'indice gingival, (IG) sont plus élevés dans les groupes des cas comparé au groupe des témoins sains. Toutes les données cliniques ont été résumées dans le **Tableau XII**.

Tableau XII : Caractéristiques et paramètres clinique de la parodontite chez les sujets cas et témoins

Caractéristiques	**Cas** n= 151		**Témoins** n=128
	PA n= 60	PC n= 91	
IP (moyenne±s.d)	1,89 ± 0,67	2,29 ± 0,72	0,35 ± 0,08
CAL (moyenne±s.d)	2,27 ± 0,70	1,81 ± 0,68	--
PD (moyenne±s.d)	6,75 ± 1,35	3,96 ± 0,64	1,49±0,5
IG (moyenne±s.d)	1,93 ± 0,52	2,11 ± 0,50	0,026 ± 0,08
Age (moyenne±s.d) années	25,94 ± 5,03	37,36 ± 8,82	26,69 ± 7,52
Fumeurs (%)	00 (00,00 %)	05 (5,49 %)	02 (1,56 %)
Non fumeurs (%)	60 (100 %)	86 (94,50 %)	126 (98,43 %)

Indice de plaque, IP; Niveau d'attache clinique, CAL ; Profondeur au sondage,PD ; Indice gingivale, IG ; standard de déviation, s,d. % :Pourcentage ; n : Nombre.

Dans cette population étudiée, la majorité des sujets était constituée de femmes (81,45% de femmes, contre 18,54% d'hommes parmi les cas). Concernant le groupe de patients souffrants d'une PA, nous avons compté 78,3% de femmes et 21,6% d'hommes. Les patients avec la forme PC présentent 81,3% de sexe féminin et 18,8% de sexe masculin. De même, chez les témoins nous avons observé 60,93% de femmes contre 39,06% d'hommes (**Tableau XIII)**.

Tableau XIII: Distribution de la population d'étude selon le sexe

	Cas		**Témoins**		**Valeur *p***
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Sexe					
Femme	123	(81,45%)	78	(60,93%)	
Homme	28	(18,54%)	50	(39,06%)	
Total	151		128		1 E-6
Homme/Femme	**PA**		**PC**		
	13/47(21,6%)		17/74 (18,8%)		

n:nombre, %: fréquence, p: signification statistique.

I.4. Fréquences des allèles mineurs (MAFs) des polymorphismes (C- 889T) du gène *IL-1A* (rs1800587) et (C+3954T) du gène *IL-1B* (rs1143634) dans la population Algérienne

Pour la première fois, dans la population Algérienne et nord-Africaine, l'analyse des génotypes dans la population des témoins nous a permis d'établir les fréquences des allèles mineurs « MAF : minor allele frequecy» des polymorphismes C-889T du gène *IL-1A* (rs1800587) et C+3954T du gène *IL-1B* (rs1143634).

I.4.1. Fréquences de l'allèle mineur du polymorphisme *IL-1A* (C-889T)

La distribution des fréquences alléliques du polymorphisme C-889T du gène *IL-1A* dans la population des témoins explorés, nous a révélé que l'allèle " C " est l'allèle majeur avec une fréquence de 0,64 et que l'allèle " T " qui constitue l'allèle mineur est présent avec une fréquence d'environ 0,36 **(Tableau XIV)**.

Tableau XIV: Distribution génotypique et allélique du polymorphisme *IL-1A* (C- 889T) dans la population témoin

IL-1A (C-889T)	**Témoins**
	n (%)
	(n=128)
Génotypes	
CC	53 (41,40%)
CT	58 (45,31 %)
TT	17 (13,28 %)
Allèles	
C	164 (64,06%)
T	92 (35,93%)

n: nombre, % : pourcentage.

I.4.2. Fréquences de l'allèle mineur du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T)

La distribution des fréquences alléliques du polymorphisme C+3954T du gène *IL-1B* dans la population d'individus témoins a montré que l'allèle " C " représente l'allèle majeur avec une fréquence de 0,65 et que l'allèle " T " constitue l'allèle mineur dans la population Algérienne avec une fréquence d'environ 0,35 **(Tableau XV)**.

Tableau XV: Distribution génotypique et allélique du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) dans la population témoin

IL-1B (C+3954T)	**Témoins**
	n (%)
	(n=128)
Génotypes	
CC	53 (41,40%)
CT	61 (47,65%)
TT	14 (10,93%)
Allèles	
C	167 (65,23%)
T	89 (34,76%)

n: nombre, % : pourcentage

I.5. Recherche des associations entre le polymorphisme (C- 889T) du gène *IL-1A* (rs1800587) et la survenue des parodontites

Tous les échantillons d'ADN ont été analysés pour rechercher une éventuelle association entre le polymorphisme *IL-1A* (rs1800587) (C- 889T) et la survenue des parodontites. Les cas ont été stratifiés en fonction de la forme de parodontite : agressives ou chroniques, et chaque forme stratifiée en sous-groupe "localisée" ou "généralisée". Par ailleurs, concernant la population des témoins, nous avons vérifié l'équilibre de Hardy-Weinberg ($\chi 2$= 0,03, p=0,8).

I.5.1. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les cas et les témoins

L'analyse de la distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) entre le groupe des cas et le groupe de témoins n'a révélé aucune différence dans la distribution de ces fréquences (p>0,05). L'analyse statistique de la distribution des fréquences alléliques, nous a confirmé ce résultat **(Tableau XVI)**.

Tableau XVI : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients et les témoins

	Cas	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	55 (36,42 %)	53 (41,40%)		
CT	70 (46,35 %)	58 (45,31 %)		
TT	26 (17,21 %)	17 (13,28 %)	0,56	1,34 [0,69-2,59]
Total	151	128		
Génotypes groupés				
CC	55 (36,42 %)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	96 (63,57 %)	75 (58,59 %)	0,39	1,23 [0,76-1,99]
Total	151	128		
Allèles				
C	180 (59,60 %)	164 (64,06%)		1[a]
T	122 (40,39 %)	92 (35,93%)	0,28	1,20 [0,85-1,70]
Total	302	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence.

I.5.2. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C -889T) chez les patients souffrants de la parodontite agressive et les témoins

Nous avons stratifié le groupe de cas selon les formes cliniques distinctes et nous avons analysé la distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) entre les cas qui présentent une forme agressive de parodontite et les contrôles. L'analyse de la différence de distribution des fréquences génotypiques entre les patients PA et les témoins, s'avère statistiquement significative avec une valeur de p = 0,02 ; OR =2,62 [1,11-6,20]. Ceci a été confirmé par l'analyse de la distribution des fréquences alléliques (p = 0,03 ; OR =1,61[1,03-2,50]) **(Tableau XVII)**.

Tableau XVII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PA et les témoins

	Cas (PA)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	19 (37,58 %)	53 (41,40%)		
CT	25 (45,39 %)	58 (45,31 %)		
TT	16 (17,02 %)	17 (13,28 %)	0,02	2,62 [1,11-6,20]
Total	60	128		
Génotypes groupés				
CC	19 (31,66 %)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	41 (68,33%)	75 (58,59 %)	0,2	1,52 [0,79-2,91]
Total	60	128		
Allèles				
C	63 (52,50 %)	164 (64,06%)		1[a]
T	57 (47,50 %)	92 (35,93%)	0,03	1,61 [1,03-2,50]
Total	120	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PA : parodontite agressive.

I.5.3. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients souffrants de la parodontite agressive généralisée (PAG) et les témoins

L'analyse statistique dans le cas de la stratification du groupe des patients PA selon la localisation de la pathologie a révélé une différence statistiquement significative de la distribution des génotypes de l'*IL-1A* (C-889T) entre le groupe de patients souffrants de PAG et les témoins (p=0,01 ; OR= 33,37 [1,29-8,78]). Nous avons également observé une différence significative dans la distribution des fréquences alléliques de l'allèle mineur T entre les deux groupes (p = 0,01 ; OR= 1,87 [1,13-3,09]) **(Tableau XVIII)**.

Tableau XVIII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PAG et les témoins

	Cas (PAG)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	12 (29,26%)	53 (41,40%)		
CT	16 (39,02%)	58 (45,31 %)		
TT	13 (31,70%)	17 (13,28 %)	0,01	3,37 [1,29-8,78]
Total	41	128		
Génotypes groupés				
CC	12 (29,26%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	29 (70,73%)	75 (58,59 %)	0,1	1,70 [0,79-3,64]
Total	41	128		
Allèles				
C	40 (48,78%)	164 (64,06%)		1[a]
T	42 (51,21%)	92 (35,93%)	0,01	1,87 [1,13-3,09]
Total	82	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PAG : parodontite agressive généralisée.

I.5.4. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients souffrants de la parodontite agressive localisée (PAL) et les témoins

L'analyse de la distribution des fréquences génotypiques de ce polymorphisme, entre le groupe de patients présentant la forme agressive localisée par rapport aux témoins sains, n'a présenté aucune différence statistiquement significative. De même l'analyse de la distribution des fréquences alléliques a confirmé cette tendance (p>0,05). Ceci même après correction du test de *ficher*. Les fréquences trouvées sont quasiment similaires pour l'allèle mineur " T " chez les cas (0,39) et chez les témoins (0,35) **(Tableau XIX)**.

Tableau XIX : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PAL et les témoins

	Cas (PAL)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	07 (36,84%)	53 (41,40%)		
CT	09 (47,36%)	58 (45,31 %)		
TT	03 (15,78%)	17 (13,28 %)	0,9	1,35 [0,38-4,75]
Total	19	128		
Génotypes groupés				
CC	07 (36,84%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	12 (63,15%)	75 (58,59 %)	0,7	1,18 [0,44-3,11]
Total	19	128		
Allèles				
C	23 (60,52%)	164 (64,06%)		1[a]
T	15 (39,47%)	92 (35,93%)	0,6	1,17 [0,58-2,33]
Total	38	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PAL : parodontite agressive localisée.

I.5.5 Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C- 889T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique (PC) et les témoins

Dans le but d'explorer l'association génétique entre le polymorphisme *IL-1A* (C-889T) et la survenue de la forme chronique de la parodontite, nous avons analysé la distribution des fréquences génotypiques et alléliques de ce polymorphisme entre les patients atteints et les témoins. Le résultat de l'analyse statistique n'a montré aucune différence de distribution statistiquement significative (p>0,05) entre les deux groupes. La même fréquence de l'allèle mineur " T " a été retrouvée chez les patients et chez les témoins (0,35) **(Tableau XX)**.

Tableau XX : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PC et les témoins

	Cas (PC)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	36 (39,56 %)	53 (41,40%)		
CT	45 (49,45 %)	58 (45,31 %)		
TT	10 (10,98 %)	17 (13,28 %)	0,7	0,93 [0,41-2,12]
Total	91	128		
Génotypes groupés				
CC	36 (39,56 %)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	55 (60,43 %)	75 (58,59 %)	0,7	1,07 [0,62-1,85]
Total	91	128		
Allèles				
C	117 (64,28 %)	164 (64,06%)		1[a]
T	65 (35,71 %)	92 (35,93%)	0,9	0,99 [0,66-1,47]
Total	182	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PC : parodontite chronique.

I.5.6. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique généralisée (PCG) et les témoins

Après stratification des patients présentant la forme chronique, l'analyse statistique n'a révélé aucune différence statistiquement significative dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques entre le sous-groupe PCG par rapport aux individus sains (p>0,05) **(Tableau XXI)**.

Tableau XXI : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PCG et les témoins

	Cas (PCG)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	26 (37,68%)	53 (41,40%)		
CT	37 (53,62%)	58 (45,31 %)	0,4	0,65 [0,25-1,68]
TT	06 (08,69%)	17 (13,28 %)		
Total	69	128		
Génotypes groupés				
CC	26 (37,68%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	43 (62,31%)	75 (58,59 %)	0,6	1,16 [0,64-2,11]
Total	69	128		
Allèles				
C	89 (64,49%)	164 (64,06%)		1[a]
T	49 (35,50%)	92 (35,93%)	0,9	0,98 [0,63-1,51]
Total	138	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PCG : parodontite chronique généralisée.

I.5.7. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique localisée (PCL) et les témoins

L'analyse de la distribution des fréquences génotypiques et alléliques des patients PCL n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les patients et les témoins (p>0,05) et ceci aussi après correction du test de *ficher* **(Tableau XXII)**.

Tableau XXII : Analyse de la distribution alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients PCL et les témoins

	Cas (PCL)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	10 (45,45%)	53 (41,40%)		
CT	08 (36,36%)	58 (45,31 %)		
TT	04 (18,18%)	17 (13,28 %)	0,6	1,54 [0,49-4,87]
Total	22	128		
Génotypes groupés				
CC	10 (45,45%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	12 (54,54%)	75 (58,59 %)	0,7	0,84 [0,34-2,05]
Total	22	128		
Allèles				
C	28 (63,63%)	164 (64,06%)		1[a]
T	16 (36,36%)	92 (35,93%)	0,9	1,02 [0,53-1,98]
Total	44	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PCL: parodontite chronique localisée.

I.5.8. Impact du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) sur la survenue de la parodontite selon la consanguinité

Le groupe de cas a été stratifié en familles consanguines et non consanguines pour rechercher une éventuelle susceptibilité des patients consanguins à développer une forme de parodontite. L'analyse statistique n'a été réalisée que sur 68 familles, pour le reste de famille de la cohorte les dossiers médicaux des patients étaient incomplètement renseignés. Cette analyse n'a montré aucune différence de distribution statistiquement significative entre les familles consanguines et non consanguines (p>0,05), après correction du test de *ficher* **(Tableau XXIII)**.

Tableau XXIII: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients consanguins et non consanguins

	Les cas			
	Consanguins	**Non consanguins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	05 (29 ,41%)	17 (33,33%)		
CT	08 (47,05%)	28 (54,90%)		
TT	04 (23,52%)	06 (11,76%)	0,4	2,33 [0,60-8,97]
Total	17	51		
Génotypes groupés				
CC	05 (29, 41%)	17 (33,33%)		1[a]
CT+TT	12 (70, 58 %)	34 (66,66 %)	0, 7	1,15 [0, 36-3,66]
Total	17	51		
Allèles				
C	18 (52,94%)	62 (60,78%)		1[a]
T	16 (47,05%)	40 (39,21%)	0,9	1,37 [0,63-2,98]
Total	34	102		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence.

I.5.9. Impact du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) sur la survenue de la parodontite selon l'hygiène buccale

Nous avons analysé la distribution des fréquences alléliques et génotypiques de ce polymorphisme selon l'hygiène buccale des patients sur 73 cas, pour le reste de famille de la cohorte les dossiers médicaux des patients étaient incomplètement renseignés. L'analyse nous a révélé une différence statistiquement significative entre les distributions génotypiques et alléliques (p =0,015 ; OR=0,32[0,08-1,16]) ,(p =0,006 ;OR=0,35 [0,16-0,76]) respectivement **(Tableau XXIV)**.

Tableau XXIV: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les patients selon l'hygiène buccale

	Les cas			
	Hygiène buccale suffisante	**Hygiène buccale insuffisante**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	22 (40, 00%)	01 (05,55%)		
CT	27 (49,09%)	12 (66,66%)		
TT	06 (10,90%)	05 (27,77%)	0 ,015	0,32 [0,08-1,16]
Total	55	18		
Génotypes groupés				
CC	22 (40,00%)	01 (05,55%)		1[a]
CT+TT	33 (60,00%)	17 (94,44 %)	0,0005	0,12 [0,02-0,73]
Total	55	18		
Allèles				
C	71 (64,54%)	14 (38,88%)		1[a]
T	39 (35,45%)	22 (61,11%)	0,006	0,35 [0,16-0,76]
Total	110	36		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence.

I.5.10. Impact du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) sur la survenue de la parodontite selon le tabagisme

L'analyse de la distribution génotypique et allélique de ce polymorphisme sur la survenue des parodontites selon l'habitude tabagique dans le groupe des patients, n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les fumeurs et les non-fumeurs avec des valeurs de p>0,05 et ceci même après correction du test de *ficher* **(Tableau XXV)**.

Tableau XXV: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) chez les cas selon le statut fumeurs ou non-fumeurs

	Les cas			
	Fumeurs	**Non-fumeurs**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	02 (40,00%)	53 (36,30%)		
CT	03 (60, 00%)	68 (46,57%)		
TT	00 (00,00%)	25 (17,12%)	0 ,5	1,4 [0,05-37,03]
Total	05	146		
Génotypes groupés				
CC	02 (40,00%)	53 (36,30%)		1[a]
CT+TT	03 (60,00%)	93 (63,69 %)	0,8	0,8 [0,15-4,20]
Total	05	146		
Allèles				
C	07 (64,54%)	174 (59,58%)		1[a]
T	03 (35,45%)	118 (40,41%)	0,5	0,6 [0,18-2,49]
Total	10	292		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence.

I.6. Recherche des associations entre le polymorphisme C+ 3954T du gène *IL-1B* (rs1143634) et la survenue des parodontites

Tous les échantillons d'ADN ont été analysés afin de rechercher une éventuelle association du polymorphisme C+3954T du gène *IL-1B* (rs1143634) avec la survenue des différentes formes de parodontite. Les patients ont été stratifiés en premier, en fonction de la forme de la maladie agressive ou chroniques, et chaque forme a été stratifiée dans un second temps, en sous-groupe selon la localisation de l'inflammation et l'étendue de la maladie: parodontite localisée ou généralisée. La population des témoins était en équilibre de Hardy-Weinberg ($\chi 2$= 0,3, p=0,5).

I.6.1. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les cas et les témoins

Concernant le second polymorphisme étudié C+3954T du gène *IL-1B*, la distribution des fréquences génotypiques de ce polymorphisme chez les cas était : 50,99% CC, 33,77% CT et 15,23% TT. Chez les témoins ces fréquences étaient de 41,40%, 47,65% et 10,93% respectivement. La distribution des fréquences des génotypes entre les cas et les témoins était significative statistiquement (p = 0,03 ; OR=0,57[0,34-0,95]). Cependant l'analyse des distributions des fréquences alléliques n'a révélée aucune différence statistiquement significative entre ces deux groupes d'individus **(Tableau XXVI)**.

Tableau XXVI : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients et les témoins

	Cas	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	77 (50,99%)	53 (41,40%)		
CT	51 (33,77%)	61 (47,65%)	0,03	0,57[0,34-0,95]
TT	23 (15,23%)	14 (10,93%)		
Total	151	128		
Génotypes groupés				
CC	77 (50,99%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	74 (49,00%)	75 (58,59 %)	0,10	0,68 [0,42-1,09]
Total	151	128		
Allèles				
C	205 (67,88%)	167 (65,23%)		1[a]
T	97 (32,11 %)	89 (34,76%)	0,5	0,88 [0,62-1,26]
Total	302	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence.

I.6.2. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme (C+ 3954T) *IL-1B* chez les patients souffrants de la parodontite agressive (PA) et les témoins

L'analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme C+3954T chez les patients souffrants de la forme agressive de parodontite et les témoins, fait apparaitre une différence de distributions des fréquences génotypiques statistiquement significatives (p=0,02 ; OR= 2,92 [1,33-6,42]). De plus une différence de distribution des fréquences alléliques a également été constatée (p=0,01 ; OR =1,69 [1,09-2,63]) **(Tableau XXVII)**.

Tableau XXVII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients PA et les témoins

	Cas (PA)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	19 (37,58 %)	53 (41,40%)		
CT	25 (45,39 %)	61 (47,65%)		
TT	16 (17,02 %)	14 (10,93%)	0,02	2,92 [1,33-6,42]
Total	60	128		
Génotypes groupés				
CC	19 (31,66 %)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	41 (68,33%)	75 (58,59 %)	0,2	1,50 [0,79-2,86]
Total	60	128		
Allèles				
C	63 (52,50 %)	167 (65 ,23%)		1[a]
T	57 (47,50 %)	89 (34,76%)	0,01	1,69 [1,09-2,63]
Total	120	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PA : parodontite agressive.

I.6.3. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite agressive généralisée (PAG) et les témoins

L'analyse de la distribution des fréquences génotypique des différentes entités pathologiques de la parodontite n'a révélée aucune association statistiquement significative entre les cas avec PAG et les contrôles. Il en va de même consternant la distribution des fréquences alléliques **(Tableau XXVIII).**

Tableau XXVIII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients PAG et les témoins

	Cas (PAG)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	15 (36,58%)	53 (41,40%)		
CT	19 (46,34%)	61 (47,65%)		
TT	07 (17,07%)	14 (10,93%)	0,5	1,71 [0,65-4,48]
Total	41	128		
Génotypes groupés				
CC	15 (36,58%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	26 (63,41%)	75 (58,59 %)	0,5	1,21 [0,59-2,48]
Total	41	128		
Allèles				
C	49 (59,75%)	167 (65,23%)		1[a]
T	33 (40,24%)	89 (34,76%)	0,3	1,26 [0,76-2,10]
Total	82	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PAG : parodontite agressive généralisée.

I.6.4. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients souffrants de la parodontite agressive localisée (PAL) et les témoins

En ce qui concerne les patients présentant la forme agressive localisée de parodontite, une association statistiquement significative a été révélée pour la distribution des fréquences génotypiques (p =0,001 ; OR= 0,23 [0,05-0,79]). De même pour la distribution des fréquences alléliques la différence est statistiquement significative (p= 0,002 ; OR= 0,22 [0,05-0,65]) **(Tableau XXIX)**.

Tableau XXIX : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients PAL et les témoins

	Cas (PAL)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	15 (78,94%)	53 (41,40%)		
CT	04 (21,05%)	61 (47,65%)	0,01	0,23 [0,05-0,79]
TT	00 (00,00%)	14 (10,93%)		
Total	19	128		
Génotypes groupés				
CC	15 (78,94%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	04 (21,05%)	75 (58,59 %)	0,002	0,18 [0,04-0,64]
Total	19	128		
Allèles				
C	34 (89,47%)	167 (65,23%)		1[a]
T	04 (10,52%)	89 (34,76%)	0,002	0,22 [0,05-0,65]
Total	38	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PAL : parodontite agressive localisée.

I.6.5. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique (PC) et les témoins

L'analyse de la distribution des fréquences génotypiques entre le groupe de patients présentant la forme chronique de la parodontite comparé aux contrôles a montré une différence statistiquement significative (p= 0,02 ; OR= 0,51 [0,28-0,93]). En revanche, nous n'avons pas retrouvé cette signification statistique dans la distribution des fréquences alléliques (p>0,05) **(Tableau XXX).**

Tableau XXX : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients PC et les témoins

	Cas (PC)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	47 (51,64%)	53 (41,40%)		
CT	28 (30,76%)	61 (47,65%)	0,02	0,51 [0,28-0,93]
TT	16 (17,58%)	14 (10,93%)		
Total	91	128		
Génotypes groupés				
CC	47 (51,64%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	44 (48,35%)	75 (58,59 %)	0,6	0,66 [0,38-1,13]
Total	91	128		
Allèles				
C	122 (67,77%)	167 (65,23%)		1[a]
T	60 (33,33%)	89 (34,76%)	0,6	0,92 [0,61-1,38]
Total	182	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PC : parodontite chronique.

I.6.6. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique généralisée (PCG) et les témoins

La comparaison des fréquences alléliques et génotypiques entre le groupe des patients qui présentaient la forme chronique généralisée de parodontite et celui des témoins, montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative dans la distribution des fréquences alléliques et génotypiques entre ces deux groupes d'individus (p>0,05) **(Tableau XXXI)**.

Tableau XXXI : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients PCG et les témoins

	Cas (PCG)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	36 (52,17%)	53 (41,40%)		
CT	23 (33,33%)	61 (47,65%)		
TT	10 (14,49%)	14 (10,93%)	0,15	1,39 [0,59-3,27]
Total	69	128		
Génotypes groupés				
CC	36 (52,17%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	33 (47,82%)	75 (58,59 %)	0,14	0,65 [0,36-1,16]
Total	69	128		
Allèles				
C	95 (68,84%)	167 (65,23%)		1[a]
T	43 (31,15%)	89 (34,76%)	0,4	0,85 [0,54-1,32]
Total	138	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PCG : parodontite chronique généralisée.

