

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2018

N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 20 DECEMBRE 2018

Par Céline, DECOURCELLE

Née le 23 novembre 1993 à Lille – France

**QUELS SONT LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE INFLUENÇANT LES
PARODONTITES ?**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur François BOSCHIN

Madame le Docteur Céline CATTEAU

Monsieur le Docteur Romain DEGAEY

Présentation de la Faculté Dentaire et de l'Université de Lille

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable du Département de Biologie Orale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du Jury...

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université René DESCARTES (PARIS V)

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Habilitation à Diriger des Recherches

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Responsable du département de Biologie Orale

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury.

Veillez trouver à travers ce travail, l'expression de mon admiration et de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur François BOSCHIN

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Diplôme d'Etudes Approfondies de Génie Biologiques et Médicales

Certificat d'Etudes Supérieures de Technologie des Matériaux utilisés en Art Dentaire

Certificat d'Etudes Supérieures de Parodontologie

Responsable du Département de Parodontologie

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'avoir pris la direction de cette thèse. Malgré un emploi du temps chargé et le peu de temps imparti, vous avez su vous rendre disponible. Merci pour votre aide, et vos conseils qui ont abouti à la rédaction de ce travail. Veuillez y trouver l'expression de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance.

Madame le Docteur Céline CATTEAU

Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Prévention, Epidémiologie, Economie de la santé, Odontologie Légale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université d'Auvergne

Master II Recherche « Santé et Populations » - Spécialité Evaluation en Santé & Recherche Clinique – Université Claude Bernard (Lyon I)

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales (Lille 2)

Formation à la sédation consciente par administration de MEOPA pour les soins dentaires (Clermont-Ferrand)

Formation certifiante « concevoir et évaluer un programme éducatif adapté au contexte de vie d'un patient » (CERFEP Lille)

Responsable du Département Prévention et Epidémiologie, Economie de la Santé et Odontologie Légale

Coordonnateur inter-régional du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Médecine Bucco-Dentaire

Je vous suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de siéger dans ce jury.

Je vous remercie pour vos qualités d'enseignante et votre investissement au sein de la faculté, veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Romain DEGAEY

Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Diplôme d'Etudes Spécialisées de Médecine Buccale

Ancien interne des hôpitaux

*Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury.
Au travers de ce travail, veuillez trouver l'expression
de ma gratitude.*

Table des matières

1	Introduction.....	16
2	Identification des facteurs influençant les parodontites.....	18
2.1	Évolution du modèle de compréhension des maladies parodontales	19
2.2	L'épidémiologie	20
2.2.1	Différents types d'études.....	21
2.2.2	Niveau de preuve.....	23
2.2.3	Mesures épidémiologiques	25
2.2.3.1	Les mesures de risque	25
2.2.3.2	Les mesures d'association	25
2.2.4	La signification causale de l'association	26
2.2.5	Sources d'erreurs.....	27
2.2.5.1	Absence d'un plan d'étude normalisé.....	27
2.2.5.2	L'examen en bouche partielle.....	27
2.3	Identification des facteurs de risque.....	28
2.3.1	Définitions	28
2.3.1.1	A l'échelle épidémiologique	29
2.3.1.2	A l'échelle individuelle.....	29
2.3.2	L'estimation du risque	30
2.3.3	Les facteurs de risque de parodontite.....	30
2.3.3.1	Identification des facteurs de risque potentiels.....	30
2.3.3.2	Examination de littérature sur ces facteurs de risque présumés ..	36
2.3.4	Conclusion	40
3	Le tabac.....	41
3.1	Généralités.....	42
3.1.1	La consommation tabagique.....	42
3.1.2	Composition d'une cigarette	42
3.2	Association entre tabac et maladies parodontales.....	43
3.3	Effets du tabagisme	45
3.3.1	Sur la plaque dentaire.....	45
3.3.2	Sur le microbiote oral	45
3.3.2.1	Le microbiote parodontal.....	45
3.3.2.2	Le microbiote sous-gingival des fumeurs	48
3.3.3	Sur la vascularisation gingivale.....	52
3.3.4	Le fluide gingival créviculaire (FGC)	54
3.3.5	Sur la réponse immunitaire	55
3.3.5.1	Au niveau de la poche parodontale	55
3.3.5.2	Au niveau des tissus parodontaux.....	55
3.3.5.3	Les polynucléaires neutrophiles	56
3.3.5.3.1	Action dans les tissus parodontaux sains.....	56
3.3.5.3.2	Action dans les tissus parodontaux pathologiques.....	56
3.3.5.3.3	Action dans les tissus parodontaux pathologiques et exposés au tabac	57
3.3.5.4	Les lymphocytes.....	58
3.3.5.5	Les macrophages.....	59
3.3.6	Sur la fonction fibroblastique.....	60

3.3.7	Effets du tabagisme sur le traitement parodontal.....	61
3.3.8	Effets du tabagisme passif.....	61
3.3.9	Les mécanismes d'action du tabac sur le parodonte	62
3.4	La cigarette électronique.....	64
3.5	Conclusion	65
4	Le diabète.....	66
4.1	Généralités sur le diabète	67
4.1.1	Différentes formes de diabètes	67
4.1.2	Le contrôle glycémique	68
4.1.3	Complications entraînées par le diabète.....	68
4.2	Association entre diabète et maladies parodontales.....	69
4.2.1	Association entre le diabète et les maladies parodontales	69
4.2.1	Association entre diabète non équilibré et maladies parodontales	72
4.2.2	Conclusion	74
4.3	Influence du diabète sur les parodontites.....	74
4.3.1	Influence sur le microbiote oral	74
4.3.1.1	Influence du diabète de type 1	74
4.3.1.2	Influence du diabète de type 2	76
4.3.1.3	Conclusion.....	78
4.3.2	Influence sur la réponse inflammatoire :	79
4.3.2.1	L'altération de la fonction des neutrophiles.....	79
4.3.2.2	L'augmentation des médiateurs et cytokines pro-inflammatoires dans le fluide gingivale crévculaire	79
4.3.2.3	La formation de produits de glycation avancés	81
4.3.2.3.1	Présence d'AGE et de RAGE dans les tissus parodontaux.....	81
4.3.2.3.2	Effets des AGE et RAGE	82
4.3.2.4	Les mécanismes d'action du diabète sur le parodonte.....	85
4.4	Conclusion	87
5	Conclusion.....	88
	Table des illustrations	89
	Table des tableaux.....	90
	Références bibliographiques.....	91
	Annexe.....	98
	Annexe 1 : Résumé des résultats des études incluses dans la méta-analyse de Borrell et al.....	98

Table des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGE : Advanced Glycation End-products

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

CAL : Clinical Attachment Loss

CAM : Molécule d'Adhésion Cellulaire

ELISA : Enzyme-Link Immuno Assay

FGC : Fluide Gingival Crévriculaire

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGF : Fibroblastes Gingivaux Humains

IL : Interleukines

LPS : Lipo-Polyssacharides

MEC : Matrice Extra-Cellulaire

MMP : Métalloprotéases Matricielles

NF-KB : Facteur Nucléaire Kappa B

NHANES : National Health and Examination Survey

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

PGE2 : Prostaglandine E2

PMN : Polynucléaires Neutrophiles

PPD : Periodontal Probing Depth

PS : Parodontite Sévère

RAGE : Receptor of Advanced Glycation End-products

RANK : Récepteur du facteur Nucléaire Kappa B

RANKL : Ligand du Récepteur du facteur Nucléaire Kappa B

REC : Gingival Recession

RR : Risque Relatif

RT – PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

TP : Parodontite Totale

TNF : Tumor Necrosis Factor

1 Introduction

Les parodontites sont des maladies infectieuses multifactorielles, à composante inflammatoire, d'origine bactérienne, affectant le parodonte superficiel et le parodonte profond ; c'est-à-dire : la gencive, le cément, le desmodonte, et l'os alvéolaire. Elles entraînent une perte d'attache, ainsi qu'une alvéolyse, qui sont des conséquences irréversibles de la pathologie (contrairement aux gingivites, qui auront des effets réversibles).

Les parodontites sont toujours précédées d'une gingivite, mais les gingivites n'évoluent pas constamment vers une parodontite.

La parodontite chronique est la forme la plus fréquente de parodontite (1).

Une méta-analyse sur la prévalence des parodontites sévères a montré que près de 700 millions de personnes en sont touchées dans le monde (2).

Au cours des dernières décennies, de nombreux facteurs influençant les parodontites, ont été mis en évidence. Des différences interindividuelles existent : certains individus sont plus susceptibles à la survenue, au développement et/ou à la réponse au traitement des parodontites (3). Ce sont des facteurs modifiables ou non, acquis ou innés, et environnementaux ou non, qui, en modifiant les voies physiologiques vont influencer la réponse biologique face aux agressions bactériennes (4). Ces facteurs sont appelés facteurs ou indicateurs de risque en fonction de l'intensité du niveau de preuve qui les caractérise (1).

L'identification et la prise en charge des facteurs influençant les parodontites sont devenues un élément clé du diagnostic et du traitement des patients atteints de parodontite (5,6).

Leur identification a 2 objectifs :

- L'instauration d'une prise en charge individualisée : la médecine personnalisée étant le nouveau concept de la médecine actuelle, en prenant en compte les marqueurs moléculaires et biologiques individuels, combinés aux facteurs de risque traditionnels, pour prédire plus clairement l'évolution d'une pathologie, et son choix thérapeutique (4) ;

- Et permet de mettre en évidence des cibles stratégiques, afin d'orienter les politiques de santé. Le but étant, de potentialiser leurs résultats, tout en contrôlant les budgets engagés, participant ainsi, à l'économie de la santé (1).

2 Identification des facteurs influençant les parodontites

Un concept assez récent, selon lequel, le taux de progression, l'âge d'apparition et la gravité de la maladie parodontale chez un individu, sont déterminés par des facteurs de risque systémiques chez l'hôte, a été rendu possible par la compréhension de l'épidémiologie des maladies parodontales, et, par la compréhension du rôle et de l'influence de ces facteurs de risque (7).

Il existe de nombreux facteurs influençant les parodontites, cependant, il en existe pour lesquels la littérature a été moins développée. C'est le cas des conditions systémiques et des facteurs protecteur de parodontite, qui ne seront pas développés ici (7). L'accent a donc été mis sur les facteurs de risque qui influencent les parodontites.

De plus, nous nous concentrerons sur les facteurs qui sont relativement fréquents dans la population générale, et qui présentent un risque important pour la population. Les études épidémiologiques ont permis l'identification de ces facteurs.

A l'origine, l'approche épidémiologique des maladies parodontales visait à identifier le ou les facteurs liés à la survenue de la maladie (8).

Il a été reconnu que les micro-organismes constituant la plaque dentaire constituent le facteur étiologique principal des parodontites. Et ce serait la migration apicale de ce biofilm dentaire qui serait responsable des maladies parodontales (9,10), mais qui ne serait pas responsable à lui seul des parodontites (3), d'autres facteurs entrant en jeu.

2.1 Évolution du modèle de compréhension des maladies parodontales (7)

Dans les années 60, le concept, qui dominait, était que tous les individus étaient égaux dans leur sensibilité face aux maladies parodontales. Cette notion provenait probablement d'une observation : la plupart des adultes souffraient d'une maladie parodontale au cours de leur vie.