I.6.7. Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients souffrants de la parodontite chronique localisée (PCL) et les témoins

L'analyse de la distribution des fréquences génotypiques a montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes patients et témoins (p= 0,03 ; OR= 3,11 [1,07-8,97]). Toutefois, l'analyse de la distribution des fréquences alléliques n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre ces deux groupes **(Tableau XXXII).**

Tableau XXXII : Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients PCL et les témoins

	Cas (PCL)	**Témoins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	11 (50,00%)	53 (41,40%)		
CT	05 (22,72%)	61 (47,65%)	0,03	3,11 [1,07-8,97]
TT	06 (27,27%)	14 (10,93%)		
Total	22	128		
Génotypes groupés				
CC	11 (50,00%)	53 (41,40 %)		1[a]
CT+TT	11 (50,00%)	75 (58,59 %)	0,45	0,70 [0,29-1,72]
Total	22	128		
Allèles				
C	27 (61,36%)	167 (65,23%)		1[a]
T	17 (38,63%)	89 (34,76%)	0,61	1,19 [0,62-2,28]
Total	44	256		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence, PCL: parodontite chronique localisée.

I.6.8. Impact du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) sur la survenue de la parodontite selon la consanguinité

Le groupe de patients a été stratifié en familles consanguines et non consanguines dans le but de rechercher l'impact de la consanguinité sur la susceptibilité de ces patients à développer une quelconque forme de parodontite. A cause du manque d'informations révélées sur les fiches des patients, l'analyse statistique a été effectuée sur 68 familles ; celle-ci n'a révélée aucune différence statistiquement significative entre les familles consanguines et non consanguines en utilisant la correction du test de *ficher* **(Tableau XXXIII)**.

Tableau XXXIII: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les familles consanguines et non consanguines

	Les cas			
	Consanguins	**Non consanguins**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	08 (47,05%)	27 (52,94%)		
CT	07 (41,17%)	17 (33,33%)		
TT	02 (11,76%)	07 (13,72%)	0,8	0,95 [0,20-4,48]
Total	17	51		
Génotypes groupés				
CC	08 (47,05%)	27 (52,94%)		1[a]
CT+TT	09 (52,94 %)	24 (47, 05 %)	0,6	1,25 [0,42-3,67]
Total	17	51		
Allèles				
C	23 (67,64%)	71 (69,60%)		1[a]
T	11 (32,35%)	31 (30,39%)	0,8	1,11 [0,48-2,52]
Total	34	102		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence.

I.6.9. Impact du polymorphisme IL-1B (*C+ 3954T*) sur la survenue de la parodontite selon l'hygiène buccale

Nous avons analysé l'effet de l'hygiène buccale sur le risque de survenue des parodontites chez les patients après avoir stratifié ces derniers en deux groupes de cas : les premiers respectant une hygiène buccale parfaite et les seconds aucune hygiène. La distribution des fréquences alléliques a montré une différence statistiquement significative (*p*= 0,03 ; OR= 0,44 [0,20-0,94]) entre ces deux catégories de patients **(Tableau XXXIV)**.

Tableau XXXIV: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients selon l'hygiène buccale

	Les cas			
	Hygiène buccale	**Hygiène buccale Insuffisante**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	31 (56 ,36%)	05 (27,77%)		
CT	17 (30,90%)	09 (50,00%)		
TT	07 (12,72%)	04 (22,22%)	0,1	0,49 [0,13-1,84]
Total	55	18		
Génotypes groupés				
CC	31 (56,36%)	05 (27 ,77%)		1[a]
CT+TT	24 (43,6 3%)	13 (72,22 %)	0,03	0,31 [0,10-0,97]
Total	55	18		
Allèles				
C	79 (71,81%)	19 (52,77%)		1[a]
T	31 (28,18%)	17 (47,22%)	0,03	0,44 [0,20-0,94]
Total	110	36		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence.

I.6.10. Impact du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) sur le risque de la survenue de la parodontite selon le tabagisme

L'analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients selon leur statut de fumeur ou non-fumeurs après correction du test de *ficher*, n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes **(Tableau XXXV)**.

Tableau XXXV: Analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme *IL-1B* (C+ 3954T) chez les patients selon le statut fumeurs ou non-fumeurs

	Les cas			
	Fumeurs	**Non-fumeurs**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
	n (%)	**n (%)**		
Génotypes				
CC	03 (60,00%)	74 (50,68%)		
CT	02 (40,00%)	49 (33,56%)		
TT	00 (00,00%)	23 (15,75%)	0,6	1,34 [0,05-34,19]
Total	05	146		
Génotypes groupés				
CC	03 (60,00%)	74 (50,68%)		1^a
CT+TT	02 (40,00%)	72 (49,31 %)	0,6	0,73 [0,14-3,84]
Total	05	146		
Allèles				
C	08 (64,54%)	197 (67,46%)		1^a
T	02 (35,45%)	95 (32,53%)	0,4	0,6 0[0,14-2,54]
Total	10	292		

n:nombre, %: fréquence, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique, a: génotype ou allèle de référence.

I.7. Les génotypes composites des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+ 3954T) et risque de survenue des parodontites

Afin d'évaluer l'effet des génotypes composites constitués des polymorphismes sous cités sur le risque de la survenue des parodontites, toute les combinaisons des génotypes ont été réalisées.

Les analyses statistiques de nos données ont révélé que la combinaison génotypique la plus fréquente chez les cas était l'homozygotie pour l'allèle 2 (T) de l'*IL-1A* et l'allèle 1 (C) de l'*IL-1B*, (2-2/1-1) avec une fréquence de 33,11%. Une fréquence presque similaire a été évaluée à 32,81 % chez les témoins.

La fréquence du génotype composite positif (au moins un allèle 2 présent à chaque locus) était de 35,09 % chez les cas contre 46,09 % chez les témoins. Ces fréquences relèvent une absence de différence de distribution statistiquement significative entre ces deux groupes (p= 0,06). Cela est dû vraisemblablement à un excès d'hétérozygotie pour les deux loci, avec des fréquences de (25,15%) et (34,37 %) chez les cas et les témoins respectivement. De même, la faible fréquence du génotype composite positif dans la population étudié, était à la base de l'absence de différence statistique entre les deux groupes cas et témoins **(Tableau XXXVI).**

Tableau XXXVI : Répartition des génotypes composites du *IL-1A* (C-889T) / *IL-1B* (C+3954T)

	Cas		**Témoins**		
IL-1A /IL-1B	**n=151**	**%**	**n=128**	**%**	**Valeur *p***
1-1/1-1	4	02,64	1	0,78	
1-1/2-2	13	08,60	9	07,03	
2-2/1-1	50	33,11	42	32,81	
1-2/1-1	23	15,23	10	07,81	
1-1/1-2	8	05,29	7	05,46	
Génotype négatif	98	64,90	69	53,90	
1-2/2-2	10	06,62	4	03,12	
2-2/1-2	4	02,64	10	07,81	
1-2/1-2	38	25,15	44	34,37	
2-2/2-2	1	00,66	1	00,78	
Génotype composite positif	53	35,09	59	46,09	***0,06***

1: allele majeur ; 2: allele mineur, n:nombre, %: fréquence, p: signification statistique.

I.8. Etude de l'impact des haplotypes des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) sur le risque de survenue des parodontites

Nous avons réalisé une analyse de distribution des haplotypes constitués des allèles des deux gènes étudiés afin de déterminer les haplotypes associés à un risque de survenue de parodontite. En effet les gènes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+ 3954T) sont en déséquilibre de liaison et constituent un cluster de gènes sur le même chromosome. Nos résultats ne montrent aucune distribution statistiquement significative des fréquences des haplotypes (p>0,05) **(Tableaux XXXVII)**.

Tableau XXXVII : Analyse haplotypique des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) / *IL-1B* (C+3954T)

	Cas (n=151)	**Témoins (n=128)**	**Valeur *p***	**OR (IC 95%)**
Haplotypes				
Haplotype **TC**	21	10	0,10	1,9 [0,80-4,21]
Haplotype **TT**	40	36	0,95	1,08 [0,60-1,84]
Haplotype **CC**	82	73	0,64	1,11 [0,69-1,79]
Haplotype **CT**	8	9	0,54	1,35 [0,50-3,61]

n:nombre, OR: odds ratio, IC: Intervalle de confiance, p: signification statistique.

II. Discussion

Les parodontites sont des affections du parodonte. Elles résultent d'une exacerbation d'un processus inflammatoire face aux agents microbiens. Cette réponse exagérée est modulée par un certain nombre de facteurs génétiques.

Tout d'abord, l'analyse des arbres généalogiques dans notre étude montre que les deux modes de transmission, autosomique récessive (32 familles) et autosomique dominant (68 familles), peuvent être possibles pour la ségrégation des parodontites agressives et chroniques (PA et PC).

À partir des familles PA, la part de la probabilité non biaisée pour que le caractère soit à transmission autosomique récessive est de 17%. Cette valeur est inférieure au seuil acceptable de 25%, ce qui exclut l'hypothèse de la transmission mendélienne autosomique récessive. Concernant les familles PC, la part de la probabilité non biaisée pour que le caractère soit à transmission autosomique récessive est de 32%. Cette valeur est supérieure au seuil de 25% pour pouvoir accepter l'hypothèse du mode de transmission mendélien autosomique récessive. En outre, dans la littérature plusieurs études ont émis l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive (Saxen & Nevanlinna, 1984 ; Beaty et al, 1987).

D'autre part, nous avons émis l'hypothèse d'une transmission autosomique dominante sur 68 familles (PA, PC). Plusieurs études ont rapporté une transmission autosomique dominante des formes agressives de parodontite dans les populations Caucasiennes et Afro-Américains, avec une pénétrance de 73% et 70%, respectivement (Boughman et al, 1992; Marazita et al, 1994).

Dans notre étude, étant donné que l'hypothèse de la transmission mendélienne récessive est exclue et que l'hypothèse de la transmission autosomique dominante ne peut pas être proposée chez toutes les familles, ceci nous permet d'émettre l'hypothèse que les parodontites PA et PC se transmettent avec un mode complexe.

Pour confirmer l'hypothèse du mode de transmission complexe nous avons estimé l'héritabilité de la variable sous-jacente. Ainsi, elle a été évaluée à 46% pour la PA et à 84% pour la PC. Ceci nous indique que le facteur génétique joue un rôle considérable dans l'étiologie des parodontites. Ce résultat est en accord avec l'étude précédente sur la même population, qui a estimé l'héritabilité de la variable sous-jacente à 57% chez la population Algérienne pour la PA (Saidi-Ouahrani & Bouziane, 2006). Ces valeurs indiquent que l'expression de la PA ou la PC dépend d'une part non négligeable du facteur génétique. En

effet, l'étude sur les jumeaux ont montré que l'héritabilité est près de la moitié 50% pour la forme agressive est attribuée à la variance génétique (Michalowicz et al, 2000).

Au niveau parodontal la réaction immunitaire inflammatoire déclenchée par la stimulation des agents parodontopathogène aboutit le plus souvent à l'élimination de ces agents dès l'arrêt de la réaction inflammatoire aiguë. Cependant, dans certaines circonstances et pour certains sujets seulement, la réaction inflammatoire aiguë se transforme en réaction inflammatoire chronique non résolutive entraînant la destruction des tissus parodontaux qui précède la chute des dents.

Il a été suggéré que les polymorphismes de certaines cytokines ont une influence directe sur les maladies inflammatoires. Parmi celles-ci, les polymorphismes des gènes de l'*IL-1* ont été impliqués dans la pathogenèse des maladies parodontales. Cela serait dû à un bon nombre de caractéristiques pro-inflammatoires de ces cytokines (Gemmell et al, 1997). IL-1α est la forme membranaire alors que l'IL-1β est la forme sécrétée; les deux cytokines montrent des niveaux de concentrations élevés dans le liquide gingival sulculaire chez les patients souffrant de parodontite (Gore et al, 1998; Stashenko et al, 1991).

Dans la présente étude, nous avons analysé les différents paramètres cliniques, environnementales ainsi que la distribution des fréquences alléliques, génotypiques et haplotypiques des polymorphismes du cluster de gènes de l'*IL-1* plus spécifiquement l'*IL-1A* (C-889T) et l'*IL-1B* (C+3954T) chez des sujets présentant une PA sous ses deux formes généralisée et localisée et chez des individus présentant une PC sous ses deux formes généralisée et localisée ; comparés à des sujets contrôles sains sans parodontite au sein de la population Algérienne.

Concernant le paramètre de l'âge des patients, celui-ci est en conformité avec les critères de la plus récente classification de maladie parodontales selon l'académie américaine de parodontologie (Armitage, 1999). Celle-ci indique que la PA touche habituellement les personnes de moins de 30 ans. Cependant les patients peuvent être plus âgés, en effet, nous avons constaté l'existence de 14 patients sur 60, d'âge supérieur de 30 ans, avec un maximum de 58 ans. Quant à la forme chronique, celle-ci survient surtout chez les adultes, mais elle peut être rencontrée chez des sujets jeunes. Dans cette étude, nous avons rapporté 26 patients sur 91 présentant la PC, dont l'âge est moins de 30 ans, et le plus jeune d'entre eux était âgé de 18ans.

Comme plusieurs études, nous avons constaté, que les différentes formes de parodontites sont plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (Guzeldemir et al, 2008; Seidler et al, 1950). Toutefois, plusieurs autres travaux ont noté différentes distributions selon le sexe (Loe & Brown, 1991; Saxby, 1987) . Le fait qu'il existe une majorité de femmes atteintes peut être attribuable en partie à l'échange hormonal durant le cycle menstruel ou à la grossesse qui pourraient aggraver l'évolution clinique de cette maladie (Guzeldemir et al, 2008). Par ailleurs, nous avons constaté dans notre analyse que la prédominance de cette pathologie chez les femmes dans la population Algérienne pourrait être imputable à la plus grande importance qu'accordent les femmes à leur apparence physique et donc à leur santé dentaire par rapport aux hommes.

D'autre part, l'étude de l'impact du facteur "tabac" sur la survenue des parodontites, semble être insignifiant dans le groupe des cas présentant la forme agressive et est négligeable dans les autres groupes étudiés. Ce résultat reste à confirmer car les déclarations sur le tabagisme des cas féminins peuvent être incertaines. En effet le contexte socioculturel ne nous permet pas d'attester cette donnée.

Dans cette étude la stratification des résultats en fonction de l'hygiène buccale n'a révélé aucune association. Cela est dû d'une part au manque de l'information sur ce facteur dans les dossiers cliniques des patients.

L'étude moléculaire a concerné la recherche des associations entre les polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+ 3954T) avec les parodontites. D'après l'analyse de la distribution allélique du polymorphisme *IL-1A* (C-889T) dans la population témoin, l'allèle mineur est l'allèle "T " et son MAF « minor allele frequecy » est égale à environ (0, 36). Selon les données du projet «1000 génomes» et le projet « HapMap » cette fréquence est similaire à celle retrouvée chez la population du Kenya (0, 34), chez les populations d'origine Africaine au Sud-ouest Américain (0, 34), populations Sud-asiatiques (0, 31) et la population Indienne du Texas (0, 30). En revanche, elle s'éloigne de celle retrouvée chez la population de l'Asie de l'Est (0,07) dont la population Japonaise (0,1) et Chinoise (0,06) (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/; http://www.1000genomes.org).

La distribution allélique du polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) dans la population témoin nous a révélé que l'allèle "T " est l'allèle mineur, son MAF est de environ (0,35). La fréquence de l'allèle mineur de ce polymorphisme est particulièrement proche de celle des

populations Européennes (0,25), particulièrement la population Italienne (0,25). Cette fréquence est plus élevée que celle décrite chez la population Chinoise (0,01). (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/; http://www.1000genomes.org).

Les résultats concernant l'analyse de l'association entre le polymorphisme de l'*IL-1A* (C-889T) et la parodontite sont en accord avec les études de Lopez et al, et Korman et al, dans lesquelles l'allèle mineur "T " de l'*IL-1A* est plus fréquent chez les patients que chez les contrôles (Kornman et al, 1997a; Lopez et al, 2005). Comme nos résultats le démontrent, de nombreux auteurs ont constaté un risque plus élevé de l'atteinte par une parodontite sévère chez les sujets porteurs de l'allèle " T " de l'*IL-1A*(C-889T) (Kornman et al, 1997a; Laine et al, 2001).

Le rôle de l'IL-1 dans la pathogenèse de la parodontite est important, plusieurs études ont révélé une augmentation de la production d'IL-1α par les monocytes circulants chez les patients atteints de parodontite. Il a été signalé que l'allèle " T " de l'*IL-1A* est associé à une augmentation de presque 4 fois du niveau d'expression de la cytokine IL-1α (Shirodaria et al, 2000). En effet, Kiani et al, ont révélé chez des patients Iraniens à un stade avancé de la parodontite une forte production de l'IL-1 par les cellules polynucléaire neutrophile du sang périphérique (Kiani et al, 2009). Tandis qu'aucune association n'a été retrouvée entre l'allèle " T " de l'*IL-1A* et la parodontite dans d'autres études menées sur les Caucasiens (Hodge et al, 2001; Scapoli et al, 2010) et les populations Japonaises (Tai et al, 2002).

Dans la présente étude, aucune association du polymorphisme du gène *IL*-1*A* n'a été détectée pour la forme chronique de la parodontite, telle que les résultats rapportés dans la population Chinoise (Zhong et al, 2002), et la population Jordanienne (Karasneh et al, 2011). En revanche, dans d'autres études effectuées sur la population Caucasienne cette association a été retrouvée (Kornman et al, 1997a). Il devrait être possible d'expliquer cette variation de résultats par la spécificité ethnique de chaque population et la variation inter-individuelle dans la production de cytokines pro-inflammatoire ; de nouvelles études devraient pouvoir confirmer ou réfuter ces résultats.

Via la résorption osseuse et ses propriétés pro-inflammatoires, l'IL-1β a été considérée comme ayant un grand effet dans la pathogenèse de la maladie parodontale. Par conséquence, une plus grande importance lui a été accordée. L'IL-1β a été retrouvé à des concentrations importantes dans la maladie parodontale. Ceci est démontré par une étude qui a signalé l'augmentation de sa concentration dans le fluide et les tissus gingivaux de patients souffrant

de parodontite (Offenbacher, 1996). Toutefois, compte tenu de la complexité étiologique des parodontites, le rôle de l'IL-1β n'est pas encore tout à fait clair.

Nos résultats révèlent une association positive entre la PA et l'allèle " T "du polymorphisme de l'*IL-1B* (C+3954T). Ce résultat est en accord avec les études entreprises sur la population Chiliennes et Italienne (Quappe et al, 2004; Scapoli et al, 2005). En outre, Diehl et al, ont identifié l'implication du polymorphisme de l'*IL-1B* dans la parodontite chez la population Afro-Américaine et la population Caucasienne respectivement (Diehl et al, 1999). En effet, le génotype " TT " de l'*IL-1B* (C+3954T) a été associé à une augmentation de la production de l'IL-1β. Pociot et al, ont constaté que les monocytes de patients porteurs de l'allèle " T " du polymorphisme de l'*IL-1B* (C+3954T) produisent une plus grande quantité d'IL-1β que chez les patients sans cet allèle (Pociot et al, 1992). Ainsi, l'allèle " T " semble être relié à la sévérité de la maladie parodontale (Papapanou et al, 2001). D'autre part, Gore et al ont constaté que les neutrophiles des patients avec la parodontite avancée et porteurs de l'allèle T du polymorphisme *IL-1B* (C +3954T) produisent des niveaux augmentés de l'IL-1β comparativement aux patients sans cet allèle, mais les différences n'étaient pas significatives (Gore et al, 1998). Contrairement à d'autres études, Galbraith et al, n'ont trouvé aucune corrélation entre le gène *IL-1B* et le niveau de production de cette cytokine dans la population Américaine (Galbraith et al, 1999). De plus l'étude Finlandaise de Santtila et al, a montré une association entre l'allèle T avec une diminution de la sécrétion de l'IL-1β (Santtila et al, 1998). A partir de cette revue bibliographique l'éventualité d'une association entre le polymorphisme de l'*IL-1B* et les niveaux de la cytokine IL-1β n'est pas définitivement démontrée.

Dans la présente étude, le résultat montrent un effet protecteur statistiquement significatif de l'allèle rare " T " (OR= 0, 22) avec les patients souffrants de parodontite agressive localisée (PAL). Cependant, l'étude de Pociot et al, ont montré que l'allèle " T " est un polymorphisme rare du gène *IL-1B* et il a été suggéré que cet allèle est responsable d'une augmentation de la production de l'IL-1β chez les patients PAL (Pociot et al, 1992). On peut suggérer que le faible effectif du groupe de patients dans cette étude (19 cas) peut influencer le résultat, en effet la fréquence de l'allèle T est de 00% chez les cas.

D'autre part, les patients PAL de cette étude ont une fréquence plus élevée de l'allèle majeur " C " de l'*IL-1B* (C+3954T). L'homozygotie pour cet allèle est le génotype le plus fréquent dans notre échantillon. Ce résultat concorde avec les constatations de l'étude sur la

population Chilienne (Lopez et al, 2005). Walker et al, ont conclu que l'allèle " C " de l'*IL-1B* est représenté chez tous les patients PAL d'origine Afro-Américaine (Walker et al, 2000).

D'autre résultats observés chez les patients PAL turcs concluent que la susceptibilité à la survenue de la PAL est augmentée en présence d'une homozygotie de l'allèle " C " de l'*IL-1B* (C+3954T) (Guzeldemir et al, 2008). Gonzales et al, ont comparé les génotypes de *IL-1A(C +4845T)* et de l'*IL-1B* (C+ 3954T) des patients atteints de PA dans deux populations (Caucasiens Européens et population d'Amérique centrale et hispanique) au sein des quelles, l'allèle " C " était l'allèle le plus fréquent, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (Gonzales et al, 2003). Paradoxalement, une étude sur la population Américaine n'a révélé aucune association entre PAL et l'allèle " C " du polymorphisme *IL-1B* (Diehl et al, 1999).

Ces résultats contradictoires peuvent suggérer la présence de plusieurs profils génétiques pour différentes formes de la parodontite dans chaque population distincte. Cette différence est sans doute due à la variation inter-individuelle dans la production de cytokines. Un échantillon d'une grande taille et une étude plus approfondie à ce sujet devrait pouvoir clarifier ces hypothèses puisque la stratification de la population étudiée en sous-groupes de petite taille affecte la puissance statistique de l'étude.

Notre étude a montré qu'il n'existait aucune association entre le polymorphisme *IL-1B* (C+3954T) et la parodontite agressive généralisée et cette constatation concorde avec les résultats rapportés sur les populations Caucasienne européenne et Japonaise (Hodge et al, 2001; Tai et al, 2002).

D'autre part, notre étude nous a révélé une différence statistiquement significative dans la distribution des fréquences génotypique de l'*IL-1B* (C+3954T) entre les patients avec PC et les contrôles sains. Cependant, la distribution des fréquences alléliques n'a pas été statistiquement significative ceci peut être liée à un excès d'hétérozygotes. Par opposition à d'autres études qui ont déjà signalé que ce polymorphisme étant associé à la gravité de la PC (Kowalski et al, 2006), dans les populations Caucasienne et la population Brésilienne (Kornman et al, 1997a; Moreira et al, 2005).

Dans notre population la distribution statistique n'a pas montré une différence statistiquement significative pour le génotype composite. En effet, 35, 09% des patients avec la parodontite ont été identifiés comme porteurs du génotype positif par rapport à 46, 09 % de patients porteurs du génotype négatif. Cependant, ce résultat n'a pas atteint la signification statistique requise pour établir une association certaine entre les deux. Une augmentation de la taille de notre échantillon serait souhaitable pour confirmer nos conclusions.

Depuis l'étude de Korman et al, la première étude moléculaire qui a mis en évidence le terme du génotype composite des polymorphismes de l'*IL-1* dans la maladie parodontale. Ce dernier a montré une association entre les polymorphismes de l'*IL-1* et la parodontite chez les adultes en 1997 (Kornman et al, 1997a). Plusieurs autres études ont rapporté une confirmation de cette hypothèse (McDevitt et al, 2000; Papapanou et al, 2001). En revanche, d'autres études ont infirmé cette association (Rogers et al, 2002; Sakellari et al, 2003).

Il a été signalé que l'association entre le génotype composite positif (2-2) et la parodontite est basée sur l'hypothèse que ces polymorphismes peuvent moduler la sécrétion de l'IL-1. Cette relation n'a pas été complètement démontrée. En effet, aucune différence significative n'a été retrouvée dans la production de l'IL-1β par les monocytes obtenus à partir de génotypes composite positifs et de génotypes négatifs des patients (Mark et al, 2000). Egalement, Engebretson et al, ont trouvé des taux élevés d'IL-1β dans le liquide gingival dans les sites peu profonds chez les patients porteurs du génotype positif, mais aucune différence statistique n'a été retrouvée pour les poches profondes (Engebretson et al, 1999).

Les différents résultats et l'absence de corrélation entre le génotype composite et la parodontite peut être imputable à taille de l'échantillon. Ce qui influence la puissance statistique et présente une limite pour cette étude.

La comparaison de nos résultats avec d'autres études et la divergence des conclusions dans les différentes populations est probablement la conséquence de la variation de la fréquence des allèles de ces polymorphismes entre différentes populations ethniques. Il est possible qu'il existe également des interactions entre ces polymorphismes et d'autres variantes étiologiques comme les facteurs environnementaux et socio-culturels, ce qui différerait à travers les différentes populations. En somme, les résultats que nous avons obtenus ne sont que des constats préliminaires concernant la population Algérienne. D'autres études devraient approfondir les effets des polymorphismes étudiés, afin de mieux comprendre les mécanismes étiologiques des parodontites dans la population Algérienne.

Conclusion et perspective

Conclusion

Les développements récents en parodontologie ont été le résultat de la convergence de la recherche scientifique clinique et fondamentale, ce qui a mené une avancée considérable dans le domaine de la compréhension de l'étiopathogenèse des maladies parodontales. Ainsi, il est maintenant reconnu que 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, les parodontites peuvent apparaître quand la composition du biofilm et les activités immunitaires sont perturbées chez des individus génétiquement prédisposés. Ces connaissances ont permis d'identifier de nouvelles stratégies de diagnostic et de traitement de ces maladies.

Cette présente étude rejoint diverse autres études qui s'est intéressées aux approches génétiques et biologies moléculaires. L'objectif étant de révéler la composante génétique et d'explorer des polymorphismes de gènes qui peuvent intervenir dans le risque de la susceptibilité génétique et la survenue des différents types de parodontites. Toutefois, les résultats de ces études menées sur des populations d'origines ethniques différentes divergent très souvent.

Dans cette étude, la première partie était consacrée à une analyse d'arbres généalogiques et une étude quantitative ; le mode de transmission ainsi que l'héritabilité des parodontites, chroniques et agressives, dans la population Algérienne ont été évalués. Les facteurs environnementaux ont permis de réaliser des stratifications des résultats en fonction du mode de l'exposition aux facteurs favorisant la survenue de la maladie.

La seconde partie consistait à analyser la susceptibilité génétique de la survenue des parodontites en explorant l'implication des polymorphismes *IL-1A* (C-889T) (rs1800587) et *IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) et du génotype composite du cluster de gènes *IL-1*. Ceci représente la première étude de ce type réalisée sur la population Algérienne où les fréquences génotypiques, alléliques et haplotypiques ont été établies sur deux formes cliniques de la parodontite.

Les résultats obtenus rapportent un déterminisme génétique complexe des parodontites incluant une part importante de la composante génétique représentant par des valeurs d'héritabilité de 46% pour la parodontite agressive et à 84% pour la parodontite chronique. De plus, une association des polymorphismes *IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) et *IL-1A*

(C-889T) (rs1800587) a été trouvée avec la forme agressive de la parodontite dans la population Algérienne, en excluant l'implication du facteur environnemental comme le tabac.

Cette étude, vient de s'ajouter à plusieurs études visant le même objectif. En revanche celle-ci représente la première étude moléculaire Maghrébine ayant caractérisé la population Algérienne et la positionner sur le plan génétique par rapport à d'autres populations d'origines ethniques différentes. Elle constitue également une contribution à la compréhension des mécanismes à l'origine des différents types cliniques de la parodontite. Ceci permettrait aux cliniciens un meilleur suivi et une prise en charge plus adéquate des patients Algériens et une possible utilisation du test parodontal prédictive PST «periodontal susceptibility test» déjà utilisé sur les populations ayant confirmé l'implication des polymorphismes du cluster de gènes *IL-1*.

Enfin, toutes les données obtenues concernant la distribution allélique des gènes explorés de l'*IL-1* dans la population témoin, pourraient servir pour les recherches futures d'étude d'associations avec d'autres pathologies inflammatoires qui font intervenir ces mêmes gènes.

Il semblerait que l'étiopathogenèse des parodontites implique une part considérable de la composante génétique. Par conséquent, il serait nécessaire d'augmenter la taille de l'échantillon pour aboutir à des résultats plus concluants. De plus, les polymorphismes du cluster *IL-1* contribuent à la susceptibilité à la maladie et semblent être un important facteur de risque dans la population Algérienne. Il serait nécessaire d'explorer d'autres polymorphismes de ces mêmes gènes et d'autres gènes qui sont impliqués dans la résorption osseuse et l'inflammation des tissus (comme ceux qui sont impliqués dans le métabolisme des os et d'autres cytokines pro-inflammatoires). Il serait également intéressant d'étudier l'implication des facteurs environnementaux ce qui permettrait une meilleure évaluation du rôle du facteur de vulnérabilité. Pour une compréhension globale des mécanismes étiologiques des parodontites, une caractérisation complète entre les interactions des facteurs environnementaux et génétiques, serait un élément clé.

Cette présente étude d'analyse quantitative et moléculaire sur les différentes formes cliniques de la parodontite enrichis les connaissances concernant cette pathologie, vue l'absence quasi totale de données épidémiologiques et permet de sensibiliser la population en Algérie à éviter les facteurs déclenchants environnementaux.

Annexes

Annexe 1: Publication

ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY 60 (2015) 1463–1470

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/aob

Association analysis of the *IL-1* gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population

Kawther Nourelhouda Boukortt [a,*], *Nadjia Saidi-Ouahrani* [b], *Boubaker Boukerzaza* [c], *Hadjira Ouhaibi-Djellouli* [a], *Khalida Hachmaoui* [d], *Fatima Zohra Benaissa* [e], *Leila Taleb* [f], *Hayet Drabla-Ouahrani* [c], *Tahria Deba* [g], *Sid Ahmed Ouledhamou* [d], *Nadhera Mehtar* [a], *Abdellah Boudjema* [a]

[a] *Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire, Département de Génétique Moléculaire Appliquée, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran-Mohamed BOUDIAF-USTOMB-, BP 1505 El M'naouer, 31036 Oran, Algeria*

[b] *Département de Biotechnologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université d'Oran, BP 1524, El M'Naouar, 31000 Oran, Algeria*

[c] *Service de parodontologie Département de chirurgie dentaire CHU de Sétif, Oran, Algeria*

[d] *Service de parodontologie Département de chirurgie dentaire EPSP d'Oran, Oran, Algeria*

[e] *Service de parodontologie Département de chirurgie dentaire CHU de Sidi Belabess, Oran, Algeria*

[f] *Service de parodontologie Département de chirurgie dentaire CHU de Tlemcen, Oran, Algeria*

[g] *Faculté de médecine d'Oran, université d'Oran, Oran, Algeria*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 October 2014
Received in revised form
8 March 2015
Accepted 15 June 2015
Available online

Keywords:
Gene
Polymorphism
Interleukin-1
Aggressive periodontitis
Chronic periodontitis
Algerian population

ABSTRACT

Objective: There is strong evidence that genetic as well as environmental factors affect the development of periodontitis. Various studies suggest that genetic polymorphisms of the interleukin-1 (IL-1) genes are associated with an increased risk of developing the pathogenesis. The aim of the present study was to investigate the possible relationship between two polymorphisms of IL-1 gene cluster IL-1B (C + 3954T) (rs1143634) and IL-1A (C − 889T) (rs1800587) SNPs and the aggressive and chronic periodontitis risk in a case control study in Algerian population.
Methods: 279 subjects were recruited and received a periodontal examination: 128 healthy controls and 151 cases. From cases, 91 patients were having a chronic disease whereas 60 subjects with aggressive form. All these subjects were genotyped for IL-1A (C − 889T) and IL-1B (C + 3954T) polymorphisms using TaqMan real time PCR technology. Frequencies of IL-1 alleles, genotypes and the haplotypes were also examined.
Results: Significant differences were found in the carriage rate of both minor alleles of the IL-1A (C − 889T) and IL-1B (C + 3954T) polymorphisms of aggressive periodontitis cases compared with healthy controls (OR [95%CI] = 1.61 [1.03–2.49], $p = 0.03$), (OR [95%CI] = 1.69 [1.09–2.63], $p = 0.01$), respectively. The result did not reach significance with the chronic form.
Conclusion: The studied polymorphisms of the IL-1 genes appear to be associated with susceptibility to aggressive periodontitis (AgP) in the Algerian population.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* *Corresponding author.* Tel.: +213 770 12 57 46.
E-mail address: boukortt.kawther@gmail.com (K.N. Boukortt).

http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.06.018
0003–9969/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

It is well established that genetic and environmental factors affect the severity and lifetime risk of developing periodontal disease. Furthermore, it is recognized that microbial factors cannot be solely responsible for periodontitis. Although the host's responses to bacterial challenge in periodontal tissues vary depending on the individual immune genetic heritage; so the genetic factors explain the clinical variability in periodontitis. The evidence for a genetic susceptibility to periodontitis comes from twins[1,2] and association studies.[3,4] However, the genetic basis has not been clearly defined. Since the attachment loss observed in patients with periodontitis, has been shown to be induced by Gram-negative anaerobic bacteria mediated by inflammatory activation, many studies have suggested that some polymorphisms of candidate genes related to inflammatory response may influence the susceptibility to periodontitis. Furthermore, it has been hypothesized that periodontitis is linked to an increased or unregulated production of inflammatory cytokines. The Interleukin-1 (*IL-1*) cytokine genes are among the candidate genes involved in regulation of the inflammatory immune response and bone resorption.[5] They are among the most frequently studied genes involved in periodontitis predisposition.[6,7,8] *IL-1* is a bone resorption stimulating cytokine implicated in the development of periodontal lesions. It is also considered one of the most active stimulators of osteoclastic activity.[9] Recent studies suggest that the quantitative production of this mediator depends on a specific allelic combination in its gene cluster.[10] The *IL-1* gene cluster is localized on the chromosome 2 and many polymorphisms have been identified in *IL-1A*, *IL-1B*, and *IL-1RN* genes. *IL-1A* and *IL-1B* are in close proximity and encode respectively IL-1a and IL-1b proteins. Furthermore, *IL1B* activates the expression of a large panel of genes encoding key proteins of the inflammatory response,[11] and an exacerbated secretion of IL-1b has very harmful consequences for the organism.[12] *IL-1A* (C − 889T) (rs1800587) and *IL-1B* (C + 3954T) (rs1143634) polymorphisms have been most frequently reported to be associated with the risk of periodontitis in many population based studies. These polymorphisms are located within the regulatory regions of the genes, with a potential functional importance by modulation of the IL-1 protein production,[13] and they have been related with the development and the severity of autoimmune and infectious diseases.[14] According to the latest classification of Armitage,[15] periodontitis manifests itself in two clinical forms in otherwise healthy subjects: chronic periodontitis (CP) and aggressive periodontitis (AgP). The chronic periodontitis trait is the most common, with a prevalence of 10–15%,[16] and the aggressive periodontitis trait has a prevalence of 1.29%.[17] Two previous studies have reported the evidence of genetic predisposition to the aggressive periodontitis in the Algerian population through two approaches: family segregation analysis and quantitative genetics studies.[18,19] Nevertheless, there is no data relating the implication of *IL-1A* (C − 889T) and *IL-1B* (C + 3954T) polymorphisms to periodontitis in this population. In this context, the purpose of the present study is to investigate the association of these polymorphisms of the IL-1 genes with aggressive and chronic periodontitis risk in Algerian population.

2. Material and methods

2.1. Population study

The study's objectives and procedures were approved by the ethics committee at the National Evaluation and Planning Committee of the Algerian university Research. This case-control study included study population of 279 unrelated subjects of Algerian origin (over 16 years old) and consisted of 151 periodontitis cases (60 AgP; 91 CP) and 128 healthy controls. All participants signed a consent form after being informed of the nature of study. The subjects were recruited from four periodontal services of university hospitals: University hospital of Oran, University hospital of Sidi belabess, University hospital of Tlemcen and Setif. The clinical periodontal examination was performed by periodontics specialists. Clinical pocket depth (PD) and clinical attachment level (CAL) were measured at six sites of each tooth, the proximal plaque index (PI) and the gingival index (GI) were determined; the alveolar bone loss proximal cross was evaluated by a panoramic and/or a series of plain radiographs. The measurement was performed by the evaluation of clinical and radiographic parameters to detect the presence of alveolar bone loss, and to confirm the presence or absence of periodontitis in all participants. The subjects were asked to complete a questionnaire of personal information, dental hygiene, familial aggregation and medical history. The sample was divided into three groups: control subjects without a periodontitis, subjects with aggressive periodontitis and subjects with chronic periodontitis.

The inclusion criteria required that all subjects must be in good general health, did not have any manifestation of systemic diseases or medical disorders (diabetes mellitus, immunological disorders, hepatitis, HIV infection, rheumatic diseases, and cardiovascular involvement), pregnancy, genetic disorders, endodontic lesions, gingivitis and necrotizing periodontal diseases. Moreover the subjects who had a recent history of systemic antibiotic or anti-inflammatory treatment within the previous 3 months or any other regular medication were also excluded from this study. Only clear diagnostic cases with chronic or aggressive periodontitis individuals, and the healthy controls that did not have a self/family history of periodontal disease (based on clinical and radiographic examination) were included in this study. Any suspicion in the clinical classification was excluded from the study.

The patients arranged as chronic or aggressive periodontitis were diagnosed according to the criteria of the classification system of the American Academy of Periodontology established in 1999 at the International Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions.[20] Diagnosis of aggressive periodontitis is made on clinical, radiographic and historical findings which show very rapid evolution of osteolysis and rapid clinical attachment loss (proven by radiographs obtained a few years apart. When this was not possible, a young age was used as a sign of rapid progression in patients ≤35 at the time of the initial diagnosis), usually affecting persons under 30 years of age, but patients may be older, and possible familial aggregation of disease. The severity of attachment loss was inconsistent with the amount

of mineralized plaque. The diagnosis of generalized aggressive periodontitis is based on clinical grounds: minimal accumulation of mineralized plaque. They had clinical attachment loss in at least 30% of the teeth, at least three affected teeth other than first molars or incisors with a generalized interproximal probing pocket depth, bone loss in vertical and horizontal affected sites (are detectable in radiography). The diagnosis of localized aggressive periodontitis is based on the following criteria: interproximal attachment loss and interproximal probing pocket depth for permanent teeth, of which at least one was a first molars or incisors only. A positive family history confirm the diagnostic of the aggressive form but patients showing clear clinical signs of aggressive periodontitis even without a reported positive family history were still included. Chronic periodontitis is characterized with the presence of local factors such as plaque and calculus. At least bone destruction of three teeth in different quadrants, had an interproximal profound probing pocket depth or clinical attachment loss detectable in the X-ray. Localized chronic periodontitis was diagnostic when 30% or less of sites affected and generalized chronic periodontitis is described as more than 30% of sites affected. Control subjects without any periodontal disease must have: a probing depth ≤3.5 mm, had no teeth with abnormal attachment or bone loss was present at any site in clinical examination and radiographs. 5 to 10 ml whole blood samples were collected from each participant in EDTA tubes.

2.2. DNA extraction

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes by means of the Stratagen kit (Agilent Technologies, USA). The DNA samples were stored at −20 °C in TE buffer (10 mM tris, 1 Mm EDTA) until required. The concentration and the purity of DNA were estimated by measuring the absorbance at wavelengths 260 nm and 280 nm. DNA integrity was checked and quantified using agarose gel electrophoresis.

2.3. Genotyping

All samples were genotyped on TaqMan real time PCR (Applied Biosystems (ABI), Foster City, CA, USA). The test TaqMan PCR reaction was performed in 20 μl mixture containing 1× of TaqMan Assay, TaqMan Genotyping MasterMix and DNA per well, negative control was included in all plaques (well without DNA). The essay includes two locus-specific PCR primers that flank the SNP of interest (F forward, and R reverse) and two allele-specific oligonucleotide TaqMan fluorescent probes (VIC and FAM). Context Sequence [VIC/FAM] used for IL-1A (C − 889T) (rs1800587) polymorphism gene is GATTTTTACATATGAGCCTTCAATG **[A/G]** TGTTGCCTG GTTACTATTATTAAAG. In each part Context Sequence [VIC/FAM] used for IL-1B (C + 3954T) (rs1143634) polymorphism gene is **CATAAGCCTCGTTATCCCATGTGTC** [G/A] AAGAAGA-TAGGTTCTGAAATGTGGA.

2.4. Statistical analysis

The Hardy–Weinberg equilibrium was evaluated using Pearson's χ^2 test for controls with degree of freedom. The association between IL-1A (C − 889T) and IL-1B (C + 3954T) polymorphisms and periodontitis risk were calculated as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI). The fisher's exact test was used. The differences were considered statistically significant when $p < 0.05$. Additionally, haplotypes distribution analyses were estimated by using the software THESIAS version 3.1. All statistical analyses were performed by EpiInfo computer software version 7.

3. Results

3.1. Patients and controls characteristics

279 subjects were enrolled in this case-control study, 151 patients were diagnosed with Aggressive (AgP) or chronic periodontitis (CP) and 128 subjects were diagnosed as periodontally healthy. All demographic and clinical data were summarized in Table 1. There are very few smokers in our sample. The average age is 25.9 years for aggressive patients, and for chronic periodontitis there is 37.36 years. The majority of subjects are females. The clinical parameters (the plaque index (PI), clinical attachment level (CAL), the probing depth (PD) and the gingival Index, (GI) are higher in the periodontitis patient groups than in healthy control group.

3.2. Distribution analysis of IL-1A and IL-1B frequencies between cases and controls

All samples were analyzed for polymorphisms of the IL-1A (C − 889T) and IL-1B (C + 3954T). The genotype distributions of these polymorphisms were consistent with the assumption of Hardy–Weinberg equilibrium ($p > 0.05$, $\chi^2 < 5.99$). Our results indicated a signficant differences in the genotype distributions of IL-1B (C + 3954T) but, no signficant differences in the genotype distributions of IL-1A (C − 889T); neither was observed any statistical variation in the allele frequencies of the studied polymorphisms in all cases and controls (Table 2).

3.3. Frequencies of IL-1A (C − 889T) genotypes and alleles

Cases were stratified according to the chronic or aggressive form and we found that the distribution of the IL-1A (C − 889T)

Table 1 – Clinical characteristics of periodontitis (cases) and control subjects.

Characteristics	Cases n = 151		Controls n = 128
	PgA n = 60	PC n = 91	
PI (mean ± s.d)	1.89 ± 0.67	2.29 ± 0.72	0.35 ± 0.08
CAL (mean ± s.d)	2.27 ± 0.70	1.81 ± 0.68	–
PD (mean ± s.d)	6.75 ± 1.35	3.96 ± 0.64	1.49 ± 0.5
GI (mean ± s.d)	1.93 ± 0.52	2.11 ± 0.50	0.026 ± 0.08
Age (mean ± s.d) years	25.94 ± 5.03	37.36 ± 8.82	26,69 ± 7,52
Smokers (%)	00 (00.00%)	5 (5.49%)	02 (1.56%)
No smokers (%)	60 (100%)	86 (94.50%)	126 (98.43%)
Gender male/female	13/47	17/74	50/78

Plaque index, PI; dinical attachment level, CAL; Probing depth, PD; Gingival Index, GI; standard deviation, s.d.

Table 2 – Distribution of genotypes and alleles frequencies of IL-1A – 899 and IL-1B + 3954 in all cases and healthy controls.

	Cases		Controls	
	n	%	*n*	%
IL1A – 889 Genotypes				
CC	55	(36.42%)	53	(41.40%)
CT	70	(46.35%)	58	(45.31%)
TT	26	(17.21%)	17	(13.28%)
Total	151		128	
Alleles				
C	180	(59.60%)	164	(64.06%)
T	122	(40.39%)	92	(35.93%)
IL-1B + 3954 Genotypes				
CC	77	(50.99%)	53	(41.40%)
CT	51	(33.77%)[a]	61	(47.65%)
TT	23	(15.23%)	14	(10.93%)
Total	151		128	
Alleles				
C	205	(67.88%)	167	(65.23%)
T	97	(32.11%)	89	(34.76%)

[a] $p = 0.03$, OR = 0.57[0.34–0.95].

genotypes observed was significantly different between AgP and controls (OR [95%CI] = 2.62 [1.11–6.20], $p = 0.02$) which was confirmed by a difference in allele distribution (OR [95%CI] = 1.61 [1.03–2.49], $p = 0.03$) (Table 3). Thus, the overall distribution of the *IL-1A* (C – 889T) genotypes was found to be significantly different between generalized aggressive periodontitis (GAgP) cases and controls (OR [95%CI] = 3.37 [1.29–8.78], $p = 0.01$) and we also observed a significant difference for the allelic distribution (OR [95%CI] = 1.87 [1.13–3.09], $p = 0.01$) (Table 4). Concerning CP group, the homozygosis for the C allele at position –889 was noted in 39.56% compared to 41.26% of healthy subjects and homozygous for T allele in 10.98% of CP while 13.49% of healthy subjects, but these differences failed to reach statistical significance ($p = 0.9$) (Table 3). Also the overall distribution of genotype and allele frequencies were not significantly different between chronic periodontitis (localized and generalized) and controls ($p = 0.9$).

3.4. *Frequencies of IL-1B (C + 3954T) genotypes and alleles*

In the subgroup analyses by disease category an association with *IL-1B* (C + 3954T) polymorphism alleles was detected between the AgP cases and controls (OR [95%CI] = 1.69 [1.09–2.63], $p = 0.01$). When looking at the different disease entities: localized aggressive periodontitis (LAgP), generalized aggressive periodontitis (GAgP) and CP, a statistically significant association was detected between LAgP and healthy controls (OR [95%CI] = 0.22 [0.05–0.65], $p = 0.002$) (Table 4).

No statistical differences were observed between chronic periodontitis cases localized and generalized and controls alleles ($p > 0.05$), but the overall distribution of genotype frequencies was different ($p = 0.03$). The homozygosis for the C allele was noted in 51.64% of chronic periodontitis compared to 41.40% of healthy subjects, and homozygous of T allele was noted in 17.58% of chronic periodontitis compared to 10.93% of healthy subjects, but these differences failed to reach significance (Table 3).

Table 3 – Distribution of genotypes and alleles frequencies of IL-1A-899 and IL-1B + 3954 in aggressive and chronic cases and healthy controls.

	AgP		CP		Controls	
	n	%	*n*	%	*n*	%
IL1A – 889 Genotypes						
CC	19	(37.58%)	36	(39.56%)	53	(41.40%)
CT	25	(45.39%)	45	(49.45%)	58	(45.31%)
TT	16	(17.02%)[a]	10	(10.98%)	17	(13.28%)
Total	60		91		128	
Alleles						
C	63	(52.50%)	117	(64.28%)	164	(64.06%)
T	57	(47.50%)[b]	65	(35.71%)	92	(35.93%)
IL-1B + 3954 Genotypes						
CC	30	(50.00%)	47	(51.64%)	53	(41.40%)
CT	23	(38.33%)	28	(30.76%)[c]	61	(47.65%)
TT	7	(11.66%)	16	(17.58%)	14	(10.93%)
Total	60		91		128	
Alleles						
C	63	(52.50%)	122	(67.77%)	167	(65.23%)
T	57	(47.50%)[d]	60	(33.33%)	89	(34.76%)

[a] $p = 0.02$; OR: 2.62[1.11–6.20].
[b] $p = 0.03$; OR: 1.61[1.03–2.50].
[c] $p = 0.02$; OR: 0.51[0.28–0.93].
[d] $p = 0.01$; OR: 1.69[1.09–2.63].