Puis, il y a eu une avancée avec la mesure des indicateurs parodontaux : la perte d'attache, la profondeur de poche, et l'inflammation gingivale. Ces mesures ont été appliquées pour déterminer la prévalence et l'incidence des parodontites dans la population. On a alors constaté que seul un sous-groupe d'adultes souffrait de parodontite sévère (qui était défini par la perte d'attache et la formation de poche parodontale). Cette prise de conscience concernant la présence de parodontite sévère chez certains individus alors que d'autres individus étaient cliniquement en bonne santé, a permis de se questionner sur la présence de facteurs de sensibilité ou de résistance d'un individu à la maladie parodontale. C'est – à – dire : quels sont les facteurs de risque de parodontite ?

Il a fallu attendre les années 80, pour que la question des facteurs de risque ne soit réellement étudiée. Au cours des dernières décennies, notre concept des facteurs de risque et des mécanismes impliqués dans la survenue et le développement de la maladie s'est développé de manière considérable ; en partant d'une vision simpliste des microbes, causant directement les signes cliniques et symptômes d'une parodontite, pour arriver à notre vision actuelle de la parodontite, grâce à la compréhension de l'importance du système immunitaire et de la réponse inflammatoire de l'hôte, en tant que maladie multifactorielle, influencée par des facteurs de risque génétiques et environnementaux.

Plusieurs développements sont intervenus pour rendre possible l'étude des facteurs de risque :

- Le développement de plusieurs bases de données nationales aux États-Unis et dans d'autres pays : comme l'enquête nationale américaine sur la santé et la nutrition (NHANES), avec une évaluation des facteurs démographiques, des facteurs systémiques et des habitudes de vie, mais aussi la création d'un programme financé par la recherche dentaire et cranio faciale, pour les centres de recherche sur les maladies parodontales, qui permet un financement nécessaire à de vastes études épidémiologiques, sur les facteurs de risque de maladies parodontales.
- Et le développement d'ordinateurs de plus en plus puissants, ainsi que des techniques statistiques plus sophistiquées et plus perfectionnées, comme la régression logistique ou linéaire multivariée, qui sont utilisées pour l'analyse des études épidémiologiques des facteurs de risque, en ajustant les variables confondantes ou les covariants, pour aider à isoler et à identifier des facteurs de risque indépendants, et spécifiques, dans de grandes bases de données.

2.2 L'épidémiologie

Selon l'OMS (1968), « l'épidémiologie est l'étude de la distribution des maladies et des invalidités dans les populations humaines, ainsi que des influences qui déterminent cette distribution ».

Cette discipline permet une meilleure compréhension et connaissance des maladies. Il s'agit d'un outil de décision dans la pratique médicale, et d'un guide pour les actions de santé publique.

Il existe plusieurs types d'épidémiologies :

- L'épidémiologie descriptive, qui permet la description des phénomènes de santé, en quantifiant l'existence ou l'apparition d'un événement lié à la santé, et en décrivant sa distribution.
- L'épidémiologie étiologique, qui permet l'explication de leurs étiologies
- Et l'épidémiologie évaluative, qui permet la recherche de méthodes d'intervention efficaces au niveau diagnostic et thérapeutique.

L'épidémiologie descriptive et l'épidémiologie étiologique sont des épidémiologies observationnelles, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas de rôle dans l'attribution des facteurs qu'on leur attribue.

L'épidémiologie évaluative, et quant à elle, une épidémiologie interventionnelle, c'est-à-dire que l'enquêteur est responsable de l'exposition.

Les données épidémiologiques sont obtenues par la réalisation d'études.

2.2.1 Différents types d'études

Il existe différents types d'études épidémiologiques, que nous pouvons classer en fonction de leur conception :

- Selon que l'intervention est ou n'est pas sous le contrôle du chercheur ;
- ou selon qu'il s'agisse d'une synthèse de travaux publiés jusque-là (1).

Ces études épidémiologiques peuvent aussi être classées en fonction de leur rapport au temps (1) :

- Les études prospectives, ou exposés/non exposés, ou études de cohortes, sont des études dans lesquelles, les sujets sont divisés en deux groupes, l'un exposé au facteur lié, et l'autre non exposé, avant que l'évènement étudié ne se produise. Les chercheurs analysent les effets de l'exposition à un facteur donné sur la survenue de la maladie ;
- Les études rétrospectives, ou cas témoins, sont des études dans lesquelles les chercheurs analysent à postériori l'exposition d'un groupe de sujets sélectionnés au moment de l'inclusion, en fonction du statut face à l'évènement (présent ou absent) ;
- Et les études transversales ou enquêtes de prévalence sont les études dans lesquelles les chercheurs sélectionnent un groupe de sujets dans une population donnée. Ceux-ci mesurent la présence ou l'absence simultanée de l'indicateur de risque et de l'évènement étudié.

Tableau 1 : Classification des études en fonction de leur plan expérimental (adapté de Bouchard et al). 2014 (1)

Études observationnelles (non interventionnelles)	- Rapport de cas (descriptives) : description d'un fait médical nouveau		
	- Cas – témoin (rétrospectives) : construction d'une hypothèse		
	- Enquêtes (transversales) : étude de la fréquence d'une maladie		
	- Cohortes (prospectives) : confirmation d'une hypothèse		
Études expérimentales (interventionnelles)	- Essai clinique non contrôlé (sans groupe témoin) : Essai avant / après (série de cas) : effet d'un traitement sur un groupe de patient		
	- Essai clinique contrôlé	≥ 2 groupes parallèles (avec groupe témoin)	Non randomisé (pas de tirage au sort) : effet d'un ou plusieurs traitements sur au moins deux groupes de patients. Les patients sont attribués à un groupe en fonction de l'indication ou de leur ordre d'arrivée dans l'étude
			Randomisé* (tirage au sort) : effet d'un ou de plusieurs traitements sur ou moins deux groupes de patients. Les patients sont attribués à un groupe au hasard (leur chance d'appartenir à l'un des deux groupes est identique)
	1 groupe autocontrôlé** (self controlled)		Essai en bouche divisée (split mouth) : chaque patient reçoit simultanément et symétriquement à droite et à gauche de sa bouche au moins deux traitements différents
			Essai croisé (cross-over) : chaque patient reçoit consécutivement au moins deux traitements différents
<p>Revue systématique*** : méthode de sélection d'articles de la littérature par deux chercheurs indépendants à partir d'une question posée et synthèse des résultats</p> <p>- Méta-analyses : analyse statistique des articles sélectionnés par la revue systématique.</p>			

* L'essai clinique randomisé (ECR) est la référence en termes de niveau de preuve des essais cliniques.

** Le patient est son propre témoin. Par définition, les essais cliniques de ce type sont randomisés : le côté traité (bouche divisée) ou la chronologie des traitements (essai croisé) font l'objet d'un tirage au sort.

*** Une revue non systématique est appelée « revue narrative ». Le niveau de preuve des revues narratives est de niveau 5.

2.2.2 Niveau de preuve

A chaque type d'étude correspond un niveau de preuve.

Le plus haut niveau de preuve est assuré par les essais cliniques randomisés, qui constituent la référence en termes d'essais cliniques, ou mieux, par la compilation de plusieurs d'entre eux au sein de revues systématiques homogènes (1).

Le niveau de preuve d'une étude caractérise sa capacité à répondre à la question posée, qui est jugée sur la correspondance de l'étude au cadre du travail et sur les caractéristiques suivantes :

- L'adéquation du protocole d'étude à la question posée ;
- L'existence ou non de biais importants dans la réalisation ;
- L'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude ;
- Et sur la puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon (11).

Cependant, les niveaux de preuve doivent être modulés en fonction de la qualité de l'étude, c'est-à-dire qu'un essai clinique randomisé de faible puissance peut être rétrogradé à un niveau inférieur.

Tableau 2 : Tableau des niveaux de preuve du centre d'Evidence-Based Medicine d'Oxford (version 2011) (12)

Question	Etape 1 (Niveau 1*)	Etape 2 (Niveau 2*)	Etape 3 (Niveau 3*)	Etape 4 (Niveau 4*)	Etape 5 (Niveau 5)
Quelle est la fréquence du problème ?	Etude récente et locale sur des échantillons aléatoires (ou recensement)	Revue systématique d'études dont les conditions sont proches mais non identiques aux conditions locales**	Etude locale sur des échantillons non aléatoires**	Série de cas**	/
Le diagnostic ou le test de contrôle est-il exact ? (Diagnostic)	Revue systématique d'études transversales menées en aveugle et utilisant un standard de référence appliqué de manière constante	Etude transversale menée en aveugle et utilisant un standard de référence appliqué de manière constante	Série de cas à recrutement non consécutif ; étude transversale sans standard de référence appliqué de manière constante **	Etude cas-témoins ; étude avec un standard de référence non-indépendant ou de faible qualité **	Raisonnement déductif basé sur la pathophysiologie
Que se passera-t-il si aucun traitement n'est appliqué ? (Pronostic)	Revue systématique d'études de cohortes où les patients sont inclus au début de leur maladie (<i>inception cohort</i>)	Etude de cohorte où les patients sont inclus au début de leur maladie (<i>inception cohort</i>)	Etude de cohorte ; considération du groupe contrôle (non traité) dans un essai contrôlé randomisé	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude de cohorte pronostique de pauvre qualité **	/
Cette intervention est-elle bénéfique ? (Bénéfices du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ou d'essais de taille 1 (<i>n-of-1 trials</i>)	Essai contrôlé randomisé ; étude d'observation avec effet majeur	Etude de cohorte non randomisée**	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôle a précédé celle du groupe étudié**	Raisonnement déductif basé sur la pathophysiologie
Quels sont les effets indésirables fréquents ? (Effets indésirables du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ; revue systématique d'études cas-témoins recrutés dans la population d'une étude de cohorte ; revue systématique d'essais de taille 1 (<i>n-of-1 trials</i>) ; revue systématique d'études d'observation avec un effet majeur	Essai contrôlé randomisé ; (exceptionnellement) étude d'observation avec effet majeur	Etude de cohorte contrôlée non randomisée (surveillance post-commercialisation) à condition qu'il y ait un nombre suffisant de patients par rapport à la fréquence de l'événement (pour les effets à long terme, la durée du suivi doit être suffisante)**	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôle a précédé celle du groupe étudié**	Raisonnement déductif basé sur la pathophysiologie
Quels sont les effets indésirables rares ? (Effets indésirables du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ou d'essais de taille 1 (<i>n-of-1 trials</i>)	Essai contrôlé randomisé ; (exceptionnellement) étude d'observation avec effet majeur			
Ce test (détection précoce) en vaut-il la peine ? (Dépistage)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés	Essai contrôlé randomisé	Etude de cohorte contrôlée non randomisée**	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôle a précédé celle du groupe étudié**	Raisonnement déductif basé sur la pathophysiologie

* Le niveau de preuve d'une étude peut être rétrogradé sur base des faiblesses intrinsèques de l'étude, d'imprécisions, du caractère indirect de la preuve, à cause de l'incohérence entre études, ou à cause de la taille de l'effet absolu qui est très petit ; le niveau de preuve peut être mieux classé si la taille de l'effet est grande ou très grande.

** Une revue systématique est généralement meilleure qu'une étude individuelle.

2.2.3 Mesures épidémiologiques

Les enquêtes épidémiologiques impliquent la mesure de paramètres de santé et de maladie, par l'intermédiaire d'indicateurs : ce sont les mesures épidémiologiques.