Table 4 – Distribution of genotypes and alleles frequencies of IL-1A – 899 and IL-1B + 3954 in localized and generalized aggressive periodontitis patients and healthy controls.

	GAgP		LAgP		Controls	
	n	%	*n*	%	*n*	%
IL1A – 889 Genotypes						
CC	12	(29.26%)	7	(36.84%)	53	(41.40%)
CT	16	(39.02%)	9	(47.36%)	58	(45.31%)
TT	13	(31.70%)[a]	3	(15.78%)	17	(13.28%)
Total	41		19		128	
Alleles						
	40	(48.78%)	23	(60.52%)	164	(64.06%)
T	42	(51.21%)[b]	15	(39.47%)	92	(35.93%)
IL1B + 3954 Genotypes						
CC	15	(36.58%)	15	(78.94%)	53	(41.40%)
CT	19	(46.34%)	4	(21.05%)[c]	61	(47.65%)
TT	7	(17.07%)	0	(0.0%)	14	(10.93%)
Total	41		19		128	
Alleles						
C	49	(59.75%)	34	(89.47%)	167	(65.23%)
T	33	(40.24%)	4	(10.52%)[d]	89	(34.76%)

[a] $p = 0.01$; OR: 3.37 [1.29–8.78].
[b] $p = 0.01$; OR: 1.87 [1.13–3.09].
[c] $p = 0.01$; OR 0.23 [0.05–0.79] (Fisher's exact test).
[d] $p = 0.002$; OR 0.22 [0.05–0.65] (Fisher's exact test).

3.5. *Composite genotypes and haplotypes study*

The most frequent *IL-1A* and *IL-1B* composite genotype was the homozygous for the allele 2 of *IL-1A* and allele 1 of *IL-1B*, (2-2/1-1). It was more frequent in cases (33.11%) than in controls (32.81%). The prevalence of the positive composite genotype (at least one allele 2 is present at each locus) was higher in cases (35.09%) than controls (46.09%), but the difference was not significant ($p = 0.06$), (Table 5). Concerning the haplotypes analysis shown in Table 6, no statistical differences were found in our sample ($p > 0.05$).

4. Discussion

It has been suggested that polymorphisms of some cytokines have a direct influence on the inflammatory diseases. Therefore, polymorphisms of the *IL-1* genes have been implicated in the pathogenesis of periodontal diseases in view of a many proinflammatory characteristics of this cytokine.[21] IL-1a is the membrane form while IL-1b is the secreted form; both show high levels in gingival crevicular fluid in periodontitis patients.[22,23] Kornman et al. reported an association between the *IL-1* polymorphisms and adult periodontitis,[3] and several other studies have reported a confirmation of this hypothesis;[5,24] whereas others have rejected this relationship.[8,25] In the present study, we tested the allelic association of the *IL-1* gene cluster polymorphisms *IL-1A* (C – 889T) and *IL-1B* (C + 3954T) between AgP, CP and healthy controls subjects in Algerian population. As various studies we found that periodontitis disease is usually more common in females than males.[26,27,28] However, several other studies have noted different gender distributions.[29,30] The fact that there is a majority of women may be due in part to hormonal exchange during the menstrual cycle and pregnancy which may consequently worsen the clinical course of this disease.[26] On the other hand, the recruitment of subjects in this study was done at random, yet we recall that our sample is composed mainly of female non-tobacco consumers, so this can be explained by the socio-cultural factor in our population. As consequence, we have not sought a correlation between smoking and periodontitis. For patient's age parameter, it is in accordance with the latest American Academy of Periodontology criteria.[15] Aggressive periodontitis usually affecting persons under 30 years of age but patients may be older, in fact we note in our study 5 patients older than 40 years of age. Chronic periodontitis as occurring mostly in adults, but it can be seen in younger people in fact we note in this study 11 patients with chronic periodontitis under than 20 years of age.

Our results of the association between the *IL-1A* (C – 889T) and periodontitis are in agreement with Lopez et al. and Kornman et al. studies, in which the minor allele 2 of *IL-1A* is often more frequent in cases than in control group.[3,31] As our results, many authors found a higher risk of severe periodontitis in carriers of the allele 2 of the *IL-1A*.[3,32] Regarding the role of *IL-1* in the pathogenesis of periodontitis, several studies

Table 5 – Distribution of the IL-1A – 889 and IL-1B + 3954 composite genotypes.

	Cases		Controls	
Composite genotypes	*n* = 151	%	*n* = 128	%
1-1/1-1	4	02.64	1	0.78
1-1/2-2	13	08.60	9	07.03
2-2/1-1	50	33.11	42	32.81
1-2/1-1	23	15.23	10	07.81
1-1/1-2	8	05.29	7	05.46
1-2/2-2	10	06.62	4	03.12
2-2/1-2	4	02.64	10	07.81
1-2/1-2	38	25.15	44	34.37
2-2/2-2	1	00.66	1	00.78
Positive genotype	53	35.09	59	46.09

$p = 0.06$; 1: major allele; 2: minor allele.

Table 6 – Study association of haplotypes.

	Cases (*n* = 151)	Controls (*n* = 128)	*p*-Value	Odds ratio IC 95%
Haplotypes				
Haplotype TC	21	10	0.10	1.9 [0.80–4.21]
Haplotype TT	40	36	0.95	1.08 [0.60–1.84]
Haplotype CC	82	73	0.64	1.11 [0.69–1.79]
Haplotype CT	8	9	0.54	1.35 [0.50–3.61]

have shown increased production of IL-1a by circulating monocytes in patients with periodontitis. It has been reported that allele 2 of *IL-1A* is associated with an almost 4-fold increase in IL-1a protein levels.[33] Indeed, Kiani et al. found in patients with advanced periodontitis a strong but not significant trend towards increased IL-1a production by peripheral blood polymorphonuclear cells,[34] while no association was found between the allele 2 of the *IL-1A* and periodontitis in other studies on Caucasian[6,35] and Japanese populations.[36]

In the present study, no association of *IL-1A* gene polymorphism was detected for the chronic form of periodontitis, such the result in Chinese,[37] and in Jordanian populations.[38] In contrast to other studies performed in the Caucasian population.[3,39] It should be possible to explain this variance results by ethnic specificity of each population and inter-individual variation in cytokine production, we suggest that further studies should be based to confirm or refute these results.

Through bone resorption and its proinflammatory properties, *IL-1B* has been considered to have an effect in the pathogenesis of periodontal disease; as consequence more importance has been given to it. It has been found in higher concentrations at periodontal disease sites and several studies have reported increased levels of IL-1b in the gingival crevicular fluid and gingival tissues of patients with periodontitis.[40] However, in view of the etiologic complexity of periodontitis, the role of *IL-1B* is not yet exactly clear. Our results support a positive association between AgP and allele 2 of the *IL-1B* (C + 3954T) polymorphism. This result is in agreement with studies realized in Italian and Chilean populations.[41,42] Also, Diehl et al. and Parkhill et al. identified the *IL-1B* polymorphism as implicated in periodontitis,[43,44] too. Indeed, the genotype 2-2 of *IL-1B* (C + 3954T) polymorphism was associated with an increase in IL-1b production. Pociot et al. found that monocytes from patients carrying the allele 2 of the *IL-1B* gene at position +3954 produced a greater amount of IL-1b than patients without this allele.[45] So, the allele T appears to be related to the severity of periodontal disease.[24] On the other hand, Gore et al. found that neutrophils from patients with advanced periodontitis and carrying *IL-1B* (C + 3954T) allele 2 produced increased IL-1b levels compared to patients without this allele but the differences were not significant.[22] In contrast to other studies, Scapoli et al. conclude no association between AgP and *IL1B* gene was found in Italian Caucasian population,[46] and a study of Galbraith et al. found no significant relationship between the genotype status and the level of cytokine production.[47] While Santtila et al. found that allele 2 of the *IL-1B* polymorphism was associated with decreased IL-1b secretion.[48] Thus the association between *IL-1B* polymorphism and levels of IL-1b is not fully clarified.

In the present study, LAgP patients have a higher prevalence of allele 1 for *IL-1B* (C + 3954T), and the homozygous for this allele is the most frequent genotype in our sample. This result agrees with findings of other studies.[31] Walker et al. found that allele 1 for *IL-1B* is shown in all African-American LAgP patients;[49] Gonzales et al. compared *IL-1A* (C + 4845T) and *IL-1B* (C + 3954T) genotypes in two populations (European-Caucasians and central American-Hispanic) with AgP, for both polymorphisms, allele 1 was the most common allele, but these results were not statically significant.[50] Also Pociot et al. reported allele 2 as a rare polymorphism of the *IL1B* gene and he suggested that this allele was responsible for an increase in IL-1b production in LAgP patients,[45] while other studies reported no association between LAgP and *IL-1B* allele 1 polymorphism.[43] Our results show a significant protective effect of the allele 2 (OR = 0.22). This is contrary to results found in the Turkish LAgP patients which found that susceptibility to LAgP is increased by homozygosis of *IL-1B* (C + 3954T) allele 1.[26] These conflicting results may suggest the presence of several genetic profiles for different forms of periodontitis in each separate population or they may be due to the diversity of detection methods and inter-individual variation in cytokine production, and we propose another future study that should clarify these assumptions.

However, we haven't found any association between *IL1B* (C + 3954T) polymorphism and GAgP and this finding is consistent with the results reported in European Caucasian and Japanese populations.[6,36] On the other hand, there were no significant differences in the distribution of *IL-1B* (C + 3954T) among CP and healthy controls in the studied population, in contrast to studies that have previously reported this polymorphism to be associated with the severity of CP,[51] and other conducted in Caucasian and Brazilian populations.[3,52]

The severe form of CP was reported to be strongly associated with the presence of allele 2 of both *IL-1B* (C + 3954T) and *IL-1A* (C − 889T) (composite genotype). However in our population we did not find a statistically significant association between periodontitis and the composite genotype neither with the chronic form of periodontitis. This might have resulted from differences in ethnic background and disease. We propose to increase the sample size to confirm our findings.

It has been reported that the association between positive genotype and periodontitis is on the assumption that these polymorphisms can modulate the secretion of *IL-1* but this relationship has not been completely demonstrated. Indeed, no significant differences were found in IL-1b production from monocytes obtained from positive-genotype and negative-genotype patients.[53] Also Engebretson et al. found elevated levels of IL-1b in the gingival crevicular fluid in shallow sites in patients carrying the positive genotype, but no statistical differences were found for deeper pockets.[54] In the present study, 35.09% of patients with periodontitis were identified as carriers of positive genotype versus 64.90% of patients carrying negative genotype but this result did not reach significance $p = 0.06$.

5. Conclusion

This is the first study to explore the association of the *IL-1* gene and periodontitis in the Algerian population where allele and haplotype frequencies were established. We were interested in two clinical forms of periodontitis, chronic and aggressive. These two forms were studied and compared to healthy controls from the same population. Furthermore, the feature of this study is that subjects in our sample were selected from

a homogeneous population with similar ethnic and socioeconomic status. It is possible that the contribution of *IL-1* genes was more involved in determining the genetic susceptibility for AgP compared to CP in the present study. It can be concluded that *IL1* gene polymorphisms contribute to susceptibility to this disease, *IL1* genotype appears to be an important risk factor for AgP in this population. Therefore, it will be necessary to explore other genes that are involved in bone resorption and periodontal tissue inflammation (like those involved in bone metabolism and vitamin D receptor), and it will be necessary to raise the size of our sample. This is the only study conducted in the Algerian population. Thus, we proposed to perform other studies where the number of males and the smoking factor must be more representative to confirm or affirm our results in Algerian patients with periodontitis disease.

Conflict of interest statement

The authors report no conflicts of interest related to this study.

Acknowledgments

The work described in the present study was supported by National Evaluation and Planning Committee of the University Research CNEPRU. We are grateful to all the participant patients involved in this study.

REFERENCES

1. Corey LA, Nance WE, Hofstede P, Schenkein HA. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol* 1993;**64**(12):1205–8. (Epub 1993/12/01).
2. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991;**62**(5):293–9. (Epub 1991/05/01).
3. 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* 1997;**24**(1):72–7. (Epub 1997/01/01).
4. Suzuki A, Ji G, Numabe Y, Muramatsu M, Gomi K, Kanazashi M, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with aggressive periodontitis and severe chronic periodontitis in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;**317**(3):887–92. (Epub 2004/04/15).
5. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, et al. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000;**71**(2):156–63. (Epub 2000/03/11).
6. Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;**28**(5):430–6. (Epub 2001/05/15).
7. Li QY, Zhao HS, Meng HX, Zhang L, Xu L, Chen ZB, et al. Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J Periodontol* 2004;**75**(12):1627–35. (Epub 2005/03/01).
8. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003;**30**(1):35–41. (Epub 2003/04/19).
9. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000* 2004;**35**:158–82. (Epub 2004/04/27).
10. Nastri L, Caruso F. [Association between interleukin-1 composite genotype and severe periodontitis: case–control study]. *Minerva Stomatol* 2003;**52**(6):253–9. (Epub 2003/07/23 L'associazione tra genotipo composito dell'interleuchina-1 e parodontite grave. Studio caso-controllo).
11. Jeru I, Amselem S. [Inflammasome and interleukin 1]. *La Revue de medecine interne/fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2011;**32**(4):218–24. (Epub 2010/06/15. Inflammasome et interleukine 1).
12. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;**87**(6):2095–147. (Epub 1996/03/15).
13. Hall SK, Perregaux DG, Gabel CA, Woodworth T, Durham LK, Huizinga TW, et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein. *Arthritis Rheum* 2004;**50**(6):1976–83. (Epub 2004/06/10).
14. Florez O, Zafra G, Morillo C, Martin J, Gonzalez CI. Interleukin-1 gene cluster polymorphism in chagas disease in a Colombian case–control study. *Hum Immunol* 2006;**67**(9):741–8. (Epub 2006/09/28).
15. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol/Am Acad Periodontol* 1999;**4**(1):1–6. (Epub 2000/06/23).
16. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* 2000;**71**(12):1874–81. (Epub 2001/01/13).
17. Rodolphe Politis NB. La parodontite agressive et sa prévalence. *Parodontologie* 2007;**1**(1):33.
18. saidi-ouahrani N, Bouziane D, Belkaaloul D, Belkaaloul. Analyse génétique des parodontites agressives dans l'Ouest algérien. *Journal de parodontologie et d'implantologie Orale* 2006;**25**(4):316.
19. saidi-ouahrani N, Bouziane D. Hérédité des parodontite agressives. *Journal de parodontologie et d'implantologie Orale* 2006;**26**(2):139.
20. 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30–November 2, 1999. Ann Periodontol 1999;**4**(1). i, 1–112.
21. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000* 1997;**14**:112–43. (Epub 1997/06/01).
22. 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**(10):781–5. (Epub 1998/10/31).
23. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991;**18**(7):548–54. (Epub 1991/08/01).
24. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case–control study. *J Clin Periodontol* 2001;**28**(5):389–96. (Epub 2001/05/15).
25. Rogers MA, Figliomeni L, Baluchova K, Tan AE, Davies G, Henry PJ, et al. Do interleukin-1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants? *J Periodont Res* 2002;**37**(1):37–41. (Epub 2002/02/23).
26. Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, Tastan H. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in

Turkish patients with localized aggressive periodontitis. *J Oral Sci* 2008;**50**(2):151–9. (Epub 2008/07/01).
27. Nassar MM, Afifi O, Deprez RD. The prevalence of localized juvenile periodontitis in Saudi subjects. *J Periodontol* 1994;**65**(7):698–701. (Epub 1994/07/01).
28. Seidler B, Miller SC, Wolf W. Systemic aspects of precocious advanced alveolar bone destruction; preliminary report. *J Am Dent Assoc* 1950;**40**(1):49–58. (illust. Epub 1950/01/01).
29. Loe H, Brown LJ. Early onset periodontitis in the United States of America. *J Periodontol* 1991;**62**(10):608–16. (Epub 1991/10/01).
30. Saxby MS. Juvenile periodontitis: an epidemiological study in the west Midlands of the United Kingdom. *J Clin Periodontol* 1987;**14**(10):594–8. (Epub 1987/11/01).
31. Lopez NJ, Jara L, Valenzuela CY. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol* 2005;**76**(2):234–43. (Epub 2005/06/25).
32. Laine ML, Farre MA, Gonzalez G, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, et al. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res* 2001;**80**(8):1695–9. (Epub 2001/10/24).
33. 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**(11):1864–9. (Epub 2001/01/06).
34. Kiani Z, Tavakkol-Afshari J, Hojjat H, Arab HR, Radvar M, Sadeghizadeh M, et al. Polymorphism of IL-1alpha(-889) gene and its association with aggressive periodontitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2009;**8**(2):95–8. (Epub 2009/08/13).
35. Scapoli C, Borzani I, Guarnelli ME, Mamolini E, Annunziata M, Guida L, et al. IL-1 gene cluster is not linked to aggressive periodontitis. *J Dent Res* 2010;**89**(5):457–61. (Epub 2010/03/26).
36. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 2002;**29**(10):882–8. Epub 2002/11/26..
37. Zhong L, Zhang Y, Zhang J, Yang A, Huang H. [The association of interleukin-1 gene polymorphisms with the susceptibility to chronic periodontitis in Uighur]. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi Zhonghua yixue yichuanxue zazhi Chinese Journal of Medical Genetics* 2002;**19**(5):405–8. (Epub 2002/10/04).
38. Karasneh JA, Ababneh KT, Taha AH, Al-Abbadi MS, Ollier WE. Investigation of the interleukin-1 gene cluster polymorphisms in Jordanian patients with chronic and aggressive periodontitis. *Archives Oral Biol* 2011;**56**(3):269–76. (Epub 2010/11/03).
39. Wagner J, Kaminski WE, Aslanidis C, Moder D, Hiller KA, Christgau M, et al. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;**34**(10):823–7. (Epub 2007/08/23).
40. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol/Am Acad Periodontol* 1996;**1**(1):821–78. (Epub 1996/11/01).
41. Quappe L, Jara L, Lopez NJ. Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2004;**75**(11):1509–15. (Epub 2005/01/07).
42. 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**(1):44–52. (Epub 2004/12/17).
43. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, et al. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999;**70**(4):418–30. (Epub 1999/05/18).
44. 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**(9):682–9. (Epub 2000/09/13).
45. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992;**22**(6):396–402. (Epub 1992/06/01).
46. Scapoli C, Mamolini E, Carrieri A, Guarnelli ME, Annunziata M, Guida L, et al. Gene–gene interaction among cytokine polymorphisms influence susceptibility to aggressive periodontitis. *Genes Immun* 2011;**12**(6):473–80. (Epub 2011/05/20).
47. 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**(11):705–9. (Epub 1999/12/10).
48. Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. *Scand J Immunol* 1998;**47**(3):195–8. (Epub 1998/03/31).
49. Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, di Giovine FS, Hart TC. Genetic polymorphisms of the IL-1alpha and IL-1beta genes in African-American LJP patients and an African-American control population. *J Periodontol* 2000;**71**(5):723–8. (Epub 2000/06/29).
50. Gonzales JR, Michel J, Rodriguez EL, Herrmann JM, Bodeker RH, Meyle J. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *Eur J Oral Sci* 2003;**111**(5):395–9. (Epub 2003/09/17).
51. Kowalski J, Gorska R, Dragan M, Kozak I. Clinical state of the patients with periodontitis, IL-1 polymorphism and pathogens in periodontal pocket—is there a link?. (An introductory report) *Adv Med Sci* 2006;**51**(Suppl 1):9–12. (Epub 2007/04/27).
52. Moreira PR, de Sa AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, et al. A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *J Periodont Res* 2005;**40**(4):306–11. (Epub 2005/06/22).
53. Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, Kent Jr RL, Guerrero D, Kornman K, et al. Effect of the interleukin-1 genotype on monocyte IL-1beta expression in subjects with adult periodontitis. *J Periodont Res* 2000;**35**(3):172–7. (Epub 2000/08/10).
54. Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AG, et al. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1999;**70**(6):567–73. (Epub 1999/07/09).

Annexe 2 : Classification des maladies parodontales adaptée d'Armitage, 1999

I MALADIE GINGIVALE

A-maladie gingivale induite par la plaque

1 **gingivite associée avec la plaque uniquement**

a) sans facteurs locaux

b) avec facteurs locaux (voir VIII A)

2 **maladies gingivales associées à des facteurs systémiques**

a) Associée à des modifications endocriniennes

1) gingivite de la puberté

2) gingivite associée aux cycles menstruels

3) gingivite au cours de la grossesse gingivite, granulome pyogénique

4) gingivites et diabète sucré

b) Associée à un trouble de la crase sanguine : leucémie, autres troubles

3 **maladie gingivale et médicaments**

1) hypertrophie gingivale induite par les médicaments

2) gingivite aggravée par les médicaments : contraceptifs oraux et gingivite, autres médicaments

4 **gingivites et malnutritions**

a) gingivite et carence en acide ascorbique

b) autres

B-lésion gingivale non induite par la plaque

1 **pathologie gingivale liée à une bactérie spécifique** Neisseria gonorrhea, Treponema pallidum, Streptocoques

2 maladie gingivale d'origine virale

a) infections à herpes virus gingivostomatite lors de la primo -infection à herpes virus, herpes buccal récidivant, varicelle –zona

c) autres

3 maladies gingivales d'origine fungique

a) infection à candida : candidose gingivale généralisée

b) érythème gingival linéaire

c) histoplasmose

d) autres

4 lésions gingivales d'origine génétique

a) gingivite au cours des fibromatoses

b) autres

5 gingivites au cours de manifestations générales

a) atteintes cutanéo-muqueuses

1) lichen plan 2) pemphigoïde 3) pemphigus vulgaire 4) érythème polymorphe 5) lupus érythémateux 6) induites par des médicaments 7) autres

b) réactions allergiques

1) aux matériaux d'obturations dentaires : mercure nickel acrylique et autres .....

2) réactions allergiques attribuées à : pâtes dentifrices, bain de bouche, additif contenu dans leschewing-gums, additifs présents dans les aliments

3) autres

6 **lésions traumatiques** (factices, iatrogènes, accidentelles) chimique, physique, thermique

7 **réactions auto-immunes** 8 non spécifiques

II PARODONTITES CHRONIQUES

A localisées, B généralisées

III PARODONTITES AGRESSIVES

A localisées, B généralisées

IV PARODONTITES MANIFESTATIONS D'UNE MALADIE GENERALE

A-associées à une hémopathie neutropénie acquise, leucémie, autres

B-associées à une anomalie génétique

1) neutropénie familiale cyclique

2) syndrome de Down

3) syndrome de déficience d'adhésion des leucocytes

4) syndrome de Papillon-Lefèvre

5) syndrome de Chediak-Higashi

6) hystiocytose

7) maladie du stockage du glycogène

8) agranulocytose de l'enfant

9) syndrome de Cohen

10) syndrome de Ehlers-Danl os (types IV et VIII)

11) hypophosphatasie

12) autres

C-non spécifiées

V PARODONTOPATHIES ULCERO-NECROTIQUES gingivite ulcéro -nécrotique, parodontite ulcéro-nécrotique

VI ABCES PARODONTAL abcès gingival, abcès parodontal, abcès péricoronaire

VII PARODONTITE ASSOCIEE A UNE PATHOLOGIE ENDODONTIQUE

lésions combinées endo-parodontales

VIII ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES ACQUISES OU CONGENITALES EN RAPPORT AVEC LES PARODONTOPATHIES

A-facteurs locaux liés à la dent prédisposant aux gingivites ou aux parodontites induites par la plaque facteur lié à l'anatomie de la dent, obturation et restauration dentaire, fractures des racines, résorptions cervicales et fissures du cément

B-malformation muco-gingivale au voisinage des dents

1) récessions gingivales au niveau des surfaces linguales ou vestibulaires, interproximales

2) défaut de kératinisation de la gencive

3) réduction de la profondeur du vestibule

4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire

5) excès de gencive : pseudo-poche, gencive marginale inconsistante, excès de gencive visible, hypertrophie gingivale

6) anomalie de la coloration

C-malformation mucogingivale et édentation

1) déficit horizontal ou vertical de la crête alvéolaire

2) déficit de kératinisation de la gencive

3) hypertrophie gingivale

4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire

5) réduction de la profondeur du vestibule

6) anomalie de la coloration

D-traumatisme occlusal : occlusal primaire, secondaire

Annexes 3 : fiche clinique du patient

Fiche patient

Service hospitalier dentaires d'Oran (CHU d'Oran) / Centre de santé publique d'Oran
Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire USTO

Nom du médecin traitant :……...…date de consultation : …….....