2.2.3.1 Les mesures de risque

La mesure du risque est réalisée grâce à des indicateurs :

- La prévalence, qui est la proportion de malades dans la population ;
- Et l'incidence, qui est le nombre de nouveaux cas apparus dans une période de temps donnée.

2.2.3.2 Les mesures d'association

Il s'agit de la probabilité de développer une maladie pour un sujet exposé à un certain facteur, qui est mesuré grâce :

- A l'Odds Ratio (OR) ou rapport de cote : il s'agit du seul indicateur d'association pouvant être mesuré dans une étude rétrospective (cas-témoins). Mais il peut aussi être calculé dans des études transversales et prospectives.

C'est le rapport des chances que l'événement étudié arrivant dans un groupe de personne A arrive également dans un groupe B.

Il renseigne sur la force de l'association (par sa valeur) et sur le sens de l'association (par la position de l'OR par rapport à 1).

Lorsque le résultat est proche de 1, cela signifie que l'événement est indépendant du groupe ;

Lorsqu'il est supérieur à 1, la maladie est plus fréquente dans le groupe A ;

Lorsqu'il est inférieur à 1, la maladie est moins fréquente dans le groupe A (1).

- Et au Risque Relatif (RR) : il s'agit du risque de survenue de l'événement dans un groupe A par rapport à un groupe B.

Il renseigne sur la force de l'association (par sa valeur) et sur le sens de l'association (par la position du RR par rapport à 1).

Si la valeur du RR = 1, on parle d'association nulle, c'est-à-dire qu'il y a absence de risque.

Si le RR est supérieur à 1, la variable étudiée est un facteur de risque.

Si le RR est inférieur à 1, la variable sera alors un facteur protecteur.

Plus la valeur du RR est éloignée de 1, plus l'association entre la survenue de la maladie et la présence du facteur étudié est forte.

De plus, on pourra calculer l'intervalle de confiance du RR, quand il chevauche la valeur 1, l'association n'est alors pas significative (1).

2.2.4 La signification causale de l'association

La mise en évidence d'une association entre un facteur étudié et la maladie, n'est pas synonyme de relation causale entre ce facteur et cette maladie.

L'objet de nombreuses études est de mettre en évidence une association entre un état et un autre. La causalité répond à des critères précis, les critères de causalité de Hill (1965) permettent d'augmenter la conviction d'une relation entre cet état et un autre, ils concernent donc l'intensité de l'association.

Il n'est pas nécessaire de réunir la totalité de ces critères pour démontrer la causalité, mais ils sont toujours à évoquer lorsque la causalité est évoquée (1).

Ces critères ont été hiérarchisés par Bradford Hill en 1965 :

1. L'intensité de l'association : plus le risque relatif est élevé, plus l'association a des chances d'être causale ;
2. La cohérence de l'association : une association est fiable si elle est confirmée par plusieurs études ;
3. Spécificité de l'association : une cause est censée produire un seul effet ;
4. Temporalité de l'association : l'exposition à la cause présumée doit précéder l'apparition de la maladie. Si le facteur causal est retiré de la population, la morbidité incidente de la maladie doit diminuer ;
5. Le gradient biologique (effet-dose) : plus l'exposition est importante, plus le risque est grand ;
6. La vraisemblance biologique : confirmation de l'association par des études fondamentales ;
7. Cohésion : l'hypothèse d'une association causale est en accord avec ce qui est connu et généralement admis ;
8. Niveau de preuve expérimentale : la causalité dépend de la qualité de la preuve ;
9. Analogie : l'association est logique (1).

2.2.5 Sources d'erreurs (7,13–15)

Dans ces études, il existe de nombreuses sources d'erreurs qui limitent l'interprétation et l'analyse des données. L'absence de plan d'étude normalisé, et l'examen en bouche partielle en sont 2 sources.

Les différences dans les résultats des études peuvent alors être expliquées par les différences enregistrées dans les paramètres parodontaux.

2.2.5.1 Absence d'un plan d'étude normalisé

Il existe de nombreuses définitions différentes de l'état de maladie parodontale, à partir de paramètres parodontaux, pouvant être des évaluations cliniques, radiologiques, sérologiques ou salivaires.

De plus, les valeurs seuils utilisées, des paramètres parodontaux, varient d'une étude à l'autre.

Ces variations affectent donc, les estimations de la répartition de la maladie dans la population mais aussi des Odds Ratios et des Risques Relatifs.

Il est donc difficile de comparer les rapports de côte ou le risque relatif entre 2 études.

2.2.5.2 L'examen en bouche partielle

Un autre problème à prendre en compte est l'utilisation de paramètres enregistrés par l'examen en bouche partielle. Cet examen est utilisé par manque de ressource ou dû à un désir de simplifier le processus d'examen.

De nombreuses études de grande envergure ont utilisé cet enregistrement en bouche partielle, comme NHANES III, pour évaluer la fréquence et la gravité des maladies parodontales. Les études à plus petites échelles, sont plus susceptibles d'avoir utilisées une méthodologie d'enregistrement en bouche complète.

Kingman et Albandar (16) ont démontré que cette méthode d'enregistrement en bouche partielle entraîne systématiquement une sous-estimation de la prévalence et de la gravité de la maladie. Le degré de sous-estimation dépendra du type de protocole utilisé.

Ils ont alors proposé une méthode d'ajustement de ces estimations des maladies parodontales.

Il est donc important d'avoir un consensus pour l'obtention de critères uniformes afin de faire progresser les recherches épidémiologiques.

Cependant, il existe une cohérence raisonnable dans la littérature récente en ce qui concerne l'identification des facteurs de risque de parodontite (13).

2.3 Identification des facteurs de risque

2.3.1 Définitions (8)

Le risque est la probabilité qu'un danger entraîne des événements nuisibles.

Un facteur de risque est une caractéristique qui augmente la probabilité que cet événement se produise. L'événement peut être lié à l'apparition ou au développement de la maladie.

Un facteur pronostic est une caractéristique mesurable au moment du diagnostic, elle donne une information sur les résultats cliniques probables d'une maladie parodontale non traitée.

Généralement, il s'agit d'indicateurs de la gravité et de la récurrence de la maladie, de plus, ils fournissent une indication sur l'histoire naturelle de la maladie.

La validité de ces facteurs est établie en utilisant les données provenant d'études rétrospectives.

Une fois, identifiés, ces facteurs permettent d'identifier les sous-groupes de patients non traités présentant un risque plus élevé de développement de la maladie.

Un facteur prédictif est une caractéristique mesurable qui fournit une information sur les bénéfices probablement attendus du traitement. La validation de ces facteurs est établie par l'analyse rétrospective ou prospective des données d'essais cliniques randomisés.

Certains facteurs pronostics sont également des facteurs prédictifs et inversement.

Il existe différents facteurs de risque nécessaires à la survenue et à la gravité de la maladie. Ces facteurs définissent un cadre causal dans lequel ils interagissent (8).

On distingue, selon leur proximité, dans la chaîne causale, de la maladie :

- Les facteurs de risque réels ;
- Les indicateurs de risque ;
- Et les facteurs de prédisposition.

Les facteurs de risque peuvent être considérés au niveau de la population, c'est-à-dire à l'échelle épidémiologique, ou au niveau individuel, c'est-à-dire à l'échelle clinique.

2.3.1.1 A l'échelle épidémiologique

Ces facteurs de risque sont alors appelés « déterminants de santé », ils se réfèrent aux aspects sociaux de l'épidémiologie, façonnant la santé de la population.

En 2016, l'OMS les a définis comme étant « les circonstances dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent ainsi que les systèmes mis en place pour faire face à la maladie » (17). La plupart de ces déterminants sont interdépendants, et leur contrôle est primordiale dans la santé et la prévention.

En parodontologie, ce sont les facteurs qui se situent au bout du réseau causal.

Ces déterminants de santé, sont associés à des facteurs environnementaux pour affecter la santé (8).

2.3.1.2 A l'échelle individuelle

En 2016, l'OMS définit les facteurs de risque comme étant « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme » (18).

Le risque parodontal combine ces 2 critères : avec des facteurs de risque généraux (telles que le mode de vie, ou des maladies systémiques) et des facteurs locaux (les caractéristiques individuelles comme l'anatomie de la racine...).

2.3.2 L'estimation du risque (8)

Un facteur de risque est caractérisé par :

- Un niveau de preuve ;
- Son intensité ;
- Et par la nature de sa relation entre l'exposition et le résultat.

Le niveau de preuve est associé au type d'étude mis en œuvre afin d'étudier le rôle spécifique d'un facteur dans le réseau causal de la maladie (cf 2.2.2).

La force de l'association entre le facteur de risque et la maladie, est étudiée grâce aux mesures épidémiologiques (cf 2.2.3). Cependant ces mesures statistiques ne suffisent pas à elles seules pour analyser l'impact d'un facteur sur la maladie ; le processus décisionnel doit aussi reposer sur une évaluation clinique rigoureuse.

La preuve biologique du risque est donc à rechercher.

La preuve du lien biologique est prouvée pour les facteurs de risque réels, supposée pour les indicateurs de risque, et reste à prouver pour les facteurs prédisposant (8).

2.3.3 Les facteurs de risque de parodontite

2.3.3.1 *Identification des facteurs de risque potentiels*

Des études épidémiologiques basées sur de vastes bases de données peuvent donc mettre en évidence les facteurs de risque potentiels de parodontite.

Eke et al. (19), dans une étude épidémiologique publiée en 2016, ont tenté de déterminer avec plus de précision, les populations à risque de parodontite modérée à sévère.

Ils se sont alors basés sur les données des enquêtes nationales sur la santé et la nutrition NHANES de 2009 à 2012.

Les données des enquêtes NHANES antérieures n'ont pas été incluses dans la présente étude, puisque ces données sur les parodontites, étaient obtenues à l'aide de l'examen parodontal en bouche partielle, qui est une source d'erreur (cf 2.2.5.2).

Depuis 2009, les NHANES utilisent l'examen parodontal en bouche complète.

De plus, un groupe d'experts (du Centre de Contrôle des Maladies, et de l'Académie Américaine de Parodontologie) a élaboré des définitions des cas standards pour la surveillance des parodontites en 2007. Eke et al. se sont alors servis de ces définitions dans leur étude.

Dans les NHANES, les participants sont sélectionnés en utilisant un plan d'échantillonnage stratifié à plusieurs degrés.

Ces participants ont été sélectionnés dans la population civile non institutionnalisée âgée de 3 ans et plus, dans les 50 états américains ainsi que dans le district de Columbia.

Pour évaluer la santé bucco-dentaire, 8 questions ont été posées, chez les individus de 30 ans et plus, lors d'un entretien à domicile ; puis des examens cliniques et de laboratoires, ont été réalisés sur ceux ayant une dent ou plus, et ne nécessitant pas une prophylaxie antibiotique, par un centre d'examen mobile à la suite de cet entretien.

9402 personnes ont participé aux évaluations dans les centres d'examen mobiles.

1631 personnes ont été exclues de l'évaluation, en raison de leurs états médicaux ou pour ne pas avoir terminé l'examen médical et 705 personnes ont été exclues car édentées.

Lors de l'examen parodontal, les données concernant la récession gingivale (REC) et la profondeur de sondage (PPD) ont été enregistrées au niveau de 6 sites autour de chaque dent, à l'exception des troisièmes molaires, à l'aide d'une sonde parodontale (graduée de 2mm en 2mm), insérée parallèlement au grand axe de la dent. Ces données ont été reportées directement dans un programme de gestion de données de la santé bucco-dentaire de la NHANES.