Information sur le patient

Nom :.....…...prénom:…….....
Date de naissance :…….âge :…….lieu de naissance :…….……
Situation familiale :…… Situation professionnelle :…….
Date de début de la maladie :……Date de diagnostic de la maladie :……
État de mobilité des dents :……Nombre de dents tombés :…….……
Le type de dents tombées :……... Cause de dents tombées……....

Site	N° de la dent	face	Profondeur	PI	GI	SBI
Site 1						
Site 2						

Habitude de tabagisme : oui □ non □ occasionnellement □
Hygiène buccale : A □ B □ C □
Aucune pathologie associée : (Diabète, Maladies rhumatoïdes, Maladies cardiovasculaire)

Information sur la famille du patient

Age de la mère:…….fonction :……..origine :…….
Antécédent de parodontite : oui □ non □
Diagnostic bucco-dentaire :……....
Lien de parenté avec le conjoint :……..
Age du père :……fonction :……origine :……
Antécédents de parodontite : oui □ non □
Diagnostic bucco-dentaire : ……..
Nombre de fratries :……

Fratrie	Prénom	Age	Type de parodontite

Coordonnées : adresse – téléphone- mail :……...

Annexe 4 : fiche clinique du témoin

Fiche témoins

Centre de transfusion sanguine Oran

Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire USTO

Nom :…….prénom…….

Age :……lieu de naissance ……

Lieu de naissance du père :……..

Lieu de naissance de la mère :…….

Habitude tabagique : oui □ non □ occasionnellement □

Hygiène buccale : oui □ non □ occasionnellement □

Maladies chroniques :…….

Avez-vous eu un intense saignement ou une suppuration de la gencive ?

Oui □ non □

Avez- vous eut une mobilité des dents le cas échéant une dent avec une mobilité horizontale ?: Oui □ non □

Avez-vous subit une radiographie et vous avez perdez des dents par la suite :

Oui □ non □

Avez-vous eu de parodontite ou une autre inflammation du parodonte (gencive)? :

Oui □ non □

Vous avez eu un arrachement dentaire du à une parodontite (inflammation de la gencive)? : Oui □ non □

Fratrie	Prénom	Age	Etats dentaire

Coordonnées : adresse – téléphone- mail :……

Annexe 5 : consentement du prélèvement sanguin arabe et français

Identité du Médecin

Consentement de prélèvement dans un but d'étude génétique et / ou de conservation dans une banque d'ADN chez une personne MAJEURE

Consentement établi en deux exemplaires dont un a été remis à l'intéressé(e).

Je soussigné(e)…….. Né (e) le : ……..

Demeurant à……..

accepte que soit effectué chez moi un prélèvement sanguin afin de faire réaliser une étude de génétique moléculaire, qui peut aider au diagnostic ou à la prévention de la maladie : …… pour moi-même ou des membres de ma famille, selon la proposition du Docteur ……..……

Dans certains cas, la connaissance de mon origine géographique est nécessaire pour orienter les études génétiques.

J'en autorise le recueil. Je n'en autorise pas le recueil.

(rayer la mention inutile)

Cette étude sera faite à partir de l'ADN extrait du sang prélevé, qui sera conservé dans la banque d'ADN du Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire de l'USTO. Dans certains cas, cette étude peut s'étendre sur plusieurs années. A tout moment je peux demander que mon ADN me soit restitué ou détruit.

Je déclare avoir été pleinement informé(e) de la nature des études qui seront effectuées et des conséquences éventuelles des résultats qui peuvent m'être donnés. Ces résultats seront transmis uniquement au Docteur ……

Je souhaite en être informé (e) par lui. Je ne souhaite pas

(Rayer la mention inutile)

Je consens au recueil, à la saisie et au traitement des données contenues dans mon dossier médical par des personnes tenues au secret professionnel. Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'en autorise la consultation qu'aux personnes qui collaborent à l'analyse. Je pourrai à tout moment demander que mon dossier soit détruit.

Conformément à la loi Informatique et Libertés, je peux exercer mon droit d'accès aux données qui me concernent par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

L'utilisation éventuelle de mon ADN à des fins de recherche médicale, pour une étude non directement liée à celle à laquelle je consens ce jour, nécessitera un nouveau consentement de ma part. Fait à :…… le :……

Signature du médecin recueillant le consentement Signature de l'intéressé (e)

أخذ العينات من أجل الموافقة على الدراسة الجينية و / أوالحفظفي مكتبة الحمض النووي

أدلى الموافقة في مكررة وأعطيت نسخة واحدة إلى المحتملين

انا الممضي اسفله..... ولد (ه) :.....

مقيم في.....

قبول تنفيذ كما هو الحال في عينة دم لي لإجراء دراسة علم الوراثة الجزيئية ، والتي يمكن أن تساعد التشخيص أو الوقاية من الأمراض..... لنفسي أو أفراد عائلتي ، وفقا لاقتراح من الدكتور.....في بعض الحالات ، المعرفة بلدي المنشأ الجغرافي اللازمة لتوجيه الدراسات الجينية.

أنا أئذن للجمع. أنا لم أئذن للجمع.

(حذف حسب مقتضى الحال)

هذه الدراسة تتطلب الدم استخراج وستتاح الحمض النووي التي جمعت من دمي ، والتي سيتم الاحتفاظ بها في بنك الحمض النووي في مختبر علم الوراثة الجزيئية والخلوية USTO. في بعض الحالات ، قد هذه الدراسة تمتد على عدة سنوات. أي وقت يمكن ان أطلب اعادة أو تدميرالحمض النووي خاصتي.

أعلن أنني على علم تام طبيعة الدراسات المتخذة والنتائج المحتملة لنتائج وستحال هذه النتائج فقط للدكتور .....

أنا أئذن أنا لم أئذن .

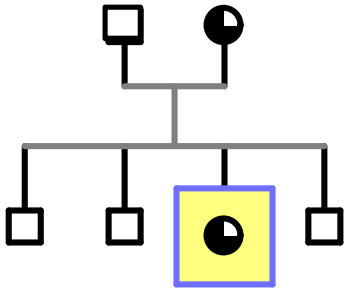
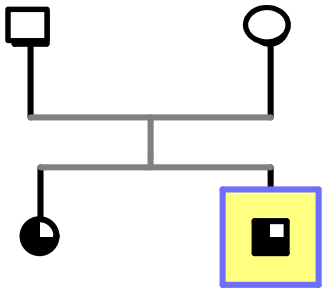
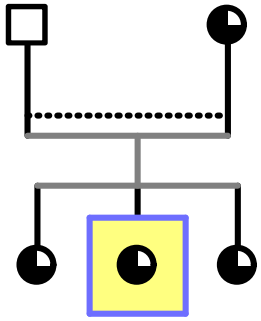
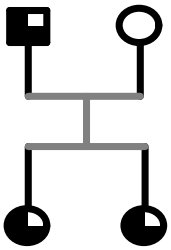
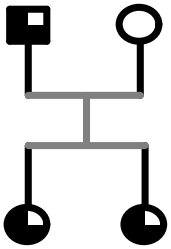
(حذف حسب مقتضى الحال)

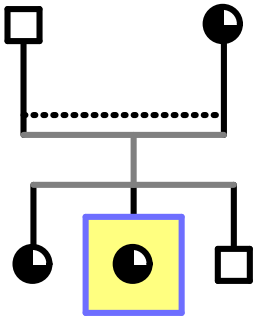
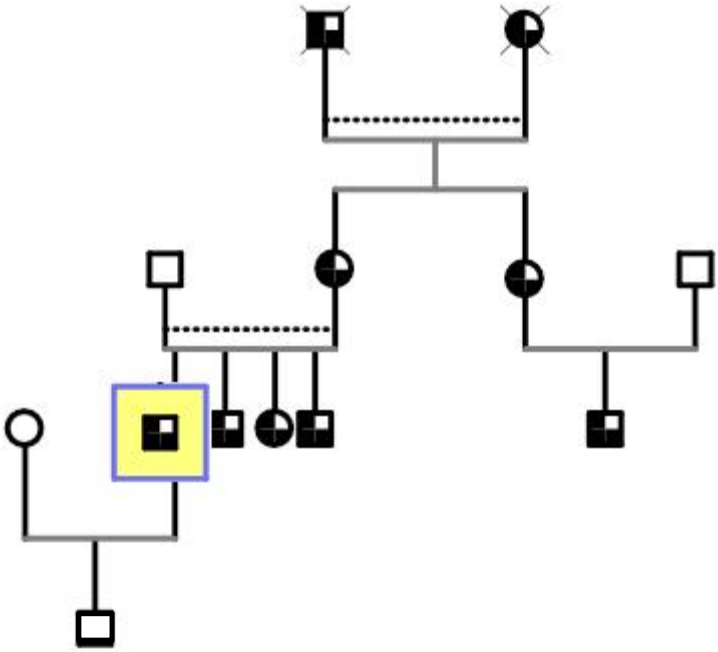
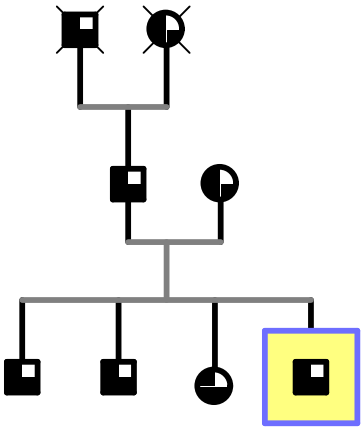
أنا موافقة على جمع ومعالجة البيانات في سجلاتي الطبية من قبل أشخاص اقسموا على التكتم المهنية. وستبقى البيانات المتعلقة بي سرية. أنا لا اسمح الا للأشخاص الذين يتعاونون في التحليل. ويمكنني أن اطلب في أي وقت أن يتم إتلاف السجل. وفقا لقانون حماية البيانات، أود أن أمارس حق الوصول إلى البيانات من خلال طبيب المختار إمكانية استخدام الحمض النووي للبحوث الطبية الا لهده دراسة أي دراسة اخري تتطلب موافقة جديدة مني

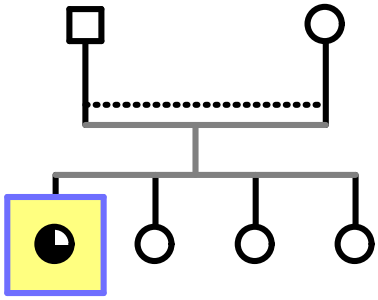
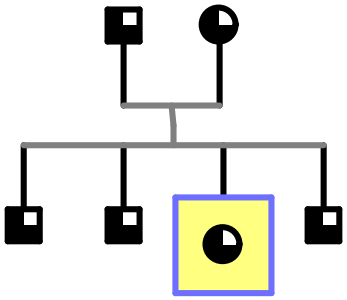
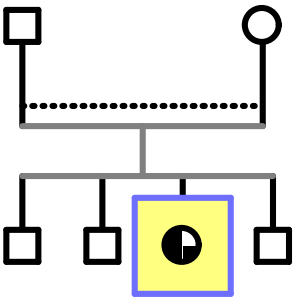
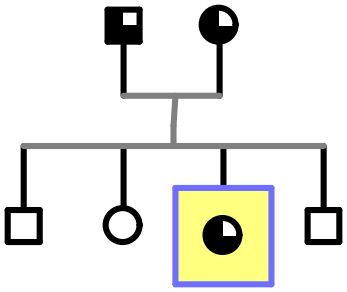
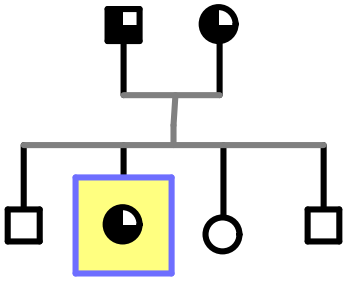
حررت في..... على ما يلي :.....

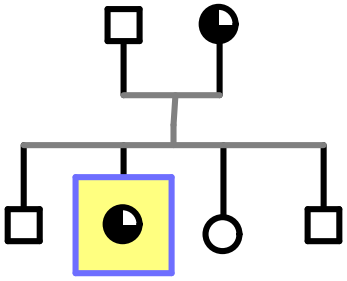
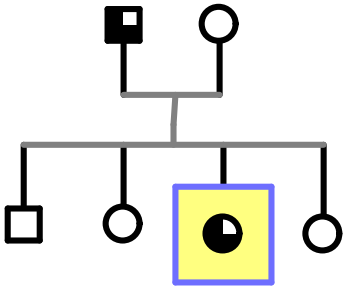
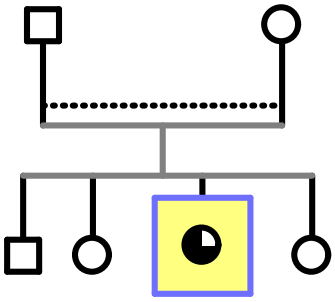
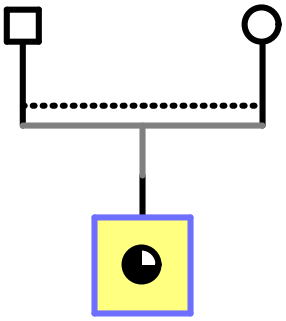
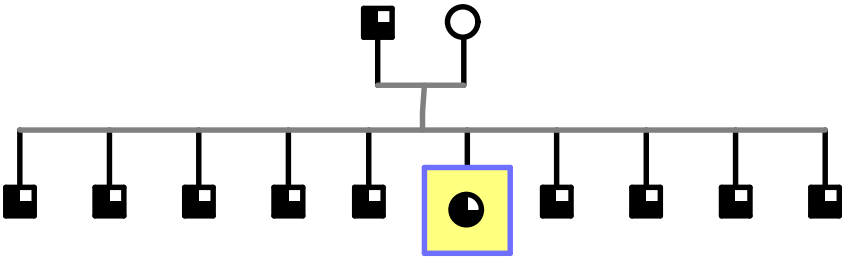
توقيعالطبيب **التوقيعالشخص**

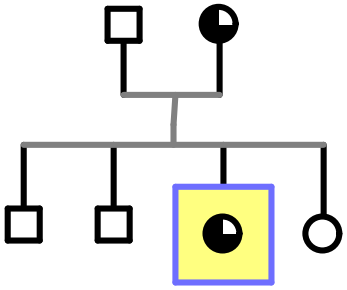
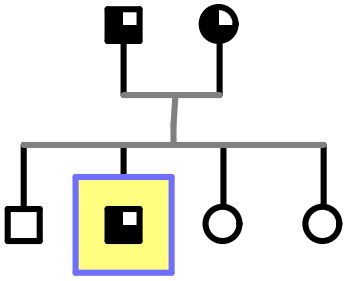
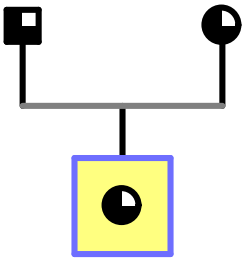
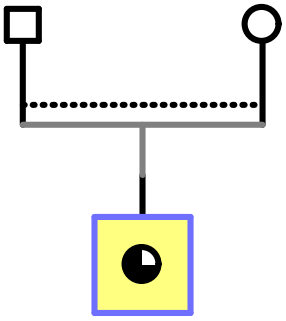
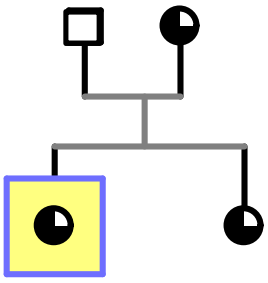
Annexe 06 : Arbres généalogique des familles étudiées

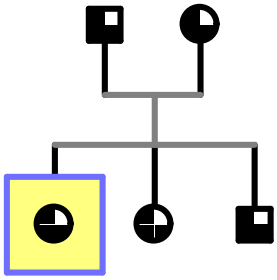
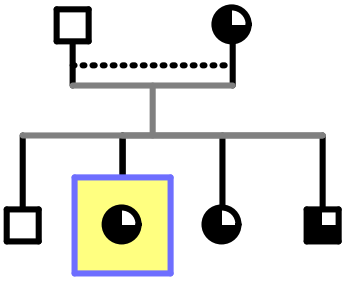
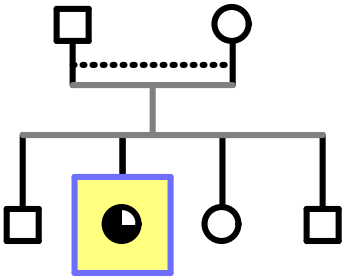
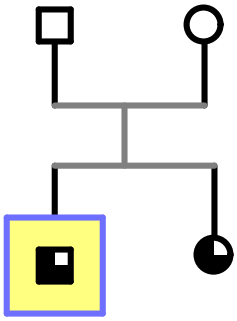
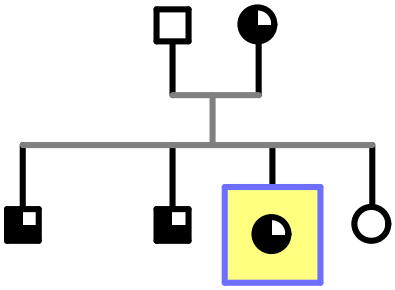
1. PCG	
2. PCG	
3. PCG	
4. PAL	
5. PAG	

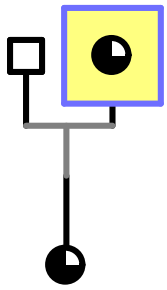
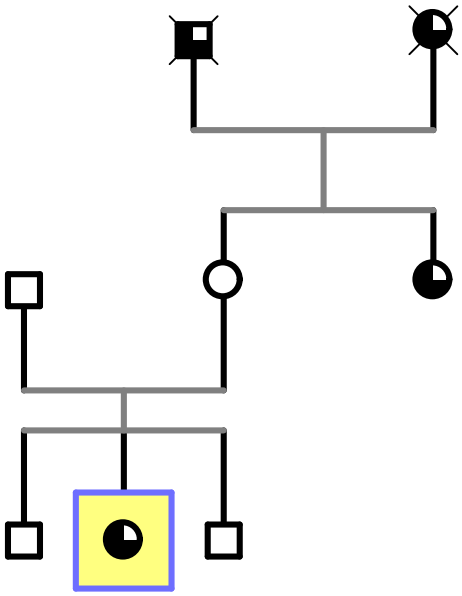
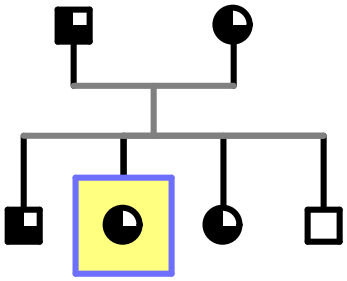
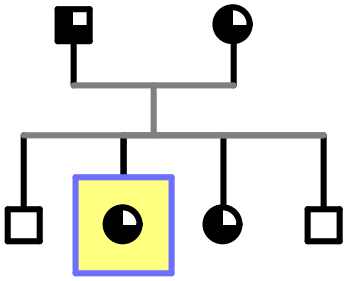
6. PCG	
7. PAG	
8. PAG	

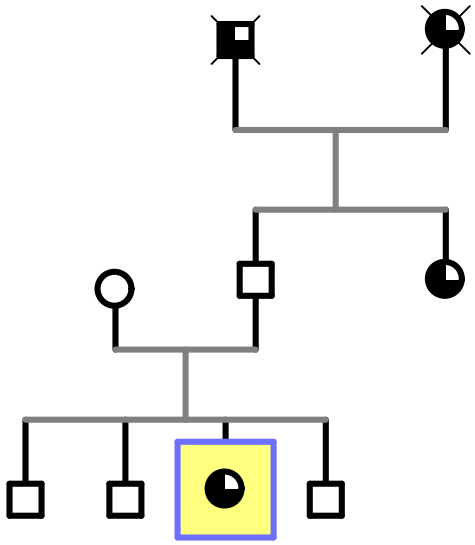
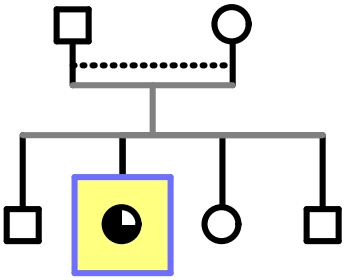
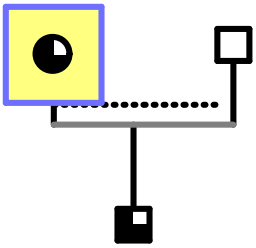
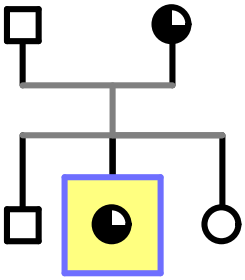
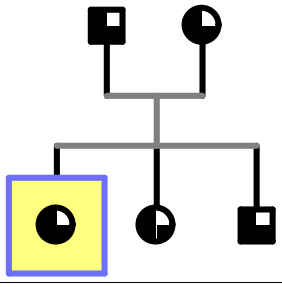
9. PCL	
10. PCG	
11. PCL	
12. PAL	
13. PCG	

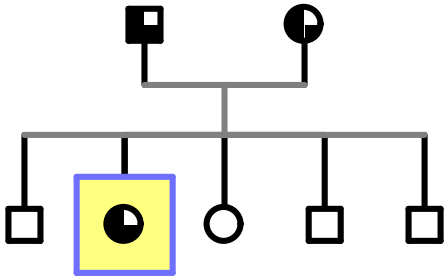
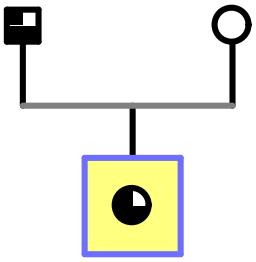
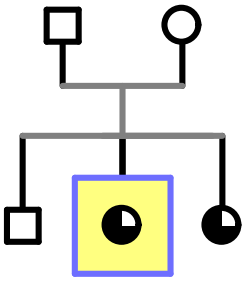
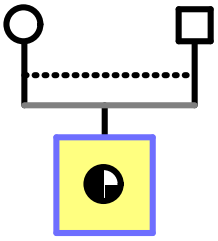
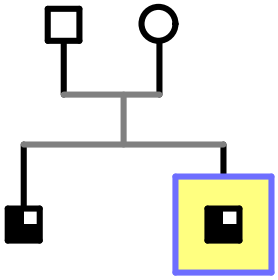
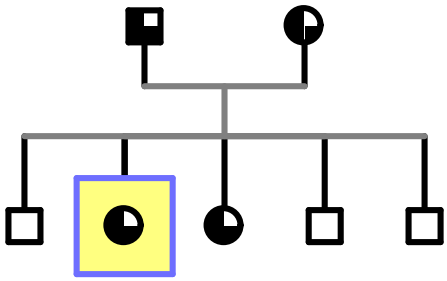
14. PCG	
15. PAL	
16. PCG	
17. PCG	
18. PCG	