Ce programme calculait directement la perte d'attache (CAL) comme étant la PPD moins la REC.

Les indicateurs de risque sociodémographiques, comportementaux et de comorbidités potentiels déclarés pour les parodontites ont été sélectionnés pour être analysés.

C'est le cas :

- De l'âge : classé en 30 à 44 ans / 45 à 54 ans / 55 à 64 ans / 65 ans et plus ;
- Du sexe : femme ou homme ;
- De l'ethnie : blancs non hispaniques / noirs non hispaniques / hispaniques / autres ethnies (y compris multi-ethnies) ;
- Du niveau d'éducation : inférieur au lycée / lycée / supérieur au lycée ;
- Du niveau de pauvreté : en fonction des niveaux de pauvreté fédéral (FPL) ;
- De l'état civil : marié / divorcé ou séparé / veuf / vivant avec un partenaire / célibataire ;
- Du statut de fumeur : fumeur / ancien fumeur / non – fumeur ;
- Du statut de diabétique : diabète contrôlé / diabète non contrôlé / pré-diabète / non diabétique ;
- De l'indice de masse corporelle : obèse / normal / insuffisance pondérale.

Tableau 3 : Ratio des prévalences de la santé parodontale en fonction des différentes variables, chez les sujets âgés de 30 ans et plus (19)

Effect	TP (N = 6,924)		SP versus NSP and No Periodontitis (N = 6,924)		NSP versus No Periodontitis (N = 6,061)		SP versus NSP (N = 3,884)	
	PR (95% CI)	P Value	PR (95% CI)	P Value	PR (95% CI)	P Value	PR (95% CI)	P Value
Age 65+ versus age 30 to 44	2.46 (2.14 to 2.82)	<0.0001	2.61 (1.88 to 3.62)	<0.0001	2.73 (2.34 to 3.19)	<0.0001	1.34 (0.93 to 1.92)	<0.001
Age 55 to 64 versus age 30 to 44	2.01 (1.80 to 2.24)		2.80 (2.07 to 3.79)		2.13 (1.90 to 2.40)		1.66 (1.23 to 2.23)	
Age 45 to 54 versus age 30 to 44	1.62 (1.41 to 1.87)		2.22 (1.78 to 2.77)		1.66 (1.41 to 1.96)		1.53 (1.20 to 1.95)	
Males versus females	1.47 (1.38 to 1.58)	<0.0001	2.68 (2.22 to 3.23)	<0.0001	1.47 (1.36 to 1.58)	<0.0001	1.92 (1.59 to 2.31)	<0.0001
Hispanics versus non-Hispanic whites	1.38 (1.26 to 1.52)	<0.0001	1.56 (1.23 to 2.00)	<0.0001	1.44 (1.29 to 1.60)	<0.0001	1.23 (0.98 to 1.55)	<0.01
Non-Hispanic blacks versus non-Hispanic whites	1.35 (1.22 to 1.50)		1.82 (1.44 to 2.31)		1.36 (1.19 to 1.54)		1.48 (1.18 to 1.86)	
Others versus non-Hispanic whites	1.34 (1.19 to 1.51)		1.69 (1.16 to 2.45)		1.37 (1.19 to 1.58)		1.40 (0.98 to 1.20)	
<High school versus >high school	1.29 (1.17 to 1.42)	<0.0001	1.63 (1.26 to 2.12)	0.0015	1.29 (1.15 to 1.45)	<0.0001	1.32 (1.04 to 1.67)	0.0582
High school versus >high school	1.20 (1.12 to 1.30)		1.50 (1.14 to 1.98)		1.21 (1.10 to 1.32)		1.27 (0.99 to 1.64)	
Missing FPL versus ≥400% FPL	1.27 (1.10 to 1.48)	<0.0001	1.69 (1.03 to 2.77)	0.0347	1.26 (1.07 to 1.49)	<0.0001	1.40 (0.91 to 2.16)	0.2209
Less than 100% FPL versus ≥400% FPL	1.41 (1.25 to 1.59)		1.71 (1.14 to 2.57)		1.44 (1.26 to 1.65)		1.33 (0.91 to 1.92)	
100% to 199% FPL versus ≥400% FPL	1.35 (1.23 to 1.48)		1.82 (1.22 to 2.71)		1.36 (1.22 to 1.52)		1.42 (0.99 to 2.01)	
200% to 399% FPL versus ≥400% FPL	1.25 (1.12 to 1.39)		1.31 (0.91 to 1.90)		1.27 (1.13 to 1.44)		1.10 (0.80 to 1.52)	
Married versus never married	0.96 (0.87 to 1.06)	0.0301	1.09 (0.78 to 1.52)	0.0866	0.93 (0.83 to 1.04)	0.1063	1.06 (0.78 to 1.45)	0.3765
Divorced versus never married	1.10 (0.99 to 1.23)		1.44 (1.02 to 2.04)		1.05 (0.92 to 1.20)		1.31 (0.94 to 1.82)	
Widowed versus never married	0.92 (0.77 to 1.11)		1.15 (0.76 to 1.75)		0.88 (0.72 to 1.09)		1.16 (0.81 to 1.66)	
Living with partner versus never married	1.06 (0.91 to 1.23)		1.21 (0.86 to 1.69)		1.04 (0.87 to 1.25)		1.10 (0.82 to 1.47)	
Current smoker versus non-smoker	1.54 (1.45 to 1.65)	<0.0001	2.46 (1.87 to 3.24)	<0.0001	1.56 (1.44 to 1.68)	<0.0001	1.70 (1.32 to 2.20)	<0.01
Former smoker versus non-smoker	1.09 (1.02 to 1.17)		1.39 (1.03 to 1.87)		1.07 (0.99 to 1.16)		1.28 (0.97 to 1.69)	
DM not controlled versus non-DM	1.16 (1.04 to 1.29)	0.0366	1.42 (1.02 to 1.98)	0.1922	1.14 (1.00 to 1.29)	0.1693	1.24 (0.91 to 1.69)	0.5514
DM controlled versus non-DM	1.14 (1.03 to 1.27)		1.27 (0.83 to 1.94)		1.13 (1.00 to 1.27)		1.17 (0.78 to 1.74)	

Tableau 2 : Suite (19)

Effect	TP (N = 6,924)		SP versus NSP and No Periodontitis (N = 6,924)		NSP versus No Periodontitis (N = 6,061)		SP versus NSP (N = 3,884)	
	PR (95% CI)	P Value	PR (95% CI)	P Value	PR (95% CI)	P Value	PR (95% CI)	P Value
Pre-DM versus non-DM	1.07 (0.98 to 1.16)		1.17 (0.93 to 1.45)		1.06 (0.97 to 1.16)		1.08 (0.89 to 1.32)	
Obese versus normal weight	1.02 (0.94 to 1.10)	0.8907	0.93 (0.74 to 1.16)	0.7083	1.03 (0.94 to 1.14)	0.769	0.93 (0.72 to 1.20)	0.8013
Overweight versus normal weight	1.02 (0.94 to 1.11)		1.02 (0.81 to 1.27)		1.03 (0.93 to 1.15)		1.00 (0.80 to 1.25)	

6,924 respondents were included in the model for TP and SP; 6,061 respondents were included in the model for NSP. For NSP, SP cases were excluded from the denominator.

Au total, une prévalence de 46 % des adultes souffrant de parodontite a été estimée chez les sujets âgés de plus de 30 ans, dont 8,9 % avaient des parodontites sévères et 41,6 % avaient des parodontites non sévères.

A l'aide d'analyses multivariées, la prévalence des parodontites sévères a été jugée plus importante dans certains groupes, qui ont alors été identifiés.

- La probabilité des parodontites totales et non-sévères a augmenté régulièrement avec l'âge, l'OR passant respectivement, de 2,22 dans le groupe des 45-54 ans à 2,61, dans le groupe des 65 ans et plus, et de 1,66 dans le groupe des 45-54 ans à 2,73 dans le groupe des 65 ans et plus. Mais celle des parodontites sévères, elle, n'a pas augmenté avec l'âge : l'OR des parodontites sévères étant de 1,53 dans le groupe des 45-54 ans, de 1,66 dans le groupe des 55-64 ans et de 1,34 dans le groupe des 65 ans et plus.

- La probabilité d'être atteint de parodontite totale (TP) était 2 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et la probabilité était plus importante pour les parodontites sévères (SP) avec un OR = 2,68.

- La probabilité des TP était plus importante pour les hispaniques (OR = 1,38) et les noirs non hispaniques (OR = 1,35) par rapport aux blancs non hispaniques, mais la probabilité de SP était plus importante pour les noirs non hispaniques (OR = 1,82).

- Concernant le niveau d'éducation, la probabilité d'avoir une TP était plus importante pour les adultes n'ayant pas été au lycée, avec un OR = 1,29.

- Concernant le niveau de pauvreté, la probabilité de TP augmentait avec le niveau de pauvreté, avec un OR passant de 1,25 pour le niveau de pauvreté le moins faible, à 1,41 pour le niveau de pauvreté le plus élevé.

- La probabilité de TP et SP était plus élevée chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (OR = 1,54 pour les TP, et OR = 2,46 pour les SP), et par rapport aux anciens fumeurs (OR = 1,09 pour les TP, et OR = 1,39 pour les SP).

- La probabilité de TP augmentait également chez les sujets n'ayant pas un diabète contrôlé (OR = 1,16), ainsi que pour la probabilité de SP (OR = 1,42).

- Et la probabilité de TP n'était significativement pas associée au statut pondéral (OR = 1,02).

Pour résumer, la probabilité d'être atteint de parodontite était plus élevée en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie, du niveau d'éducation et de pauvreté, du statut tabagique et du diabète.

Et la probabilité d'être atteint de parodontite sévère était augmentée chez les hommes, les noirs non hispaniques, les fumeurs et les diabétiques non contrôlés.

2.3.3.2 Examen de littérature sur ces facteurs de risque présumés

En 2005, **Borrel et al.** (13) ont examiné la littérature relative à l'épidémiologie analytique des parodontites entre 1994 et 2004.

Ils ont alors utilisé les bases de données Medline et PubMed, et n'ont inclus que les revues et articles jugés comme pertinents et anglais.

26 études transversales ont été incluses représentant un total de 24505 individus, et 20 études transversales, avec un total de 4932 individus.

Le but de ces études épidémiologiques était, d'identifier les facteurs de risque potentiels de parodontite.

Cependant, un certain nombre d'informations varient d'une étude à l'autre comme :

- Les définitions des cas de maladies parodontales dont : la perte d'attache, le saignement au sondage, la profondeur de sondage, la perte osseuse alvéolaire, les signes et symptômes de gingivite ; rendant des variations dans la définition de la parodontite, inévitables ;
- Le seuil des paramètres parodontaux, rendant la définition de la parodontite légère, modérée, à sévère, variable également ;
- L'enregistrement en bouche partielle ou bouche complète (cf 2.2.5.2).

Ils ont ensuite résumé les résultats des différentes études incluses, concernant les facteurs de risque potentiels dans 2 tableaux, un avec les études transversales, un autre avec les études longitudinales, décrits par ces études. Ces résultats sont visibles dans l'annexe 1.

Les principaux facteurs de risque potentiels de parodontite relevés par ces études concernent :

- L'âge ;
- Le sexe ;
- L'ethnie ;
- Le polymorphisme génétique ;
- Les facteurs socio-économiques ;
- Le microbiote ;
- La cigarette ;
- Le diabète ;
- L'obésité ;
- L'ostéoporose ;
- Le HIV ;
- Les facteurs psychologiques.

Cependant, nous n'analyseront que la littérature des facteurs de risque potentiels relevés par Eke et al., puisque ce sont ces facteurs qui sont retrouvés le plus fréquemment dans la population générale.

Ils ont ensuite analysé les résultats et les preuves des différentes études pour en ressortir les facteurs de risque principaux.

Pour l'âge, il a été observé que dans les premières études, les preuves démontraient que la prévalence et la sévérité des parodontites augmentaient avec l'âge.

En effet, pour **Grossi et al.** (20), l'âge augmentait de façon significative la probabilité d'avoir une perte d'attache plus sévère, avec un OR passant de 2,6 pour le groupe des 35 – 44 ans, à 24,08 pour le groupe des 65 – 74 ans.

Puis un nouveau concept est apparu : l'âge n'avait pas d'effet sur les parodontites, mais c'est plutôt l'effet d'une exposition prolongée aux facteurs de risque parodontaux qui augmentait la prévalence et la sévérité des parodontites.

De plus, ils ont observé que les parodontites pouvaient se développer chez les sujets jeunes, rendant ainsi l'âge comme facteur confondant ;

Ils ont observé que l'effet de l'âge sur la profondeur de sondage et la perte d'attache était différent : avec une augmentation de la perte d'attache avec l'âge, alors que l'augmentation de la profondeur de sondage était minime. Cependant, l'effet de l'âge sur la perte d'attache avait été réduit après ajustement des co-variables, comme l'hygiène buccale ou l'accès aux soins dentaires.

De plus, toutes les études ne réussissaient souvent pas à ajuster les co-variables importantes comme le diabète et le tabac chez les personnes âgées.

Ils en ont alors conclu que la littérature concernant l'effet de l'âge sur les parodontites était à interpréter avec prudence.

Concernant le sexe, toutes les études s'accordent sur le fait qu'aucune différence significative n'a été établie entre les hommes et les femmes. Cependant la santé parodontale des hommes est moins bonne que chez les femmes, pouvant être expliqué par une meilleure hygiène, et une meilleure prise en charge bucco-dentaire chez les femmes.

Pour l'ethnie, de nombreuses différences concernant la prévalence des parodontites en fonction des différents pays et continents, ont été retrouvées dans la littérature. Cependant, ces différences n'ont pas été retrouvées lorsque que l'on comparait les groupes avec un même niveau d'hygiène orale.

De plus, l'origine ethnique est souvent corrélée au niveau social, il s'agirait donc d'un facteur de confusion.

Pour les facteurs socio-économiques, c'est-à-dire le niveau d'éducation et de pauvreté, les différentes études ont rarement pris en compte ces indicateurs comme variables d'intérêt principal. Après analyse des études, des taux élevés de parodontite ont été observés chez les sujets présentant de faibles facteurs socio-économiques, et les différences observées en fonction de l'ethnie persistaient après ajustement de ces 2 variables dans les analyses multivariées.

Beck et al. (21) ont observé une augmentation significative de la probabilité d'avoir un risque de perte d'attache plus important, chez les personnes n'ayant pas été au lycée, avec un OR = 1,8.

Leur rôle dans les maladies parodontales peut être imputable au différentiel de ressources et aux opportunités pouvant influencer les comportements préventifs.

Concernant le tabac, toutes les études longitudinales et transversales étudiées, ont rapporté une association positive entre le tabac, la prévalence et la gravité des parodontites. De plus, les études ont mis en évidence un effet – dose réponse (20,22,23).

Grossi et al. (20) ont observé que le fait de fumer augmentait de façon significativement la perte d'attache, par rapport aux non-fumeurs. L'OR passant de 2,05 pour les fumeurs occasionnels à 4,75 pour les gros fumeurs.

Ils ont également observé, dans une autre étude (23), que le fait de fumer augmentait de façon significative la perte osseuse. L'OR passant de 1,48 pour les fumeurs occasionnels à 7,28 pour les gros fumeurs.

Après ajustement des co-variables, ces études ont mis en évidence une augmentation du risque de parodontite en cas de tabagisme, avec un effet délétère sur le traitement parodontal : non chirurgical et chirurgical, en inhibant les processus de cicatrisation (24,25).

Beck et al. (21) ont montré que les fumeurs présentaient une probabilité augmentée de perte d'attache avec un OR = 1,6, par rapport aux non-fumeurs.

Il a été mis en évidence, dans ces études, une action biologique du tabac sur les tissus parodontaux, sur le microbiote et sur la fonction de certaines cellules de l'hôte.

Il existe donc une preuve biologique associant le tabac aux maladies parodontales.

Nous étudierons les effets biologiques du tabac dans une autre partie.

Pour le diabète, les dernières études ont permis de comprendre le lien unissant les parodontites et le diabète. Les conséquences sur le parodonte seraient dues au mauvais contrôle glycémique et à la durée de la maladie.

Ainsi, pour **Taylor et al.** (26), les patients présentant un mauvais contrôle glycémique avaient 11 fois plus de risque de perte osseuse, ainsi qu'un risque de perte osseuse plus sévère par rapport aux sujets non diabétiques.

Pour **Firatli** (27), il a été observé une différence moyenne significative de perte d'attache $D = 2,39$ entre les sujets diabétiques et les sujets non diabétiques, qui a augmenté pour atteindre une différence moyenne $D = 3,51$ après 5 ans de suivi.

Ces études ont aussi permis de mettre en évidence une relation bi-directionnelle entre les parodontites et le diabète, avec une destruction parodontale plus importante chez les diabétiques, mais aussi, les parodontites entraînant un mauvais contrôle glycémique chez les diabétiques.

Stewart et al. (28), ont montré que les patients diabétiques recevant un traitement parodontal ont présenté une diminution de 17,1% des taux d'HbA1c, alors que les patients diabétiques n'ayant pas reçu de traitement parodontal ont présenté une diminution de 6,7% des taux d'HbA1c.

Les résultats chez les patients avec un diabète équilibré sont similaires aux sujets non diabétiques.

Le diabète est une facteur de risque de parodontite et nous étudierons également ses effets dans une autre partie.

2.3.4 Conclusion

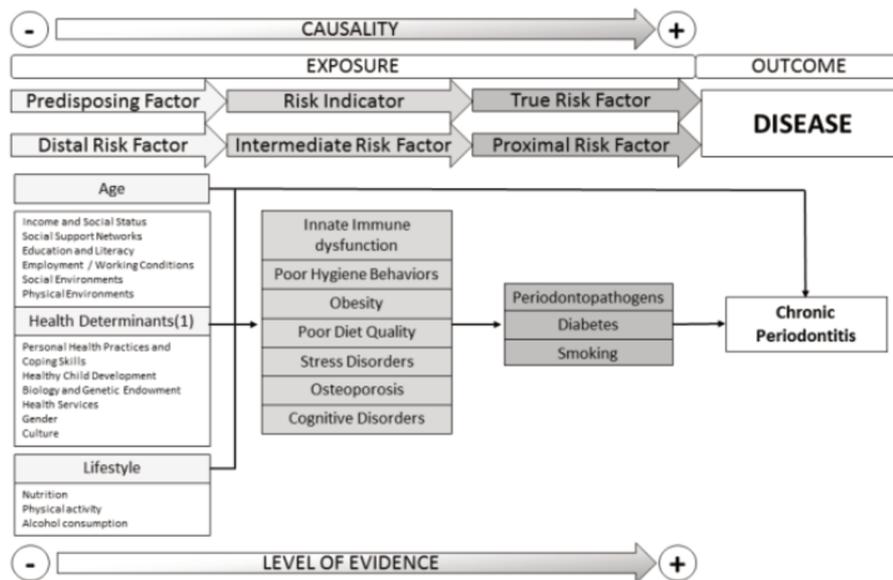


Figure 1: Réseau causal des facteurs de risque de parodontite (8)

L'âge, l'ethnie et le sexe sont ce que l'on appelle des facteurs prédisposant puisqu'une association a été prouvée, entre la présence de parodontite et ces facteurs. Cependant, la preuve biologique n'a jamais été démontrée.

Le tabac et le diabète sont alors les seuls facteurs de risque pour lesquels il existe des preuves biologiques, les rendant ainsi facteurs de risque réels influençant les parodontites à différents niveaux.

3 Le tabac

Il a été prouvé, depuis de nombreuses années, que le tabac était un facteur de risque majeur de mortalité pour les maladies cardiovasculaires, divers cancers, et les maladies chroniques (29).

Selon l’OMS, le tabac tue chaque année 7 millions de personnes à travers le monde, dont 6 millions de consommateurs actuels ou anciens, et 890 000 fumeurs passifs.

Malgré une diminution mondiale des habitudes tabagiques, des estimations montrent qu’en 2020, 10 % des décès seraient imputables au tabagisme (30).

Le tabac, passant par la cavité orale, peut donc aussi avoir des effets sur les maladies parodontales.

3.1 Généralités

3.1.1 La consommation tabagique

En France, 26,9 % de la population déclarait fumer quotidiennement (31), c'est-à-dire qu'ils déclarent fumer au moins une cigarette par jour. Un tableau de conversion a été mis en place pour les divers types de consommation tabagique.

Tableau 4 : Correspondance des différentes formes de tabac (30)

1 cigarette à rouler	1 cigarette
1 cigare ou 1 cigarillo	2 cigarettes
1 pipe	5 cigarettes
1 chicha	10 cigarettes

Il existe 2 niveaux d'exposition au tabac : l'exposition à la fumée dite chronique, et celle dite aiguë (32–34).

Chez un fumeur chronique, on aura une exposition systémique par absorption pulmonaire. C'est-à-dire qu'on aura des taux chroniques de produits du tabac dans la salive, le fluide gingival, ainsi que dans les cellules et la matrice extracellulaire des tissus parodontaux. Ces faibles concentrations, présentes chroniquement, auront un effet sur la réponse de l'hôte.

Une consommation « aiguë », c'est-à-dire l'acte de fumer, entraîne une absorption topique dans la cavité buccale. On observe alors des concentrations de produits du tabac beaucoup plus importantes dans la salive, le liquide gingival créviculaire et les tissus parodontaux. Ces concentrations conduiront à un autre type d'effet sur les tissus parodontaux.

3.1.2 Composition d'une cigarette

Lorsqu'une cigarette est allumée, on a en premier lieu un foyer de combustion qui atteint 1000 à 1500 degrés. Puis, on aura la fumée principale, que le fumeur inhale, et la fumée secondaire, qui se dégage lorsque la cigarette se consume librement.

La fumée de cigarette contient 4000 substances connues, dont au moins 250 sont nocives et plus de 50 sont considérées comme cancérigènes pour l'homme.

Les effets toxiques du tabagisme sont dus :

- Au monoxyde de carbone : qui, en passant rapidement dans le sang, et possédant une affinité plus grande que l'oxygène pour l'hémoglobine et les myoglobines, va diminuer l'oxygénation des tissus ;
- La nicotine : qui est l'élément addictif du tabac par son affinité pour les récepteurs nicotiques cérébraux. Elle affecte également le système respiratoire et le système cardio-vasculaire ;
- Les goudrons : qui sont des substances produites lors de la combustion du tabac, et responsables de son effet cancérigène. Ils possèdent également un effet nocif sur les tissus et muqueuses ;
- Les substances irritantes (acétone, phénols, acide cyanhydrique), qui touchent essentiellement l'arbre bronchique ;
- Et des additifs, qui pour certains dégagent des composants potentiellement dangereux lors de leur combustion.