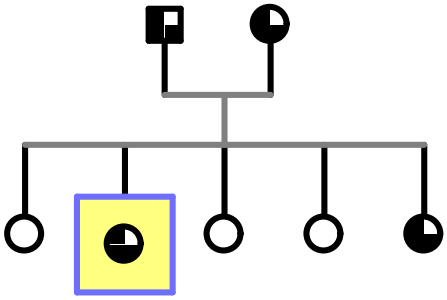
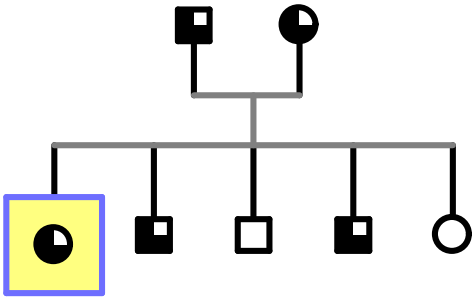
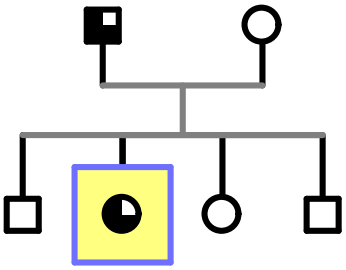
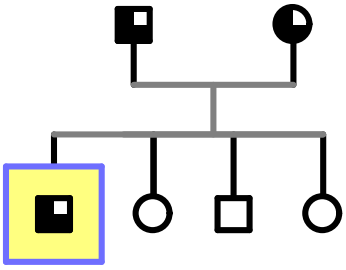
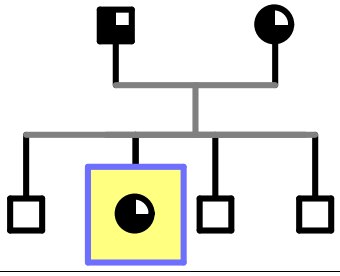
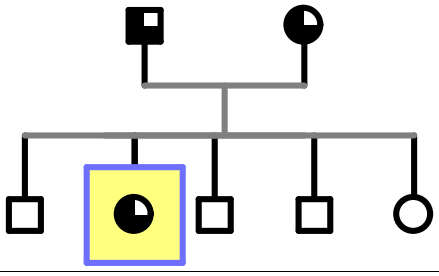
19. PCG	
20. PCG	
21. PAL	
22. PCG	
23. PCG	

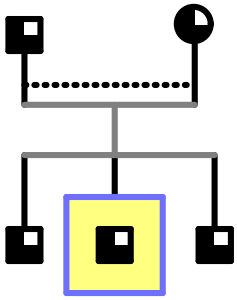
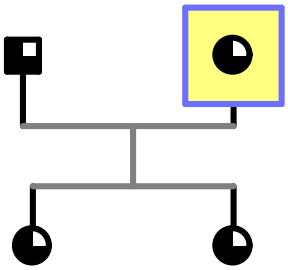
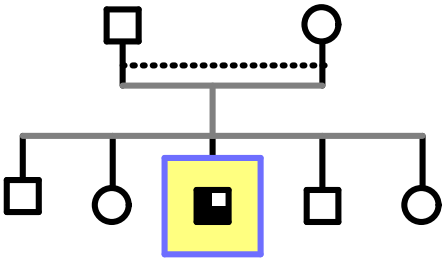
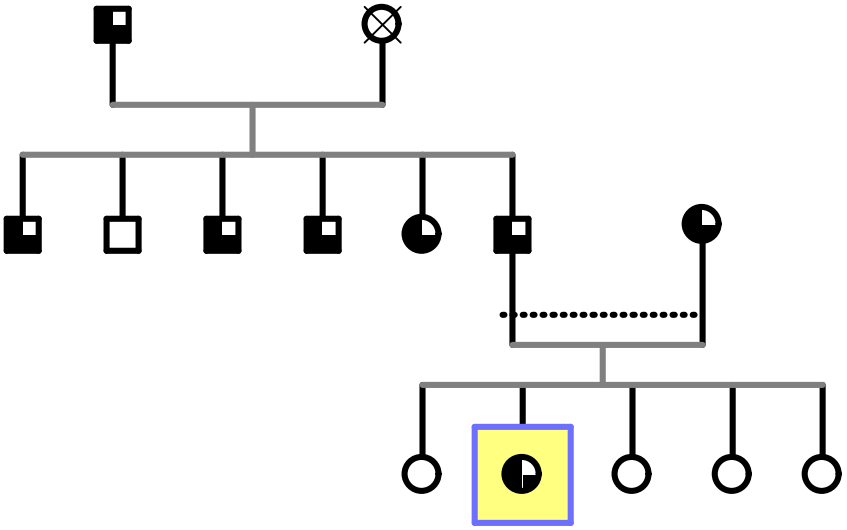
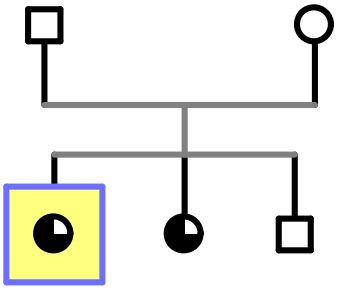
24. PCG	
25. PCG	
26. PAG	
27. PCL	
28. PCG	

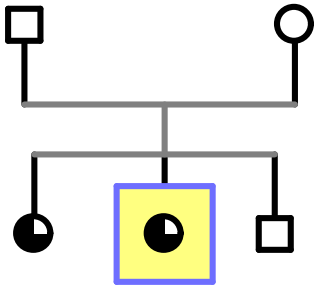
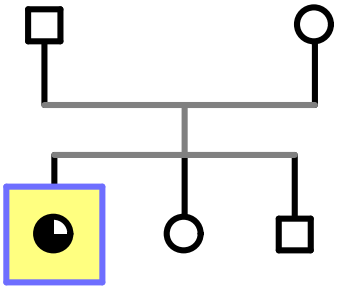
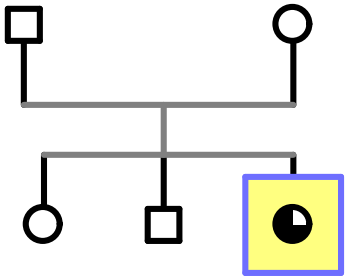
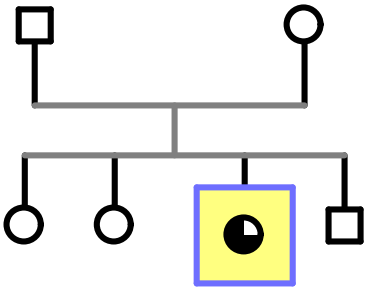
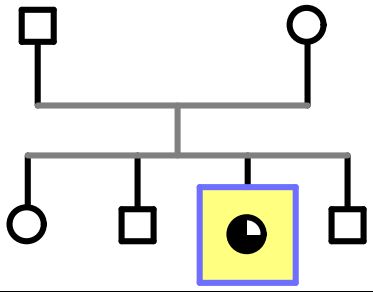
29. PCG	
30. PCG	
31. PAG	
32. PCG	

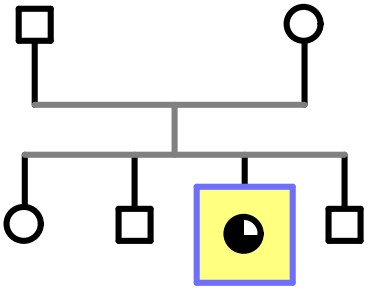
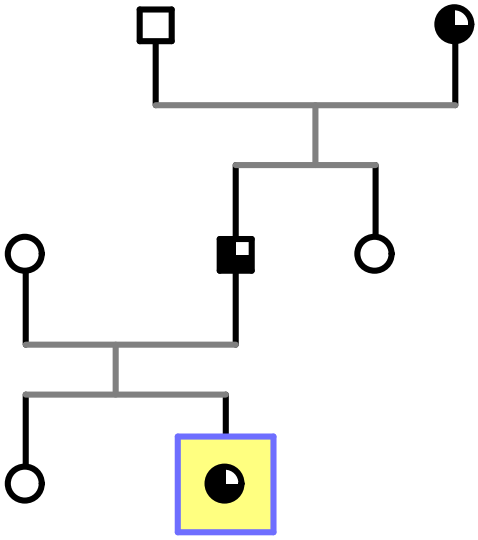
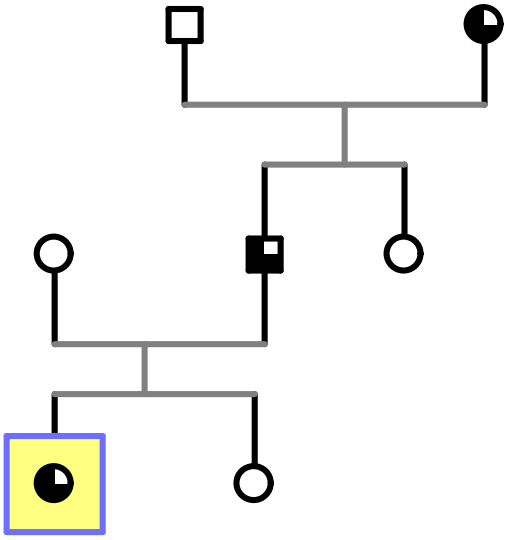
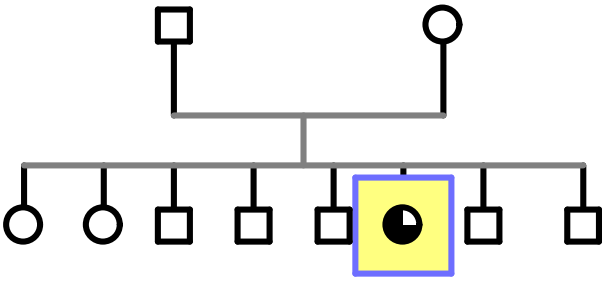
33. PCG	
34. PAG	
35. PCG	
36. PCG	
37. PCG	

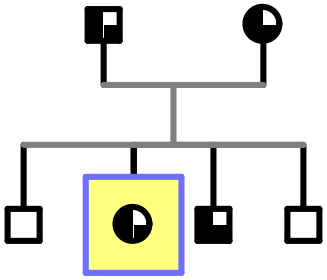
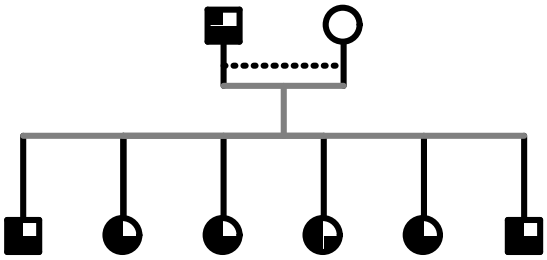
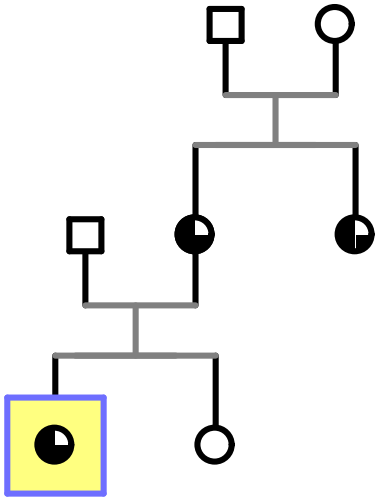
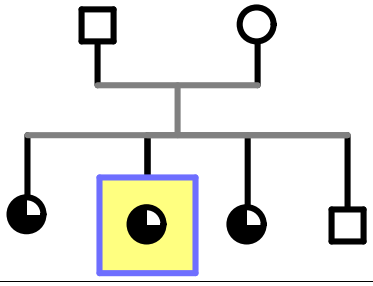
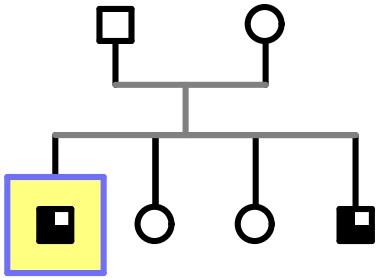
38. PCG	
39. PCG	
40. PCG	
41. PCG	
42. PCG	
43. PCG	

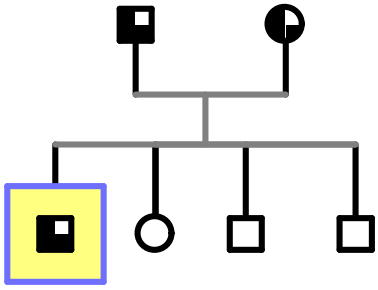
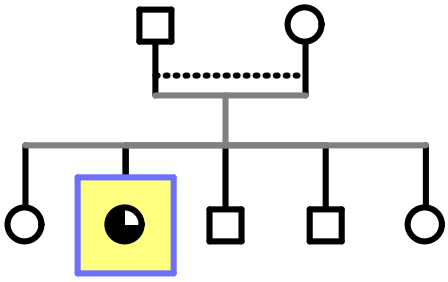
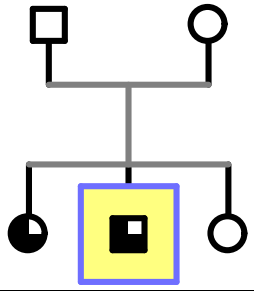
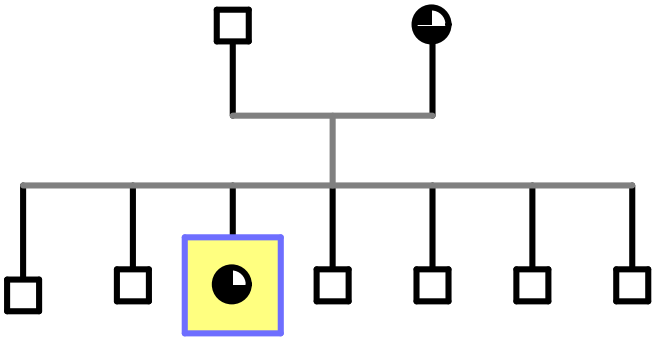
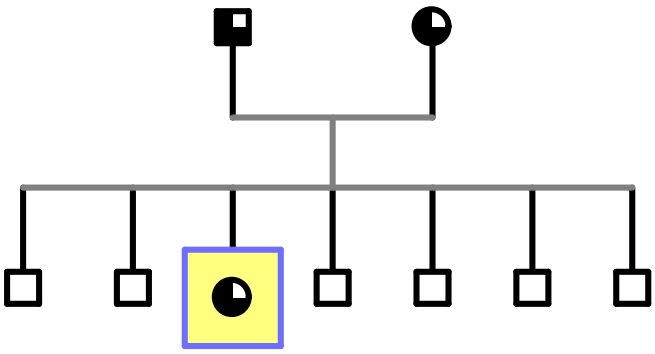
44. PCG	
45. PCG	
46. PCG	
47. PCG	
48. PAG	
49. PCL	

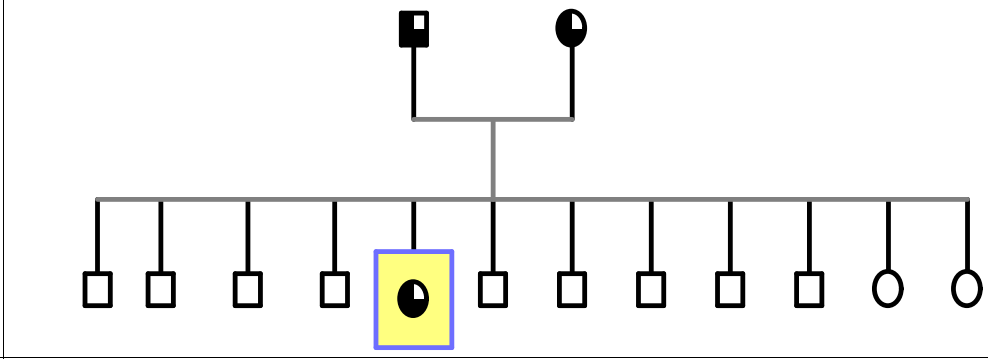
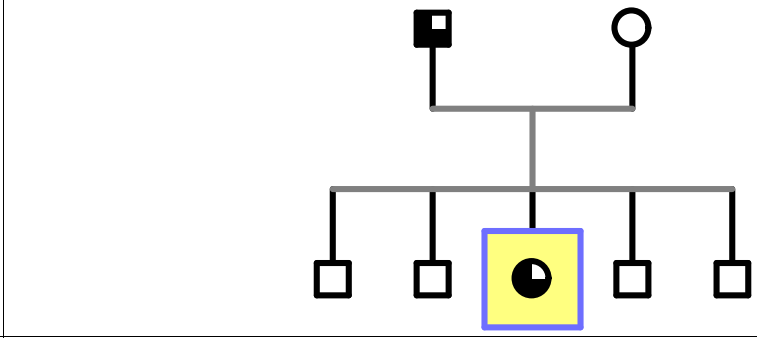
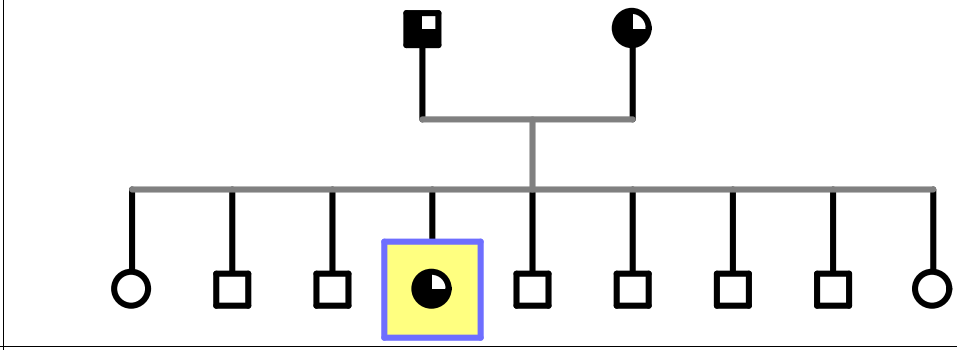
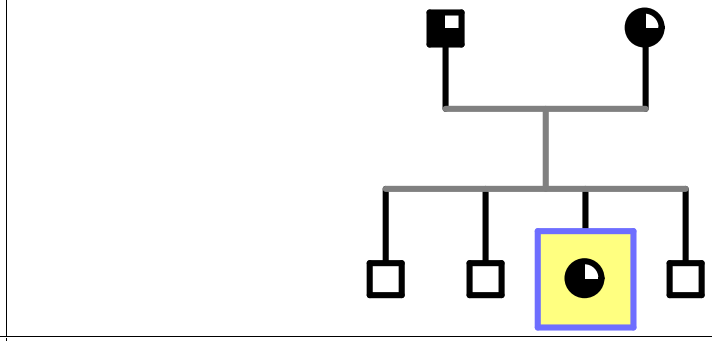
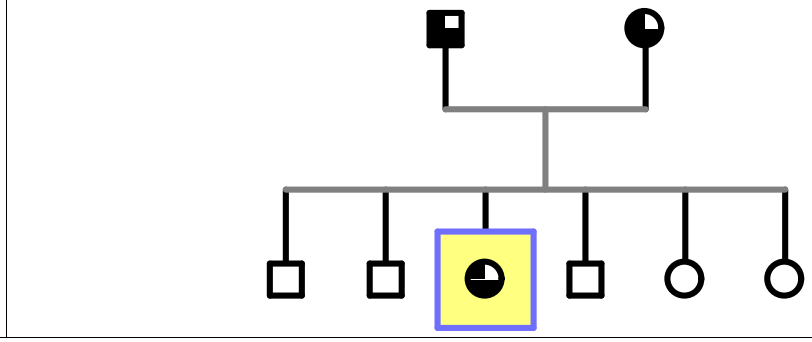
50. PCG	
51. PAG	
52. PAG	
53. PCG	
54. PA	

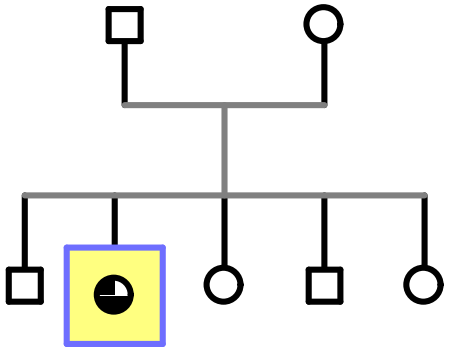
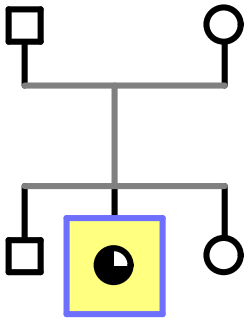
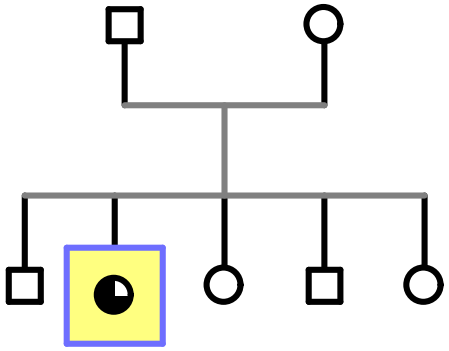
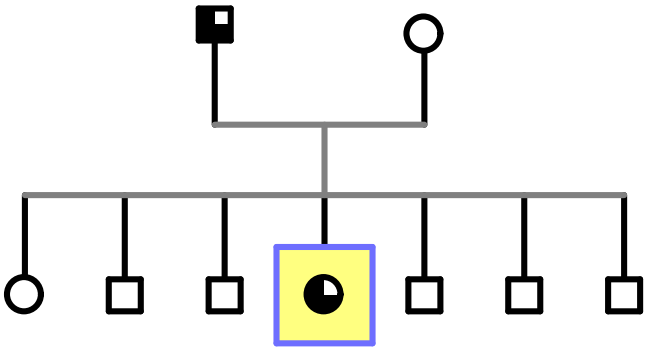
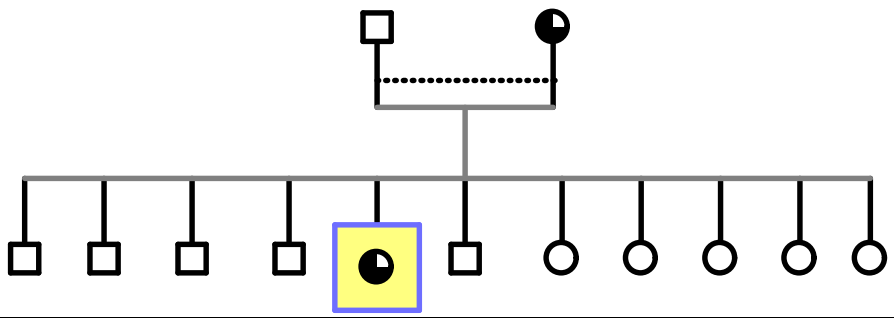
55. PA	
56. PA	
57. PA	
58. PA	
59. PA	

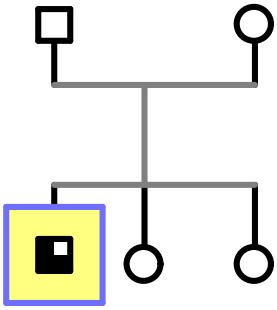
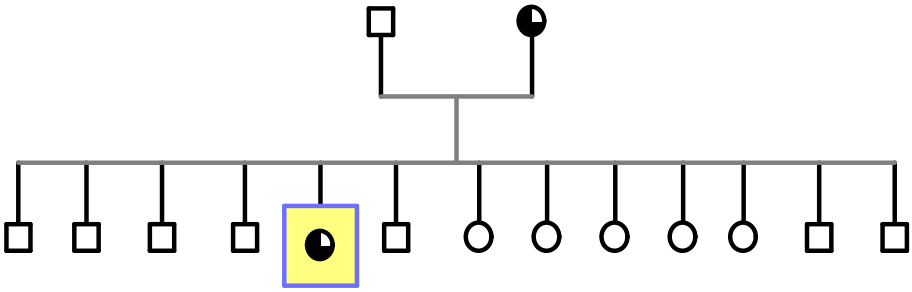
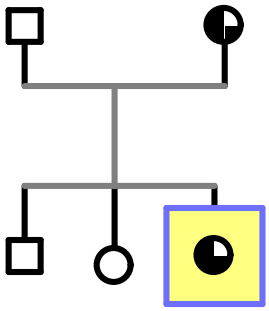
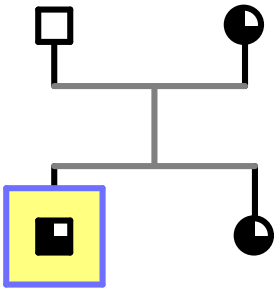
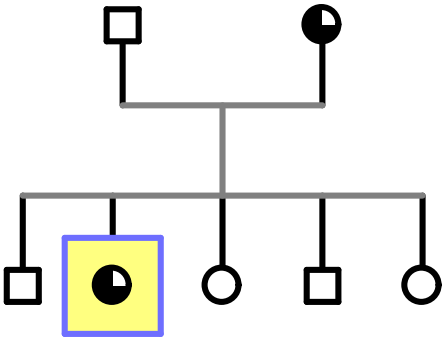
60. PA	
61. PA	
62. PA	
63. PA	