Chacun de ces composants pourra avoir un effet différent sur les tissus parodontaux (35). Parfois, un composant peut avoir des effets destructeurs, mais aussi protecteurs sur les tissus parodontaux ; c'est le cas de la nicotine.

3.2 Association entre tabac et maladies parodontales

En 1947, une association entre la gingivite ulcéro-nécrotique et le tabac avait été rapportée (36). Puis, la plupart des études avait montré une hygiène bucco-dentaire moins bonne chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, ce qui expliquait le concept dominant selon lequel le tabagisme ne constituait pas un facteur de risque de parodontite ; mais, que l'hygiène bucco-dentaire des fumeurs, à elle seule, expliquait les différences entre les mesures parodontales des fumeurs et des non-fumeurs.

Il existe plusieurs méta-analyses portant sur l'association entre le tabagisme et les maladies parodontales.

Cependant, la plus récente est celle de **Leite et al.**, (29) publiée en 2018.

Dans leur méta-analyse, **Leite et al.** ont analysé les données de la littérature sur l'association entre le tabagisme, et l'apparition et le développement, de maladies parodontales.

Pour cela, les bases de données PubMed via Medline, Scopus et Embase ont été utilisées. Seules des études longitudinales prospectives avec un suivi supérieur à 12 mois ont été sélectionnées. 28 revues ont alors été incluses dans la revue systématique. Et seules 14 présentaient des données pouvant être incluses dans la méta-analyse.

Au total, 12238 individus ont été sélectionnés dans ces différentes études.

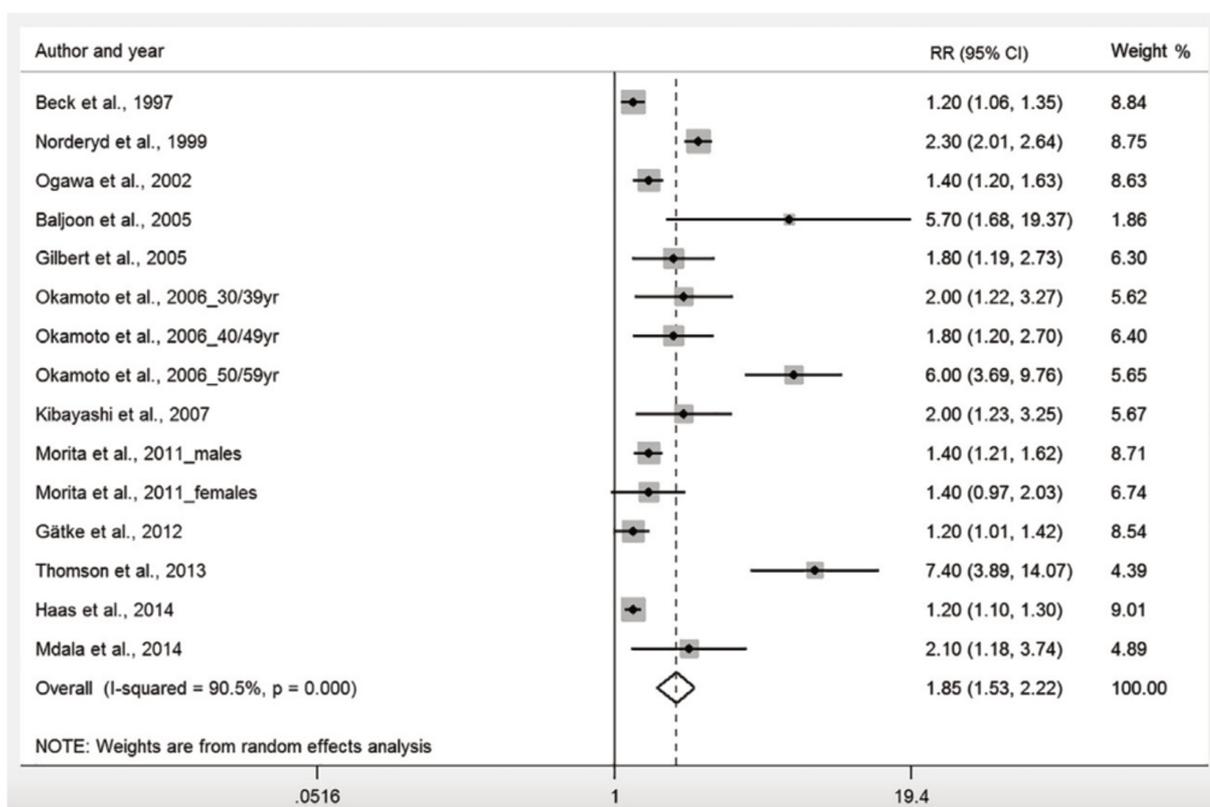


Figure 2 : Résultats des différentes études incluses dans la méta-analyse de Leite et al. (32)

L'analyse statistique des données a montré que le tabagisme augmentait de 85 % le risque de parodontite, avec un risque relatif de 1,85, et que le risque de parodontite serait réduit d'environ 14 % si le tabagisme était éliminé de cette population.

Calsina et al. (37) ont tenté de déterminer s'il existait une corrélation entre l'intensité de la consommation tabagique et la gravité des parodontites.

Pour cela, 240 patients ont été sélectionnés, et divisés en 2 groupes selon leur statut parodontal (un groupe atteint de parodontite, l'autre groupe « sain »).

Puis, le statut tabagique a été relevé, et des mesures parodontales ont été réalisées pour chaque participant.

Les données générées ont alors été analysées statistiquement. Une analyse par régression logistique a alors montré que les fumeurs et les anciens fumeurs avaient respectivement 2,7 fois et 2,3 fois plus de risque d'avoir une parodontite, que les non-fumeurs.

De plus, la profondeur de sondage, la récession gingivale, et la perte d'attache étaient significativement plus élevées chez les fumeurs par rapport aux anciens fumeurs, et aux non-fumeurs.

Les résultats de cette étude corrélaient avec ceux d'études antérieures (20,23).

Le tabac est donc associé à la survenue des maladies parodontales, et possède un effet dose-réponse sur les parodontites : plus la consommation tabagique sera importante, et plus les parodontites seront sévères.

3.3 Effets du tabagisme

Le tabac augmente la prévalence et la sévérité des parodontites. Il doit donc avoir un effet sur les différents composants conduisant aux maladies parodontales.

3.3.1 Sur la plaque dentaire

Les études sont contradictoires sur ce point. Certaines études ont signalé une présence plus abondante de la plaque dentaire chez les fumeurs (38,39), alors que d'autres ont contredit ce fait (40,41), en expliquant qu'il s'agissait simplement d'un manque d'hygiène oral.

Cependant la consommation de tabac entraîne une augmentation de la coloration des surfaces dentaires.

3.3.2 Sur le microbiote oral

3.3.2.1 Le microbiote parodontal

700 espèces bactériennes ont été identifiées dans la sphère orale ; et 100 à 200 espèces différentes sont présentes dans une bouche dite saine (1).

La flore bactérienne sous-gingivale comporte plus de 500 espèces différentes.

Socransky et al. (42) avaient déjà observé, que la parodontite chronique résultait de la présence d'une communauté microbienne complexe présente dans la poche parodontale.

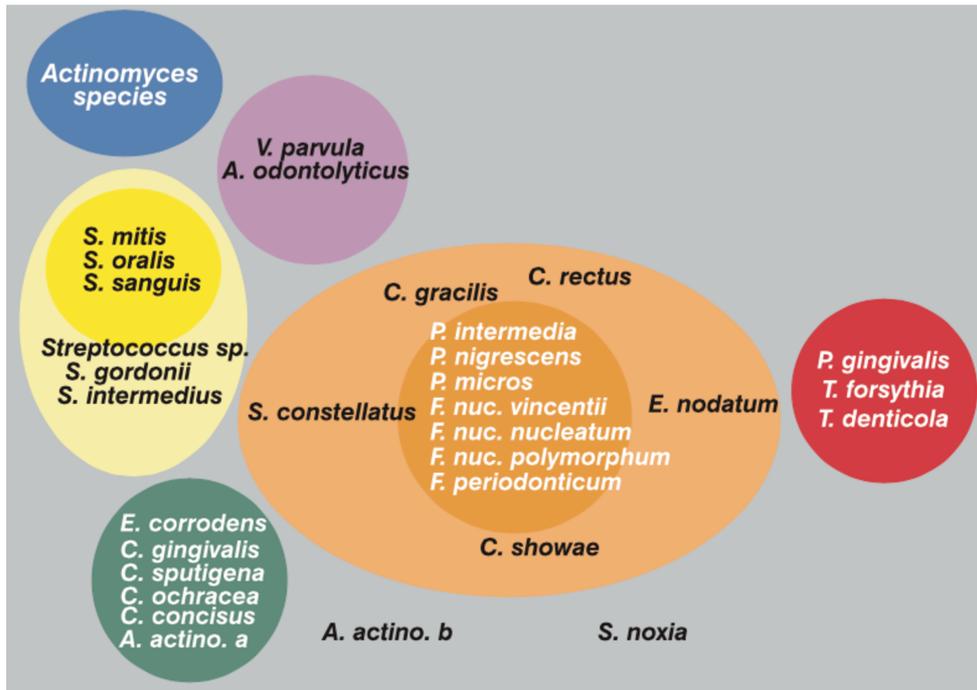


Figure 3 : Représentation schématique des relations entre les espèces au sein des complexes microbiens et entre les complexes microbiens (42).

Les espèces composant ces différents complexes sont réparties dans différentes régions de la poche parodontale.

- **A. actinomycetemcomitans sérotype b** forme un complexe à lui seul. Il s'agit d'un coccobacille bactérie à Gram négatif. Il peut être impliqué dans la pathogénie des maladies parodontales. A actinomycetemcomitans présente 6 sérotypes différents, présents différemment en fonction de la localisation géographique des patients. Il présente également de nombreux facteurs de virulence, qui possèdent des capacités d'inhibition des défenses de l'hôte, comme la leucotoxine. A actinomycetemcomitans échappe également à la lyse par les protéines du complément ;
- **Le complexe rouge** : composé de P. gingivalis, T. forsythia et T. denticola, est un complexe étroitement lié à la profondeur des poches colonisées : leur prévalence augmente avec la profondeur de poche. Il est également lié à la présence de saignement au sondage, c'est-à-dire, à la présence de lésion active ;

P. gingivalis peut être présent seul dans les poches les plus profondes, et est abondant chez les patients atteints de parodontite ; mais sa présence ne signe pas forcément la présence d'une pathologie.

P. gingivalis est capable d'échapper aux polynucléaires neutrophiles, en entraînant une dégranulation de ces neutrophiles, rendant la phagocytose inefficace. Cette dégranulation s'accompagne d'un relargage de protéases, qui, aux côtés des protéases bactériennes, induisent une dégradation de la matrice extracellulaire (1).

T. forsythia est retrouvée dans les parodontites chroniques et agressives, au niveau des lésions débutantes, mais aussi au niveau des lésions ne répondant pas au traitement parodontal ;

T. denticola a besoin de la présence de plaque dentaire sous-gingivale et de P. gingivalis pour se développer. La co-infection des sites par ces 2 bactéries potentialise les dommages tissulaires ;

T. denticola produit une protéine immunosuppressive (Sip), qui diminue la prolifération des lymphocytes T, en induisant l'arrêt de leur cycle en phase G1. Cet arrêt est irréversible, et induit l'apoptose de ces cellules ;

Les bactéries du complexe rouge sont également résistantes aux bêta-défensines, qui sont la première ligne de défense de l'hôte.

- **Le complexe orange** est étroitement lié au complexe rouge, leur présence et quantité étant fortement corrélées. L'établissement du complexe orange est nécessaire pour celui du complexe rouge. Leur présence est fortement liée à l'inflammation gingivale démontrée par la présence d'un saignement au sondage ;

- **Les autres complexes :**

Les complexes jaune et vert n'ont que des relations très faibles avec les complexes orange et rouge, et sont associés aux sites présentant une profondeur de sondage inférieure à 3 mm.

Et le complexe violet n'a pas de relation avec les complexes orange et rouge.

Les complexes jaune et violet sont des colonisateurs précoces, suivis par le complexe vert.

3.3.2.2 Le microbiote sous-gingival des fumeurs

Il existe peu d'études comparant le microbiote des muqueuses de la cavité orale des fumeurs et des non-fumeurs.

Stoltenberg et al. (43), ont analysé chez 615 adultes sélectionnés au hasard, la présence d'*A. Actinomycetemcomitans*, de *P. gingivalis*, de *P. intermedia*, de *E. Corrodens*, et de *F. nucleatum*, dans des échantillons de plaque sous-gingivale. Les données concernant la présence de tartre, de gingivite et la profondeur de sondage des sites prélevés ont également été relevées.

Les échantillons ont alors été analysés par dosage immunologique, et aucune différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs concernant la présence de ces 5 bactéries n'a été observée.

Cependant, il a été observé que la probabilité d'avoir une profondeur de sondage moyenne supérieure ou égale à 3,5 mm était 5 fois plus élevée chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

Apatzidou et al. (44), dans leur étude de 2005, ont étudié l'impact du tabagisme sur le microbiote oral.

Pour cela, ils ont analysé des échantillons de plaque sous-gingivale prélevés chez 40 patients atteints de parodontite chronique modérée à sévère, dans les sites les plus profonds de chaque quadrant oral de ces patients, avant et après le traitement parodontal.

Parmi les sujets sélectionnés, 25 étaient fumeurs et 15 étaient non-fumeurs.

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) a été utilisée pour détecter la présence de *Porphyromonas gingivalis*, d'*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, de *Prevotella intermedia*, de *Treponema denticola* et de *Tannerella forsythensis* dans les échantillons de plaques.

Ils n'ont alors observé aucune différence significative dans la composition microbienne de la plaque sous-gingivale entre les fumeurs et les non-fumeurs.

Ces études utilisant les méthodes traditionnelles d'identification bactérienne, comme la mise en culture ou les tests basés sur l'ADN (PCR, hybridation ADN-ARN), n'ont donc pas mis en évidence de différence dans la composition microbienne du biofilm dentaire entre les sujets fumeurs et les non-fumeurs.

Cependant, des études plus récentes ont pu utiliser de nouvelles méthodes pour l'identification et la quantification des bactéries parodontopathogènes présentes dans la plaque sous-gingivale.

Shchipkova et al. (45), en 2010, ont analysé le biofilm dentaire sous-gingival prélevé dans des sites profonds chez des patients atteints de parodontite chronique généralisée modérée à sévère.

Concernant la sélection des sujets, les patients atteints de maladies chroniques (tels que le diabète, le VIH), utilisant des immunosuppresseurs, des biphosphonates, ou de stéroïdes, les patients ayant subi une antibiothérapie ou des procédures orales prophylactiques au cours des trois mois précédents, et les patients ayant moins de 20 dents, ont été exclus de l'étude.

Au total, 30 personnes ont été sélectionnées, dont 15 sujets fumeurs, et 15 non-fumeurs. Ces deux groupes ne présentaient pas de différences de caractéristiques cliniques et démographiques.

Les échantillons de plaque sous-gingivale ont ensuite été analysés en utilisant le clonage par PCR, puis le séquençage 16 S pour l'identification des bactéries.

La présence de nombreuses séquences variables du gène codant l'ARN 16s confère aux bactéries une « séquence signature » qui permet une identification précise de la bactérie.

Le séquençage permet de fournir des informations quantitatives sur les bactéries présentes au sein d'une communauté.

Ils ont alors observé la présence de 197 espèces bactériennes chez les fumeurs, et 176 dans le groupe non-fumeurs.

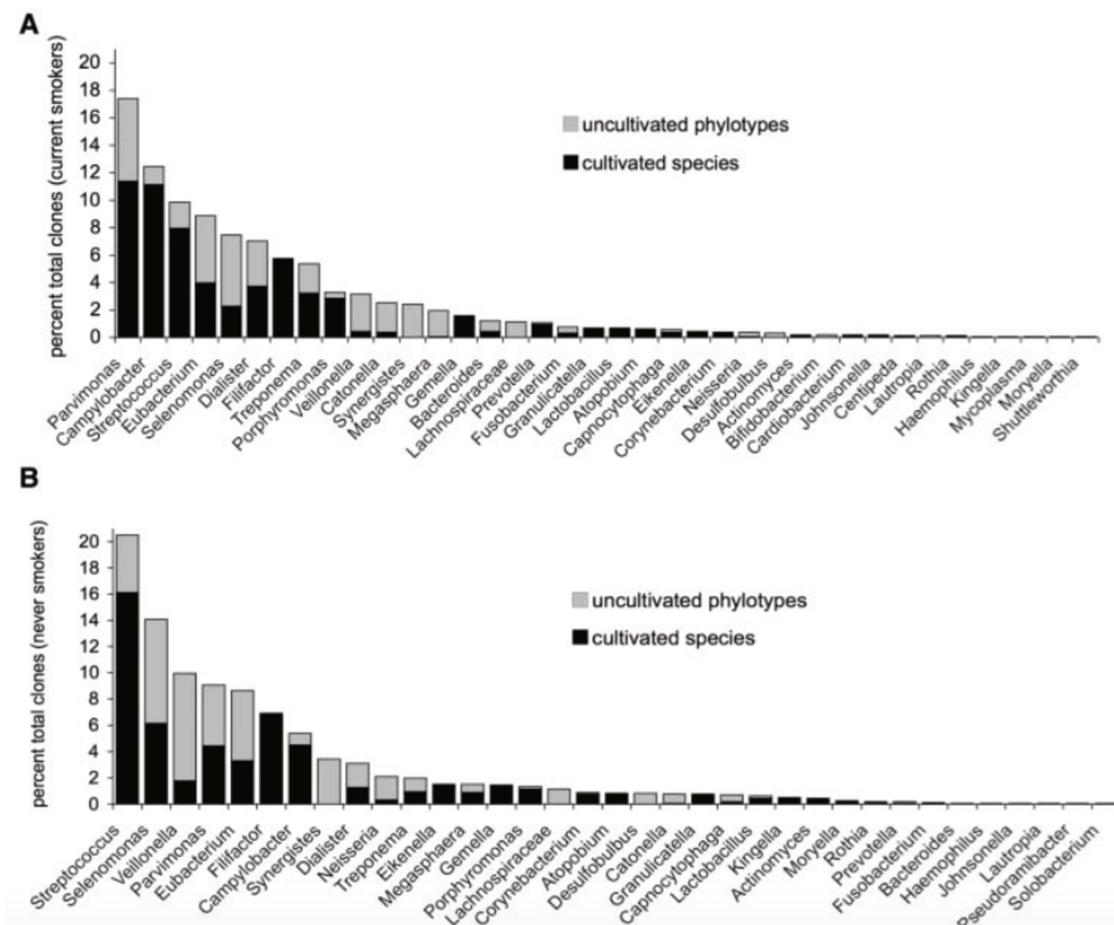


Figure 4: Distribution des espèces bactériennes dans un groupe de 15 fumeurs, (A) et dans un groupe de 15 non-fumeurs (B) (45)

Le groupe de fumeurs présentait des taux significativement plus élevés des genres *Parvimonas*, *Campylobacter*, *Treponema*, *Bacteroides* et *Fusobacterium*, tandis que les non-fumeurs présentaient des taux plus élevés de *Streptococcus*, *Veillonella* et *Neisseria*.

Il y avait des différences significatives au niveau de la prévalence et la quantité de ces espèces bactériennes :

- *Parvimonas micra* et *Campylobacter gracilis* forment une fraction importante de la communauté bactérienne sous-gingivale chez les fumeurs, alors qu'elles ne sont pas présentes en quantité abondante chez les non-fumeurs ; Les fumeurs se retrouvaient aussi avec des taux plus élevés de *Treponema socranski*, de *Dialister*, et de *Peptostreptococcus* ;
- *Veillonella*, *Neisseria* et *Streptococcus sanguinis* se retrouvent en plus grande quantité chez les non-fumeurs ;

- Tandis que *Tannerella Forsythia* et *Parvimonas* ont été détectés uniquement chez les fumeurs ;
- Et *Capnocytophaga* a été trouvé uniquement chez les non-fumeurs.

Les espèces bactériennes retrouvées en abondance dans le groupe de fumeurs sont systématiquement associées à la maladie parodontale (42). Alors que *Veillonella*, *Neisseria* et *Streptococcus* seraient retrouvées en abondance dans les biofilms associés à la santé parodontale.

Les streptocoques sont normalement associés à la santé parodontale, cependant, ils sont retrouvés chez les fumeurs, et des données récentes suggèrent qu'ils jouent un rôle dans la prévention de la colonisation de cette niche par les agents parodontopathogènes. Il est donc possible que cette fonction soit altérée chez les fumeurs, ce qui conduit à une modification du schéma de colonisation (46,47).

Des taux élevés de *Parvimonas* ont donc été retrouvés chez les fumeurs, et ces bactéries se co-agrègent normalement avec *Porphyromonas*, qui a été retrouvée en quantité moins importante dans le groupe de fumeurs.

Les données suggèrent alors que le tabagisme peut altérer les relations inter-bactériennes normales, contribuant à une colonisation préférentielle par certaines bactéries.

P. micra possède des facteurs de virulence contribuant à son potentiel pathogène, et a été retrouvée dans les sites profonds chez les fumeurs. *P. micra* présente une co-agrégation avec *Fusobacterium nucleatum* et *Porphyromonas gingivalis*.

Peu d'études ont essayé d'étudier l'effet du tabac sur le taux d'oxygène dans les tissus gingivaux, en mesurant la saturation en oxygène de l'hémoglobine.

Or, le tabac contient du monoxyde de carbone qui est un gaz toxique faisant diminuer la concentration en oxygène.

Haniokia et al. (48) ont étudié la saturation en oxygène au niveau des poches parodontales, chez 27 fumeurs et 34 non-fumeurs, tous atteints de parodontites.

La saturation en oxygène était significativement plus faible dans les poches parodontales des fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

On peut alors en déduire que chez les fumeurs, l'enrichissement de la communauté microbienne en agents parodontopathogènes peut être due à l'exposition au monoxyde de carbone contenu dans la fumée de cigarette. L'enrichissement de la communauté microbienne peut alors être un processus par lequel le tabagisme augmente le risque de parodontite sévère et étendue.