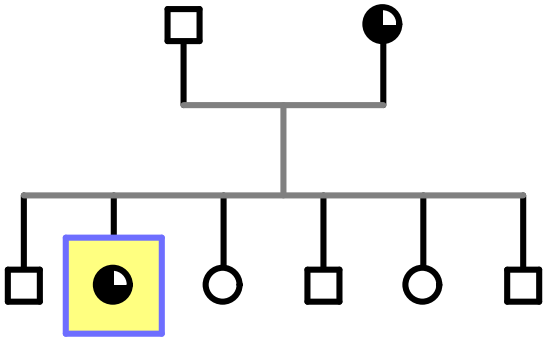
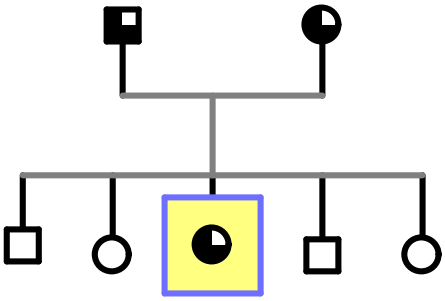
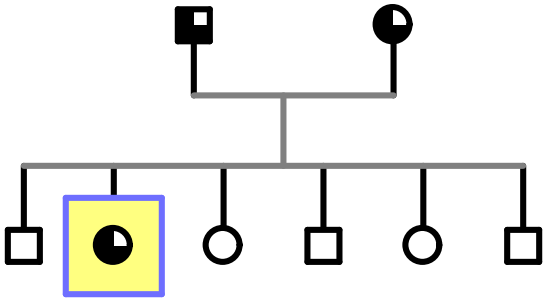
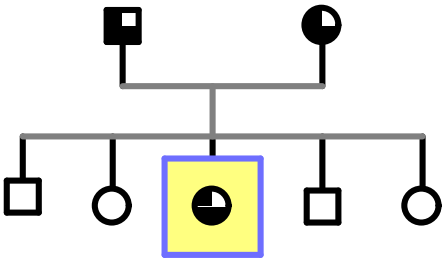
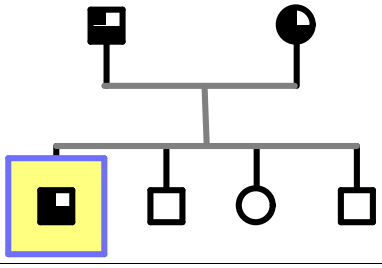
64. PCG	
65. PAG	
66. PAG	
67. PCG	
68. PCG	

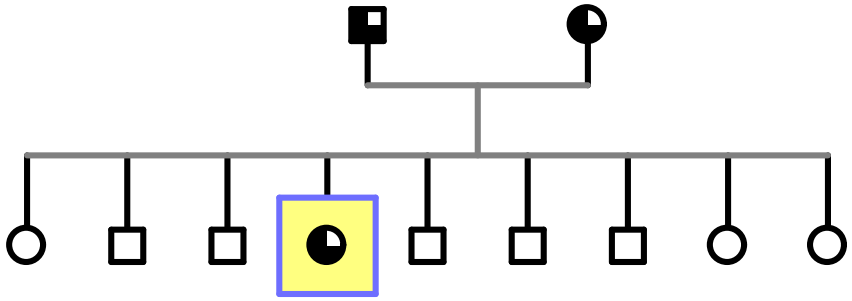
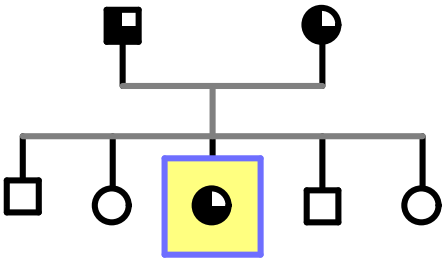
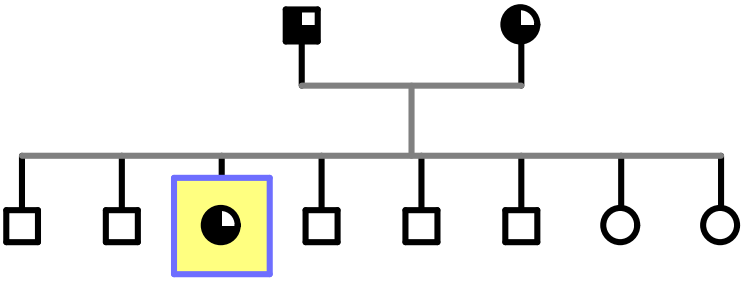
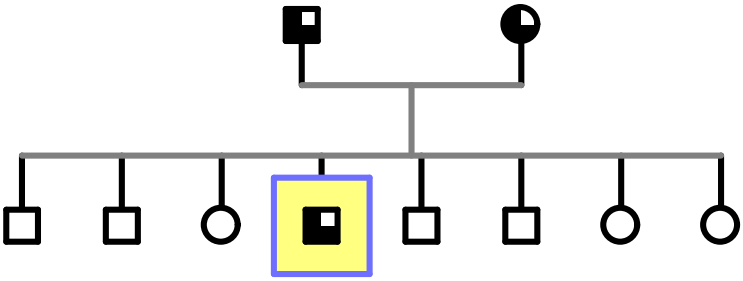
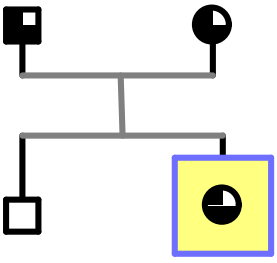
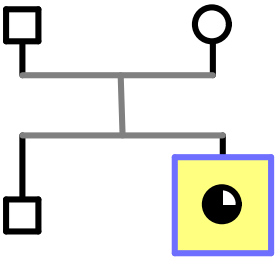
69. PCL	
70. PAL	
71. PCG	
72. PAG	
73. PAG	

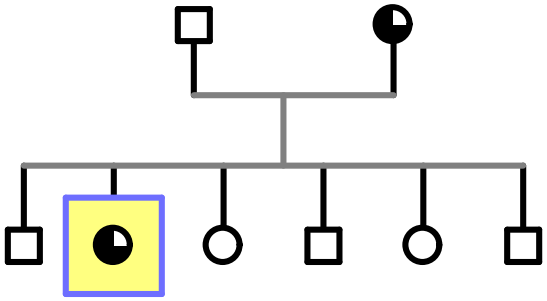
74. PAG	
75. PAL	
76. PAG	
77. PAG	
78. PAG	

79. PAG	
80. PAG	
81. PAG	
82. PAL	
83. PAG	

84. PAL	
85. PAG	
86. PAG	
87. PAG	
88. PCG	

89. PCG	
90. PCG	
91. PCG	
92. PCG	
93. PCG	

94. PCG	
95. PCG	
96. PCG	
97. PCG	
98. PCG	
99. PCG	

100. PCL	

□	: un homme	○	: une femme
◪	: un cas index de sexe masculin	◔	: un cas index de sexe féminin
◪	: un homme atteint	◔	: une femme atteinte
☒	: un homme décédé	.....	: union de consanguinité
⊗	:une femme décédée		

Annexe 7 : protocole d'extraction d'ADN avec (Kit Stratagene)

Extraction d'ADN avec le Kit Stratagene

Jour 1

Décongeler les prélèvements à température ambiante du laboratoire

Compléter avec la Solution de Lyse des Rouges (SLR) 1X jusqu'à 30 ml

Mélanger par retournements

Agitation 10 mn sur le Rotamix, de 20 trs/mn, ou agiter très violemment

Mettre dans la glace pendant 15min

Centrifuger 6 mn à 4°C, 3000 trs/min

Vider le surnageant

Recommencer 1 ou 2 fois le lavage (mettre dans la glace à chaque fois ; le temps que la centrifugation d'une série d'échantillons soit terminée)

vider le surnageant

Laver les culots avec la 15 ml de la solution suivante (une fois) :

* 2.5 ml de la solution 1 du kit
* 5 ml d'eau
* 7.5 ml de SLR 1X

Agitation sur le rotamix pendant 10 mn, ou agiter très violemment

Centrifuger 6 mn à 4°C, à vitesse maximale entre 5300 trs/min et 6000 trs/min Refaire un lavage si nécessaire

Vider les surnageants (au maximun, si le culot ne se détache pas retourner le falcon sur papier)

Reprendre les culots avec 1,5 ml de solution 2 (avec p1000)

Ajouter 4 µl de pronase (protéinase K 225ng/µl) (avec p10)

Remise en suspension des culots avec une pipette Pasteur stérile

Incuber une nuit à 37°C, au bain-marie

Jour 2

Laisser les tubes 15 min à température ambiante

Mettre les tubes 10mn dans la glace

Ajouter 500µl de solution 3 dans chaque Falcon

Agiter et bien homogénéiser, laissez dans la glace pendant environ 30 min

Répartir 1.5 ml / eppendorf (soit 2 eppendorfs par échantillon)

Centrifuger 15 mn à 4°C, 10000 trs/min (centrifugeuse à Rotor fixe)

Mettre 2 µl de Rnase (à –20°C) dans falcon 15ml

Transférer les surnageants dans les falcons contenant la Rnase et agiter

Incuber 15 mn à 37°C, au B.M

Ajouter 4 ml d'éthanol absolu à –20°C (distributrice)

Agiter doucement par retournements

Laisser à –20°C pendant 1 à 2 heures (quand on voit mal la méduse)

Laver les méduses à l'aide d'une pipette pasteur dans deux bains d'éthanol à 70°

puis un bain d'éthanol absolu

Déposer la méduse dans un eppendorf

Sécher pendant 30 mn

Réhydrater par du TE 1X (entre 100 et 400 µl, selon la taille de la méduse. Tapoter l'eppendorf pour agiter).

Laisser se réhydrater à 4°C

Annexe 8 : Protocole de génotypage par discrimination allélique en temps réel (Taqman).

Le génotypage par discrimination allélique en temps réel (taqman).

Le génotypage des polymorphismes ont été analysé par PCR en temps réel en adaptant la chimie et les conditions recommandées par le fournisseur (la biotechnologie Appl

ied Biosystems.UK).

La réaction de PCR a été réalisée dans un volume final de 18.5 ul contenant :

- 10 ul de Master mix (2X)
- 0.5 ul d'assay (20X)
- 5 ul d'eau
- 3 ul d'ADN (10ng)

Les conditions de la PCR sont comme suit : l'étape de dénaturation 5min à 95 ◦C, 40 cycles de 15 s à 94 ◦C, 45 s à 55 ◦C, 45 s à 72 ◦C, et la dernière étape d'élongation 10 min à 72 ◦C.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

-A-

-Afonina IS, Tynan GA, Logue SE, Cullen SP, Bots M, Luthi AU, Reeves EP, McElvaney NG, Medema JP, Lavelle EC, Martin SJ (2011) Granzyme B-dependent proteolysis acts as a switch to enhance the proinflammatory activity of IL-1alpha. *Molecular cell* **44:** 265-278

-Agrawal AA, Kapley A, Yeltiwar RK, Purohit HJ (2006) Assessment of single nucleotide polymorphism at IL-1A+4845 and IL-1B+3954 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in Maharashtrian ethnicity. *Journal of periodontology* **77:** 1515-1521

-Albandar JM (2002) Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000* **29:** 177-206

-Albandar JM, Brown LJ, Loe H (1997) Clinical features of early-onset periodontitis. *J Am Dent Assoc* **128:** 1393-1399

-Albandar JM, Rams TE (2002) Risk factors for periodontitis in children and young persons. *Periodontology 2000* **29:** 207-222

-Albandar JM, Tinoco EM (2002) Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontology 2000* **29:** 153-176

-Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ (2005) Interleukin-1 and neuronal injury. *Nature reviews Immunology* **5:** 629-640

-Amar-Bensaber A, Lourmil N (2012) La prevalence des affections parodontales chez les patients âgés de 15 à 25 ans. Thèse pour l'obtention de grade de docteur en médecine dentaire, présentée soutenue le 01/07/2012. Faculté de medcine dentaire, Université Aboubekr Belkaid-Tlemcen

-Anaes parodonthopaties (2002) Diagnostic et traitements. *Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé*; Service des recommandations et références professionnelles

-Anagnostou F, Jazouli L, Cohen N (2011) Maladies parodontales et état de santé général. *EMC (Elsevier masson SAS,Paris) Trait Médecine Akos***:** 7–1104

-Andia DC, Letra A, Casarin RC, Casati MZ, Line SR, de Souza AP (2013) Genetic analysis of the IL8 gene polymorphism (rs4073) in generalized aggressive periodontitis. *Archives of oral biology* **58:** 211-217

-Armitage GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* **4:** 1-6

-Armitage GC, Cullinan MP (2010) Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000* **53:** 12-27

-B-

Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R (2007) The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* **154:** 830-837

-Baldini A, Nota A, Fanti E, Martelli FS, Ottomano C, Lippi G (2013) Association between periodontal disease and Interleukin-1beta +3953 and vitamin D receptor Taq1 genetic polymorphisms in an Italian caucasian population. *Annali di stomatologia* **4:** 191-195

-Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR (2005) Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *Journal of periodontology* **76:** 2066-2074

Beaty TH, Boughman JA, Yang P, Astemborski JA, Suzuki JB (1987) Genetic analysis of juvenile periodontitis in families ascertained through an affected proband. *American journal of human genetics* **40:** 443-452

-Belhaissi FE, Cherkaoui A, Laporte C, Miquel JL (2004) The localised aggressive periodontitis prevalence in Morocco. *Odonto-stomatologie tropicale = Tropical dental journal* **27:** 27-28

-Berger P, McConnell JP, Nunn M, Kornman KS, Sorrell J, Stephenson K, Duff GW (2002) C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations. *Cytokine* **17:** 171-174

-Bergstrom J, Eliasson S, Dock J (2000) Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *Journal of clinical periodontology* **27:** 61-68

-Bernimoulin JP (2003) Recent concepts in plaque formation. *Journal of clinical periodontology* **30 Suppl 5:** 7-9

-Bingham CO, 3rd, Moni M (2013) Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Current opinion in rheumatology* **25:** 345-353

-Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Pitkala M, Sorsa T (2009) Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. *Journal of periodontology* **80:** 1307-1314

-Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB (1992) Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *Journal of clinical periodontology* **19:** 233-239

-Boukortt KN, Saidi-Ouahrani N, Boukerzaza B, Ouhaibi-Djellouli H, Hachmaoui K, Benaissa FZ, Taleb L, Drabla-Ouahrani H, Deba T, Ouledhamou SA, Mehtar N, Boudjema A (2015) Association analysis of the IL-1 gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population. *Archives of oral biology* **60:** 1463-1470

-Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P (1996) Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *European journal of oral sciences* **104:** 327-334

-Bresnihan B, Cunnane G (1998) Interleukin-1 receptor antagonist. *Rheumatic diseases clinics of North America* **24:** 615-628

-Brett PM, Zygogianni P, Griffiths GS, Tomaz M, Parkar M, D'Aiuto F, Tonetti M (2005) Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *Journal of dental research* **84:** 1149-1153

-Buchs N, di Giovine FS, Silvestri T, Vannier E, Duff GW, Miossec P (2001) IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. *Genes and immunity* **2:** 222-228

-Burmester G-RA, Pezzutto (2000) Atlas de poche d'immunologie(2ème édition). *Lavoisier médecine sciences* 321

-Byrne SJ, Dashper SG, Darby IB, Adams GG, Hoffmann B, Reynolds EC (2009) Progression of chronic periodontitis can be predicted by the levels of Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola in subgingival plaque. *Oral microbiology and immunology* **24:** 469-477

-C-

-Carranza FA, Newman MG (1996) Clinical Periodontology.*Elsevier Health Sciences* 872

-Carter KW, Hung J, Powell BL, Wiltshire S, Foo BT, Leow YC, McQuillan BM, Jennens M, McCaskie PA, Thompson PL, Beilby JP, Palmer LJ (2008) Association of Interleukin-1 gene polymorphisms with central obesity and metabolic syndrome in a coronary heart disease population. *Human genetics* **124:** 199-206

-Chapple IL, Genco R (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology* **84:** S106-112

-Chen LL, Yan J (2001) Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide activated bone resorption of osteoclasts by inducing IL-1, TNF, and PGE. *Acta pharmacologica Sinica* **22:** 614-618

-Chong DL, Sriskandan S (2011) Pro-inflammatory mechanisms in sepsis. *Contributions to microbiology* **17:** 86-107

-Cochran DL (2008) Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of periodontology* **79:** 1569-1576

-D-

-Dayan S, Stashenko P, Niederman R, Kupper TS (2004) Oral epithelial overexpression of IL-1alpha causes periodontal disease. *Journal of dental research* **83:** 786-790

-de Carvalho FM, Tinoco EM, Govil M, Marazita ML, Vieira AR (2009) Aggressive periodontitis is likely influenced by a few small effect genes. *Journal of clinical periodontology* **36:** 468-473

-Dean AG, Arner TG, Sunki GG, Friedman R, Lantinga M, Sangam S, Zubieta JC, Sullivan KM, Brendel KA, Gao Z, Fontaine N, Shu M, Fuller G, Smith DC, Nitschke DA, Fagan RF (2011) Epi Info™, a database and statistics program for public health professionals. *CDC, Atlanta, GA, USA*

-Deng JS, Qin P, Li XX, Du YH (2013) Association between interleukin-1beta C (3953/4)T polymorphism and chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis. *Human immunology* **74:** 371-378

-Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, Schenkein HA (1999) Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *Journal of periodontology* **70:** 418-430

-Dinarello CA (1994) Interleukin-1. *Adv Pharmacol* **25:** 21-51

-Dinarello CA (1996) Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* **87:** 2095-2147

-Dinarello CA (2002) The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and experimental rheumatology* **20:** S1-13

-Dinarello CA (2005) Blocking IL-1 in systemic inflammation. *The Journal of experimental medicine* **201:** 1355-1359

-Dinarello CA (2009) Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *The New England journal of medicine* **360:** 2467-2470

-Dinarello CA (2010) Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell* **140:** 935-950

-Ding C, Zhao L, Sun Y, Li L, Xu Y (2012) Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism (rs2234663) and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Archives of oral biology* **57:** 585-593

-Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Lowenguth RA, Caton JG, Encarnacion M, Knowles M, Goodson JM (1995) Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *Journal of periodontology* **66:** 692-699

-E-

-Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ (2015) Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *Journal of periodontology* **86:** 611-622

-Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AG, di Giovine FS, Kornman KS (1999) The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *Journal of periodontology* **70:** 567-573

-F-

-Faizuddin M, Bharathi SH, Rohini NV (2003) Estimation of interleukin-1beta levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *Journal of periodontal research* **38:** 111-114

-Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Burgin W, Bragger U, Buser D, Duff GW, Kornman KS (2003) IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clinical oral implants research* **14:** 10-17

-Fiebig A, Jepsen S, Loos BG, Scholz C, Schafer C, Ruhling A, Nothnagel M, Eickholz P, van der Velden U, Schenck K, Schreiber S, Grossner-Schreiber B (2008) Polymorphisms in the interleukin-1 (IL1) gene cluster are not associated with aggressive periodontitis in a large Caucasian population. *Genomics* **92:** 309-315

-Folwaczny M, Glas J, Tonenchi L, Torok HP (2011) Microsatellite GT polymorphism in intron 2 of human Toll-like receptor (TLR) 2 gene and susceptibility to periodontitis. *Clinical oral investigations* **15:** 435-441

-Fortunato SJ, Menon R, Swan KF (1995) Amniochorion: a source of interleukin-8. *Am J Reprod Immunol* **34:** 156-162

-Fukushima H, Jimi E, Okamoto F, Motokawa W, Okabe K (2005) IL-1-induced receptor activator of NF-kappa B ligand in human periodontal ligament cells involves ERK-dependent PGE2 production. *Bone* **36:** 267-275

-Furutani Y, Notake M, Fukui T, Ohue M, Nomura H, Yamada M, Nakamura S (1986) Complete nucleotide sequence of the gene for human interleukin 1 alpha. *Nucleic acids research* **14:** 3167-3179

-G-

-Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP (1999) Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *Journal of clinical periodontology* **26:** 705-709

-Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ (1997) Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000* **14:** 112-143

-Genco RJ (2008) Clinical innovations in managing inflammation and periodontal diseases: the workshop on inflammation and periodontal diseases. *Journal of periodontology* **79:** 1609-1611

-Gery I, Waksman BH (1972) Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediator(s). *The Journal of experimental medicine* **136:** 143-155

-Ghislain R (2014) Test genetique et parodontites. Thèse pour l'obtention de grade de docteur en chirurgie dentaire, présentée et soutenue le 25 Février 2014. Faculté de chirurgie dentaire, Université III-Paul Sabatier Toulouse

-Giannobile WV (2008) Host-response therapeutics for periodontal diseases. *Journal of periodontology* **79:** 1592-1600

-Gonzales JR, Michel J, Rodriguez EL, Herrmann JM, Bodeker RH, Meyle J (2003) Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *European journal of oral sciences* **111:** 395-399

-Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM (1998) Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *Journal of clinical periodontology* **25:** 781-785

-Gosselin D (2012) Coordination de la reponse inflammatoire par l'interleukine1Beta Interactions avec le système nerveux central. Thèse pour l'obtention de grade de docteur en en Physiologie-Endocrinologie. Faculté de Médecine des études supérieures et postdoctorales, Université Laval Québec

-Graves D (2008) Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology* **79:** 1585-1591

-Graves DT, Chen CP, Douville C, Jiang Y (2000) Interleukin-1 receptor signaling rather than that of tumor necrosis factor is critical in protecting the host from the severe consequences of a polymicrobe anaerobic infection. *Infection and immunity* **68:** 4746-4751

-Graves DT, Cochran D (2003) The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology* **74:** 391-401

-Graves DT, Oates T, Garlet GP (2011) Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *Journal of oral microbiology* **3:** 5304

-Grenier G, Gagnon G, Grenier D (2009) Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: prevalence and effect of treatment. *Oral microbiology and immunology* **24:** 506-509

-Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E (1995) Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of periodontology* **66:** 23-29

-Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, Tastan H (2008) Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. *Journal of oral science* **50:** 151-159

-H-

-Hajishengallis G (2010) Complement and periodontitis. *Biochemical pharmacology* **80:** 1992-2001

-Henderson B, Wilson M (1998) Commensal communism and the oral cavity. *Journal of dental research* **77:** 1674-1683

-Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S (2015) Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of immunology research* **2015:** 615486

-Hodge P, Michalowicz B (2001) Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontology 2000* **26:** 113-134

-Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF (2001) Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *Journal of clinical periodontology* **28:** 430-436

-Hong CY, Lin SK, Kok SH, Cheng SJ, Lee MS, Wang TM, Chen CS, Lin LD, Wang JS (2004) The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* **33:** 162-169

-Horton JE, Leikin S, Oppenheim JJ (1972) Human lymphoproliferative reaction to saliva and dental plaque-deposits: an in vitro correlation with periodontal disease. *Journal of periodontology* **43:** 522-527

-Hou LT, Liu CM, Liu BY, Lin SJ, Liao CS, Rossomando EF (2003) Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *Journal of periodontal research* **38:** 247-254

-Houle M, Grenier D (2003) Maladies parodontales : connaissances actuelles. *Médecine etmaladies infectieuses* **33:** 331–340

-http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/.

-http://www.1000genomes.org.

-http://www.dental-tribune.com/articles/news/americas/15841_new_genetic_risk_test_for_periodontal_disease_introduced.html. News Americas. Dental tribune

-http://www.gumcare.info/grand_public/accueil.html. La santé parodontale thérapeutiques et conseils. Université Toulouse III - Paul Sabatier.

-http://www.intersurgical.fr/info/oralcare. Oral care. Intersurgical

-http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP

-http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do. IL1A - interleukin 1 alfa. PDB protein data bank.

-http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do. IL1B - interleukin 1 beta. PDB protein data bank.

-http://www.soindentaire.com/2014/10/detartrage-dentaire-et-surfacage.html. Detartrage dentaire. soins dentaires.

-http://www.usa.philips.com/c-m-pe/dental-professionals/dental_indications/oral-and-overall-health/periodontal-disease. Periodontal disease. Royal Philips- United States.

-Huang D, Pirskanen R, Hjelmstrom P, Lefvert AK (1998) Polymorphisms in IL-1beta and IL-1 receptor antagonist genes are associated with myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology* **81:** 76-81

-Hughes FJ, Turner W, Belibasakis G, Martuscelli G (2006) Effects of growth factors and cytokines on osteoblast differentiation. *Periodontology 2000* **41:** 48-72

-Hugoson A, Norderyd O, Slotte C, Thorstensson H (1998) Distribution of periodontal disease in a Swedish adult population 1973, 1983 and 1993. *Journal of clinical periodontology* **25:** 542-548

-Hussain-Bokhari SA, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M (2009) Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. *Journal of periodontology* **80:** 1574-1580

-J-

-Jamilloux Y, Seve P, Henry T (2014) Inflammasomes in human diseases. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* **35:** 730-741

-Jaradat SW, Hoder-Przyrembel C, Cubillos S, Krieg N, Lehmann K, Piehler S, Sigusch BW, Norgauer J (2013) Beta-defensin-2 genomic copy number variation and chronic periodontitis. *Journal of dental research* **92:** 1035-1040

-Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC (2001) Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *Journal of the American Dental Association* **132:** 875-880

-John Crocker DB (2005) The Science of Laboratory Diagnosis. *Wiley* 542

-K-

-Kamma JJ, Contreras A, Slots J (2001) Herpes viruses and periodontopathic bacteria in early-onset periodontitis. *Journal of clinical periodontology* **28:** 879-885

-Karasneh JA, Ababneh KT, Taha AH, Al-Abbadi MS, Ollier WE (2011) Investigation of the interleukin-1 gene cluster polymorphisms in Jordanian patients with chronic and aggressive periodontitis. *Archives of oral biology* **56:** 269-276

-Kiani Z, Tavakkol-Afshari J, Hojjat H, Arab HR, Radvar M, Sadeghizadeh M, Ebadian AR (2009) Polymorphism of IL-1alpha (-889) Gene and Its Association with Aggressive Periodontitis. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology* **8:** 95-98

-Kida Y, Kobayashi M, Suzuki T, Takeshita A, Okamatsu Y, Hanazawa S, Yasui T, Hasegawa K (2005) Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix

metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF-kappaB in human gingival fibroblasts. *Cytokine* **29:** 159-168

-Kinane DF (2000) Susceptibility and risk factors in periodontal disease. *Annals of the Royal Australasian College of Dental Surgeons* **15:** 51-56

-Kinane DF (2001) Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000* **25:** 8-20

-Kinane DF, Hart TC (2003) Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists* **14:** 430-449

-Kinane DF, Shiba H, Hart TC (2005) The genetic basis of periodontitis. *Periodontology 2000* **39:** 91-117

-King GL (2008) The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of periodontology* **79:** 1527-1534

-Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, Jr., Higginbottom FL, Duff GW (1997a) The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* **24:** 72-77

-Kornman KS, Page RC, Tonetti MS (1997b) The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000* **14:** 33-53

-Kowalski J, Gorska R, Dragan M, Kozak I (2006) Clinical state of the patients with periodontitis, IL-1 polymorphism and pathogens in periodontal pocket--is there a link? (An introductory report). *Advances in medical sciences* **51 Suppl 1:** 9-12

-Krall EA, Dawson-Hughes B, Garvey AJ, Garcia RI (1997) Smoking, smoking cessation, and tooth loss. *Journal of dental research* **76:** 1653-1659

-L-

-Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ (1998) Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* **93:** 165-176

-Laine ML, Farre MA, Gonzalez G, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, Crusius JB, Vandenbroucke JP, van Winkelhoff AJ, Pena AS (2001) Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *Journal of dental research* **80:** 1695-1699

-Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM (2000) Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology 2000* **23:** 50-62

-Lea WI, Lee YH (2012) The associations between interleukin-1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* **79:** 370-374

-Li D, Cai Q, Ma L, Wang M, Ma J, Zhang W, Pan Y, Wang L (2013) Association between MMP-1 g.-1607dupG polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *PloS one* **8:** e59513

-Li QY, Zhao HS, Meng HX, Zhang L, Xu L, Chen ZB (2005) Interleukin-1 polymorphisms in patients with aggressive periodontitis. *Shanghai kou qiang yi xue = Shanghai journal of stomatology* **14:** 333-337

-Linden GJ, Mullally BH (1994) Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *Journal of periodontology* **65:** 718-723

-Lionel P, H. E, Bernadette H, Bernard B, Sylvain D, Michel A, Gilbert F (2011) Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir. *Cours de l'Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française*

-Liu CM, Hou LT, Wong MY, Rossomando EF (1996) Relationships between clinical parameters, Interleukin 1B and histopathologic findings of gingival tissue in periodontitis patients. *Cytokine* **8:** 161-167

-Liu N, Li X, Liu C, Zhao Y, Cui B, Ning G (2010) The association of interleukin-1alpha and interleukin-1beta polymorphisms with the risk of Graves' disease in a case-control study and meta-analysis. *Human immunology* **71:** 397-401

-Liu R, Cao C, Meng H (2000) [The role of IL-1 beta and TNF-alpha in hyper-reactivity of neutrophils in rapidly progressive periodontitis patients]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese journal of stomatology* **35:** 327-329

Livak KJ (1999) Allelic discrimination using fluorogenic probes and the 5' nuclease assay. *Genet Anal* **14:** 143-149

-Loe H, Brown LJ (1991) Early onset periodontitis in the United States of America. *Journal of periodontology* **62:** 608-616

-Lopez NJ, Jara L, Valenzuela CY (2005) Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *Journal of periodontology* **76:** 234-243

-Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J (2002) Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *Journal of periodontology* **73:** 911-924

-M-

-Mao M, Zeng XT, Ma T, He W, Zhang C, Zhou J (2013) Interleukin-1alpha -899 (+4845) C->T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis of 23 case-control studies. *Gene* **532:** 114-119

-Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA (1994) Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *Journal of periodontology* **65:** 623-630

-Maria de Freitas N, Imbronito AV, Neves AC, Nunes FD, Pustiglioni FE, Lotufo RF (2007) Analysis of IL-1A(-889) and TNFA(-308) gene polymorphism in Brazilian patients with generalized aggressive periodontitis. *European cytokine network* **18:** 142-147

-Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, Kent RL, Jr., Guerrero D, Kornman K, Newman M, Stashenko P (2000) Effect of the interleukin-1 genotype on monocyte IL-1beta expression in subjects with adult periodontitis. *Journal of periodontal research* **35:** 172-177
-Martin MU, Wesche H (2002) Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family. *Biochimica et biophysica acta* **1592:** 265-280

-Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, Rizo-Rodriguez JC, Little JW, Loyola-Rodriguez JP (2009) Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of clinical periodontology* **36:** 1004-1010

-McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS (2000) Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *Journal of periodontology* **71:** 156-163

-McMahan CJ, Slack JL, Mosley B, Cosman D, Lupton SD, Brunton LL, Grubin CE, Wignall JM, Jenkins NA, Brannan CI, et al (1991) A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *The EMBO journal* **10:** 2821-2832

-Mercurio F, Manning AM (1999) Multiple signals converging on NF-kappaB. *Current opinion in cell biology* **11:** 226-232

-Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ, Jr., Pihlstrom BL (1991) Periodontal findings in adult twins. *Journal of periodontology* **62:** 293-299

-Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA (2000a) Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Journal of periodontology* **71:** 1699-1707

-Michalowicz BS, Ronderos M, Camara-Silva R, Contreras A, Slots J (2000b) Human herpesviruses and Porphyromonas gingivalis are associated with juvenile periodontitis. *Journal of periodontology* **71:** 981-988

-Moore WE, Moore LV (1994) The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000* **5:** 66-77

-Moreira PR, de Sa AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO (2005) A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *Journal of periodontal research* **40:** 306-311

-Moxley G, Han J, Stern AG, Riley BP (2007) Potential influence of IL1B haplotype and IL1A-IL1B-IL1RN extended haplotype on hand osteoarthritis risk. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* **15:** 1106-1112

-N-

-Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo JL, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ (2007) The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *The Journal of experimental medicine* **204:** 3037-3047

-Nardone V, D'Asta F, Brandi ML (2014) Pharmacological management of osteogenesis. *Clinics (Sao Paulo)* **69:** 438-446

-Nares S (2003) The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontology 2000* **32:** 36-49

-Nduka OO, Parrillo JE (2011) The pathophysiology of septic shock. *Critical care nursing clinics of North America* **23:** 41-66

-Nibali L, Donos N, Brett PM, Parkar M, Ellinas T, Llorente M, Griffiths GS (2008) A familial analysis of aggressive periodontitis - clinical and genetic findings. *Journal of periodontal research* **43:** 627-634

-Nicklin MJ, Barton JL, Nguyen M, FitzGerald MG, Duff GW, Kornman K (2002) A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. *Genomics* **79:** 718-725

-Nicklin MJ, Weith A, Duff GW (1994) A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* **19:** 382-384

-O-

-Obiechina N (2011) *understanding Periodontitis: A Comprehensive Guide to Periodontal Disease for Dentists, Dental Hygienists and Dental Patients*.
-Offenbacher S (1996) Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* **1:** 821-878

-Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J (1996) Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of periodontology* **67:** 1103-1113

-Okada H, Murakami S (1998) Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists* **9:** 248-266

-Ozer Yucel O, Berker E, Mesci L, Eratalay K, Tepe E, Tezcan I (2015) Analysis of TNF-alpha (-308) polymorphism and gingival crevicular fluid TNF-alpha levels in aggressive and chronic periodontitis: A preliminary report. *Cytokine* **72:** 173-177

-P-

-Page RC (1991) The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontal research* **26:** 230-242

-Page RC, Kornman KS (1997) The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* **14:** 9-11

-Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS (1997) Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000* **14:** 216-248

-Papapanou PN (1999) Epidemiology of periodontal diseases: an update. *Journal of the International Academy of Periodontology* **1:** 110-116

-Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen G (2001) Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *Journal of clinical periodontology* **28:** 389-396

-Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ (2000) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *Journal of clinical periodontology* **27:** 682-689

-Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW (2005) Periodontal diseases. *Lancet* **366:** 1809-1820

-Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J (1992) A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *European journal of clinical investigation* **22:** 396-402

- Puri K, Chhokra M, Dodwad V, Puri N (2015) Association of interleukin-1 alpha (-889) gene polymorphism in patients with generalized aggressive and chronic periodontitis. *Dental research journal* **12:** 76-82

-Q-

-Quappe L, Jara L, Lopez NJ (2004) Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *Journal of periodontology* **75:** 1509-1515

-R-

-Read RC, Cannings C, Naylor SC, Timms JM, Maheswaran R, Borrow R, Kaczmarski EB, Duff GW (2003) Variation within genes encoding interleukin-1 and the interleukin-1 receptor antagonist influence the severity of meningococcal disease. *Annals of internal medicine* **138:** 534-541

-Reichert S, Stein JM, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, Glaser C, Schaller HG, Schulz S (2011) The genetic impact of the Q551R interleukin-4 receptor alpha polymorphism for aggressive or chronic periodontitis and the occurrence of periodontopathic bacteria. *Archives of oral biology* **56:** 1485-1493

-Rogers MA, Figliomeni L, Baluchova K, Tan AE, Davies G, Henry PJ, Price P (2002) Do interleukin-1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants?. *Journal of periodontal research* **37:** 37-41

-Roussel-Vavasseur L (2008) Caractérisation de l'interleukine-33, une cytokine nucléaire associée à la chromatine. Thèse pour l'obtention de grade de docteur en Biologie Moléculaire et Biochimie, présentée et soutenue le 11 juin 2008. Ecole doctorale Biologie-Santé-Biotechnologies, Université III - Paul Sabatier Toulouse

-Roux S (2000) RANKL, RANK et l'ostéoprotégérine : un système fondamental dans la résorption osseuse. *Cours Service de Rhumatologie, CHU Sherbrooke, Québec*

-Roux S, Orcel P (2000b) Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis research* **2:** 451-456

-Ruwanpura SM, Noguchi K, Ishikawa I (2004) Prostaglandin E2 regulates interleukin-1beta-induced matrix metalloproteinase-3 production in human gingival fibroblasts. *Journal of dental research* **83:** 260-265

-S-

-Saidi-Ouahrani N, Bouziane D (2006) hérédité des parodontites agressives. *journal de parodontologie orale* **26:** 137

-Saidi-Ouahrani N, Bouziane D, Blkaaloul D (2006) analyse génétique des parodontites agressives dans l'ouest algérien *journal de parodontologie orale* **25:** 309

-Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A (2003) Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *Journal of clinical periodontology* **30:** 35-41

-Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S (1997) Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of periodontology* **68:** 127-135

-Santtila S, Savinainen K, Hurme M (1998) Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. *Scandinavian journal of immunology* **47:** 195-198

-Saxby MS (1987) Juvenile periodontitis: an epidemiological study in the west Midlands of the United Kingdom. *Journal of clinical periodontology* **14:** 594-598

Saxen L, Nevanlinna HR (1984) Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clinical genetics* **25:** 332-335

-Sayers NM, James JA, Drucker DB, Blinkhorn AS (1999) Possible potentiation of toxins from Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, and Porphyromonas gingivalis by cotinine. *Journal of periodontology* **70:** 1269-1275

-Scannapieco FA (2005) Systemic effects of periodontal diseases. *Dental clinics of North America* **49:** 533-550

-Scapoli C, Borzani I, Guarnelli ME, Mamolini E, Annunziata M, Guida L, Trombelli L (2010) IL-1 gene cluster is not linked to aggressive periodontitis. *Journal of dental research* **89:** 457-461

-Scapoli C, Trombelli L, Mamolini E, Collins A (2005) Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis. *Genes and immunity* **6:** 44-52

-Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SR (2002) Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* **29:** 587-591

-Schafer AS, Jepsen S, Loos BG (2011) Periodontal genetics: a decade of genetic association studies mandates better study designs. *Journal of clinical periodontology* **38:** 103-107

-Seguier S, Souza SL, Sverzut AC, Simioni AR, Primo FL, Bodineau A, Correa VM, Coulomb B, Tedesco AC (2010) Impact of photodynamic therapy on inflammatory cells during human chronic periodontitis. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology* **101:** 348-354

-Seidler B, Miller SC, Wolf W (1950) Systemic aspects of precocious advanced alveolar bone destruction; preliminary report. *J Am Dent Assoc* **40:** 49-58

-Seymour RA, Heasman PA (1995) Tetracyclines in the management of periodontal diseases. A review. *Journal of clinical periodontology* **22:** 22-35

-Shirakawa F, Saito K, Bonagura CA, Galson DL, Fenton MJ, Webb AC, Auron PE (1993) The human prointerleukin 1 beta gene requires DNA sequences both proximal and distal to the transcription start site for tissue-specific induction. *Molecular and cellular biology* **13:** 1332-1344

-Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ (2000) Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alpha protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *Journal of dental research* **79:** 1864-1869

-Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ (1997) Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* **89:** 309-319

-Sims JE, March CJ, Cosman D, Widmer MB, MacDonald HR, McMahan CJ, Grubin CE, Wignall JM, Jackson JL, Call SM, et al. (1988) cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science* **241:** 585-589

-Sims JE, Nicklin MJ, Bazan JF, Barton JL, Busfield SJ, Ford JE, Kastelein RA, Kumar S, Lin H, Mulero JJ, Pan J, Pan Y, Smith DE, Young PR (2001) A new nomenclature for IL-1-family genes. *Trends in immunology* **22:** 536-537

-Socransky SS (1977) Microbiology of periodontal disease -- present status and future considerations. *Journal of periodontology* **48:** 497-504

-Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J (1984) New concepts of destructive periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* **11:** 21-32

-Solovieva S, Kamarainen OP, Hirvonen A, Hamalainen S, Laitala M, Vehmas T, Luoma K, Nakki A, Riihimaki H, Ala-Kokko L, Mannikko M, Leino-Arjas P (2009) Association between interleukin 1 gene cluster polymorphisms and bilateral distal interphalangeal osteoarthritis. *The Journal of rheumatology* **36:** 1977-1986

-Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD, Socransky SS (1991) Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* **18:** 548-554

-Strachan T, Read A (1998) Génétique moléculaire humaine. *Lavoisier médecine sciences* 781

-Stylianou E, O'Neill LA, Rawlinson L, Edbrooke MR, Woo P, Saklatvala J (1992) Interleukin 1 induces NF-kappa B through its type I but not its type II receptor in lymphocytes. *The Journal of biological chemistry* **267:** 15836-15841

-Stylianou E, Saklatvala J (1998) Interleukin-1. *The international journal of biochemistry & cell biology* **30:** 1075-1079

-T-

-Taba M, Jr., Souza SL, Mariguela VC (2012) Periodontal disease: a genetic perspective. *Brazilian oral research* **26 Suppl 1:** 32-38

-Taga H, Taga K, Wang F, Chretien J, Tosato G (1995) Human and viral interleukin-10 in acute Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *The Journal of infectious diseases* **171:** 1347-1350

-Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H (2002) Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *Journal of clinical periodontology* **29:** 882-888

-Taubman MA, Stoufi ED, Seymour GJ, Smith DJ, Ebersole JL (1988) Immunoregulatory aspects of periodontal disease. *Advances in dental research* **2:** 328-333

-Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT (2004) Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000* **35:** 158-182

-Tenenbaum A (1996) Parodontologie du diagnostic à la pratique. *De Boeck Supérieur* 294

-Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ (2001) Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *Journal of the American Geriatrics Society* **49:** 557-563

- The American Academy of Periodontology (1996) Systemic antibiotics in periodontics. *Journal of periodontology* **67:** 831-838

-Ting M, Contreras A, Slots J (2000) Herpesvirus in localized juvenile periodontitis. *Journal of periodontal research* **35:** 17-25

-Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *The New England journal of medicine* **356:** 911-920

-Tregouet DA, Garelle V (2007) A new JAVA interface implementation of THESIAS: testing haplotype effects in association studies. *Bioinformatics* **23:** 1038-1039

-Turvey SE, Broide DH (2010) Innate immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology* **125:** S24-32

-V-

-Vandenbroeck K (2006) Cytokine Gene Polymorphisms in Multifactorial Conditions. *CRC Press* 488

-Vergnes JN, Sixou M (2007) Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* **196:** 135 e131-137

-Virtanen IM, Karppinen J, Taimela S, Ott J, Barral S, Kaikkonen K, Heikkila O, Mutanen P, Noponen N, Mannikko M, Tervonen O, Natri A, Ala-Kokko L (2007) Occupational and genetic risk factors associated with intervertebral disc disease. *Spine* **32:** 1129-1134

-W-

-Wada N, Maeda H, Yoshimine Y, Akamine A (2004) Lipopolysaccharide stimulates expression of osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappa B ligand in periodontal ligament fibroblasts through the induction of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Bone* **35:** 629-635

-Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, di Giovine FS, Hart TC (2000) Genetic polymorphisms of the IL-1alpha and IL-1beta genes in African-American LJP patients and an African-American control population. *Journal of periodontology* **71:** 723-728

-Werman A, Werman-Venkert R, White R, Lee JK, Werman B, Krelin Y, Voronov E, Dinarello CA, Apte RN (2004) The precursor form of IL-1alpha is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101:** 2434-2439

-Wilson TG, Kornman KS (1996) Fundamentals of Periodontics. *Quintessence Publishing Company* 564

-Wolf HR, Edith M, Rateitschak, KH (2005) *Parodontologie 3e ed.Paris Masson 532*

-Wong KH, Rong SS, Chong KK, Young AL, Pang CP, Chen LJ (2015) Genetic Associations of Interleukin-related Genes with Graves' Ophthalmopathy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific reports* **5:** 16672

-Y-

-Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgunlu TG, Cakmak SE, Yalin OO (2010) Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain medicine* **11:** 492-497

-Z-

-Zheng Y, Humphry M, Maguire JJ, Bennett MR, Clarke MC (2013) Intracellular interleukin-1 receptor 2 binding prevents cleavage and activity of interleukin-1alpha, controlling necrosis-induced sterile inflammation. *Immunity* **38:** 285-295

-Zhong L, Zhang Y, Zhang J, Yang A, Huang H (2002) [The association of interleukin-1 gene polymorphisms with the susceptibility to chronic periodontitis in Uighur]. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics* **19:** 405-408

-Zhong Q, Ding C, Wang M, Sun Y, Xu Y (2012) Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis based on 14 case-control studies. *Cytokine* **60:** 47-54

-Zhu X, Komiya H, Chirino A, Faham S, Fox GM, Arakawa T, Hsu BT, Rees DC (1991) Three-dimensional structures of acidic and basic fibroblast growth factors. *Science* **251:** 90-93

Résumé

Les parodontites agressives (PA) et chroniques (PC) sont des pathologies infectieuses buccales ayant une étiologie complexe et multifactorielle. La destruction inflammatoire de la structure porteuse de la dent causant les parodontites résulte de l'interaction entre les facteurs microbiens et les facteurs immunogénétiques. Le mécanisme d'action exact par lequel les facteurs génétiques modifient le cours de ces pathologies est encore mal compris. Nous avons fait appel à différentes approches d'études, dans le but de contribuer à la caractérisation génétique des parodontites au sein des familles Algériennes.

Dans la première partie de notre étude, nous avons analysé des arbres généalogiques de 100 familles présentant ces affections. Cette première approche est appuyée par une étude de génétique quantitative, permettant d'estimer l'héritabilité des deux formes de la parodontite.

Dans la seconde partie, nous avons recherché l'association entre les deux polymorphismes génétiques *IL-1A* (C-889T) (rs1800587), *IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) et l'apparition des parodontites, par le biais d'une étude cas/ témoin. Nous avons génotypé 297 sujets (128 témoins sains et 151 cas dont 60 sujets souffrants de la PA et 91 présentant la PC). Le génotypage a été réalisé par discrimination allélique TaqMan. Les différents paramètres cliniques et environnementaux pouvant accroitre le risque de pathogenèse et de survenue de la maladie ont été également étudiés. La comparaison des fréquences alléliques, génotypiques et haplotypiques entre les deux groupes a été établi par le calcul de l'odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%.

L'analyse familiale a montré que le mode de transmission des parodontites n'est pas simple mais complexe. En outre, l'approche quantitative a montré que le développement de la PA et la PC dans ces familles est dû à une part génétique considérable de 46% et de 84% respectivement.

Concernant l'étude moléculaire, des différences significatives ont été rapportées concernant l'allèle mineur "T "des deux polymorphismes. Nous avons trouvé que les polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) jouent un rôle significatif dans le risque de développement des parodontites dans la population Algérienne.

Nous concluons dans cette étude, que le mode de transmission des parodontites est complexe, incluant une part importante de la composante génétique représentée par des valeurs d'héritabilité de 46% pour la PA et à 84% pour la PC. Les polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) semblent être associés à la survenue de la forme agressive de la parodontite. Il serait intéressant d'explorer d'autres polymorphismes des gènes intervenants dans la réponse inflammatoire. Mais il est surtout important d'accroitre le nombre de familles étudiées afin de caractériser d'une manière plus précise la susceptibilité et le déterminisme génétique des parodontites dans la population Algérienne.

Mots clés : parodontite, héritabilité, polymorphismes, IL-1A, IL-1B, population Algérienne.