3.3.3 Sur la vascularisation gingivale

En utilisant le modèle expérimental de la gingivite, **Preber et al.** (49) ont analysé les signes d'inflammation chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs au niveau des dents antérieures mandibulaires.

134 sujets ont été sélectionnés pour cette étude, parmi eux, 53 étaient non-fumeurs et 81, fumeurs.

Ils ont observé une réduction significative de la réponse inflammatoire gingivale chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs : il n'y avait pas d'augmentation des saignements gingivaux, chez les fumeurs, comparable à ceux des non-fumeurs.

Ils ont également observé une réduction du développement de rougeurs gingivales et du liquide gingivale créviculaire chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, suggérant ainsi une suppression de la réponse inflammatoire normale face au biofilm dentaire.

Puis, **Preber et al.** (49), dans une autre étude, ont étudié l'influence du tabagisme sur l'apparition des saignements gingivaux.

20 personnes atteintes de parodontite chronique modérée à sévère ont participé à l'étude ; 10 appartenaient au groupe des fumeurs, et 10 au groupe des non-fumeurs.

Ils ont observé un indice de plaque significativement plus élevé chez les fumeurs, et un taux de saignement significativement plus faible chez les fumeurs, par rapport aux non-fumeurs.

Or, il a été démontré que la présence de plaque dentaire entraîne, chez les sujets sains, une augmentation de l'inflammation gingivale et donc une augmentation des saignements au sondage.

Chez les fumeurs, il existe donc une diminution des signes d'inflammation.

Les premières études sur les gingivites ulcéro-nécrotiques ont montré que les personnes atteintes étaient souvent des fumeurs, et il a alors été émis l'hypothèse, que ces lésions étaient dues à une vasoconstriction induite par la nicotine et le stress (36).

Baab et al. (50), en 1987, ont étudié l'action vasoconstrictive de la nicotine sur les tissus gingivaux par Laser-Doppler auprès de 12 fumeurs réguliers.

Ils ont alors observé une augmentation du débit sanguin gingival de 25 % pendant l'action de fumer, maintenue pendant 5 minutes, puis le débit reprenait sa valeur de base. Le tout, était associé à une augmentation de la fréquence cardiaque et des pressions artérielles systoliques et diastoliques. Ils ont aussi constaté que le débit sanguin vers la peau de l'avant-bras diminuait.

Meekin et al. (51), en 2000, ont analysé l'effet du tabagisme sur le débit sanguin des tissus gingivaux. 21 sujets ont été sélectionnés, dont 9 gros fumeurs, 6 fumeurs légers, et 6 non-fumeurs.

Le débit sanguin a été analysé par Laser Doppler au niveau d'une papille maxillaire, et au niveau du front. Seuls les fumeurs ont fumé une cigarette, les non-fumeurs ont simplement mimé l'action de fumer à l'aide d'une paille.

Aucune différence significative concernant le débit sanguin gingival, n'a alors été observée entre les différents groupes. Cependant, une augmentation du débit sanguin au niveau de la peau du front a été observée chez les fumeurs légers, mais restait constant chez les non-fumeurs et les gros fumeurs. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les gros fumeurs et les non-fumeurs indiquant alors un niveau de tolérance élevé.

En 2004, **Morozumi et al.** (52) ont étudié l'effet de l'arrêt du tabac sur le débit sanguin gingival et le fluide gingival crévulaire (FGC), chez 13 patients fumeurs, et chez 11 patients non-fumeurs, en bonne santé systémique et parodontale.

Le débit sanguin gingival a été analysé par Laser – Doppler uniquement chez les fumeurs.

Ils ont alors observé une augmentation significative du débit sanguin gingival après 3 jours de sevrage tabagique par rapport au débit initial.

Le débit de fluide gingival a augmenté de manière significative après 5 jours de sevrage tabagique chez les fumeurs, cependant, il restait significativement inférieur à celui des non-fumeurs après 1 semaine de sevrage tabagique.

Le sevrage tabagique permet donc à la microcirculation gingivale de reprendre son cours, pouvant alors, activer le métabolisme et le remodelage des tissus gingivaux, et pouvant ainsi, contribuer à la bonne santé parodontale.

Il existe peu de preuves sur la vasoconstriction gingivale liée au tabagisme, et les études sont assez contradictoires sur le sujet.

Le tabagisme à long terme possède un effet chronique sur les tissus parodontaux : il altère le système vasculaire, et cache la réponse inflammatoire en réduisant les saignements au sondage, les rougeurs gingivales, et entraînant également une altération des processus de cicatrisation.

3.3.4 Le fluide gingival crévulaire (FGC)

De nombreuses études sur le FGC existent, cependant l'évaluation de leurs données est parfois problématique du fait des variations des protocoles de collecte et des différences méthodologiques.

Dans les études précédemment rapportées, **Morozumi et al.** (52) ont observé une augmentation du débit de FGC après 5 jours de sevrage tabagique ; **Preber et al** (38) ont, eux, observé une diminution du débit de FGC chez les fumeurs, au cours d'un protocole de gingivite expérimentale.

Bostrom et al. (53) ont analysé les taux d'IL-1Béta et de son récepteur antagoniste IL-1ra, et les taux d'Ig1, d'IgG, et de TNF-alpha dans le FGC de 22 fumeurs et de 18 non-fumeurs.

Les taux d'IL-1Béta, d'IL-1ra, d'Ig1, et d'IgG ont été déterminés par immunoélectrophorèse.

Aucune différence n'a été observée concernant les taux d'IL-1 bêta et d'IL-1ra entre les fumeurs et les non-fumeurs.

Le tabac diminue le débit de fluide gingival crévulaire, qui ne présente manifestement pas plus de facteurs associés à la destruction parodontale. Il pourrait être considéré comme un produit final du processus destructeur, et des niveaux inférieurs d'inflammation peuvent indiquer une activité plus élevée dans les tissus.

3.3.5 Sur la réponse immunitaire

Steve Offenbacher (54) a présenté en 1996 un modèle sur la réponse de l'hôte face au biofilm parodontal, selon lequel il existait 2 « batailles » :

- La première : dans la poche parodontale, l'hôte luttant contre le microbiote, impliquant des neutrophiles, des anticorps ; et qui, en cas d'échec conduit à l'invasion des produits bactériens dans les tissus parodontaux.
- La deuxième : dans les tissus parodontaux sous-jacents, impliquant les monocytes et les cytokines.

Plusieurs mécanismes de protection face aux parodontites existent, à la fois dans la poche, mais aussi dans les tissus parodontaux sous-jacents ; cependant, ils peuvent être compromis en cas d'exposition au tabac.

3.3.5.1 Au niveau de la poche parodontale

Dans le modèle développé par Offenbacher, les premiers événements de réponse de l'hôte face à l'agression bactérienne, se produiraient entre les polynucléaires neutrophiles et les bactéries.

Le tabagisme semblerait éloigner les fonctions protectrices des neutrophiles et des anticorps dans la poche parodontale, et favoriserait alors une activité destructrice accrue.

3.3.5.2 Au niveau des tissus parodontaux

La « 2^{ème} bataille » se produit lorsque l'activité bactérienne de la poche parodontale a dépassé les capacités de défense des tissus parodontaux, et lorsque les produits bactériens pénètrent dans les tissus parodontaux.

Lors d'une parodontite, le tissu conjonctif des sites atteints est très œdématisé, et est constitué d'un infiltrat inflammatoire dense, lui-même constitué majoritairement de plasmocytes (environ 50 %), de lymphocytes B (environ 18 %), de macrophages et polynucléaires neutrophiles (à moins de 5 %) (1).

Les neutrophiles vont encore jouer un rôle, mais, avec une altération de leur fonction protectrice et une amélioration de leur capacité de destruction, dus aux produits du tabac (35).

Les macrophages constituent l'autre grand groupe de cellules phagocytaires intervenant dans la réponse inflammatoire. Il s'agit de la principale composante de cette 2^{ème} ligne de défense.

3.3.5.3 Les polynucléaires neutrophiles

3.3.5.3.1 Action dans les tissus parodontaux sains

Ces polynucléaires devraient normalement migrer du sang circulant vers le biofilm dentaire, par diapédèse (passage transendothélial du neutrophile), puis migrent vers le site infectieux par chimiotactisme.

Les polynucléaires neutrophiles capturent les bactéries par phagocytose, en formant un phagosome ayant internalisé la bactérie, puis en fusionnant avec des lysosomes, il y aura la formation d'un phagolysosome, avec libération de substances toxiques à action bactéricide pour tuer et digérer les bactéries (1,35). La lyse bactérienne est obtenue grâce aux enzymes lysosomales (lysosymes, lactoferrine, élastase), aux espèces réactives de l'oxygène, aux radicaux azotés, mais aussi aux peptides microbiens.

Les espèces réactives de l'oxygène sont produites par le complexe NADPH (nicotinamine adénine dinucléotide phosphate) ; elles sont produites lors du « burst oxydatif » ou poussée respiratoire. Ce phénomène est très stimulé lors de la phagocytose, et correspond à une brusque augmentation de la consommation en oxygène, permettant la production des radicaux oxygénés.

Parallèlement à la phagocytose, les neutrophiles vont libérer un certain nombre de médiateurs présents dans leurs lysosomes (des métalloprotéases matricielles MMP-8, des alpha-défensines, des espèces réactives de l'oxygène...) exerçant une activité lytique bactérienne extracellulaire, mais également une lyse sur les propres cellules de l'hôte.

Les neutrophiles vont libérer aussi de la chromatine associée aux protéines lysosomales, piégeant ainsi les bactéries dans un filet : le NET (neutrophil extracellular traps).

Ils vont également produire des cytokines pro-inflammatoires qui ont un rôle clef dans la mise en place de la réponse inflammatoire et immunitaire acquise.

3.3.5.3.2 Action dans les tissus parodontaux pathologiques

Cependant, en cas de parodontite, les polynucléaires neutrophiles ne les éliminent pas correctement, et libèrent des enzymes protéolytiques et des médiateurs de l'inflammation, entraînant une destruction localisée du support parodontal.

En effet, quelques bactéries parodontopathogènes présentes dans la poche parodontale sont capables d'échapper aux neutrophiles (cf 3.3.2.1).

3.3.5.3.3 Action dans les tissus parodontaux pathologiques et exposés au tabac

Le tabagisme provoque, chez les neutrophiles exposés à des niveaux élevés de fumée de tabac, une altération de la phagocytose et du chimiotactisme, mais aussi une élévation du taux de radicaux oxygénés destructeurs (55,56).

La fumée du tabac augmente le nombre de neutrophiles dans la circulation systémique, et dans les tissus pulmonaires ;

Cependant, une grande majorité d'études n'ont signalé aucune différence majeure dans le nombre de neutrophiles présents dans la poche (34,57).

De plus, il a été démontré que les neutrophiles, exposés au tabac, pouvaient présenter une altération de la cinétique de leur cytosquelette d'actine, essentielle à leur mobilité (32,33).

On peut en déduire que le tabac stimule la migration des neutrophiles, mais une fois dans les vaisseaux sanguins des tissus parodontaux, le tabac entrave sa progression transendothélial, vers la poche parodontale. Ces neutrophiles seraient alors exposés à une exposition chronique et aiguë plus élevée des composants de la fumée du tabac, qui pénètrent dans les tissus les plus superficiels, et ainsi déclencheraient les processus destructeurs (34,35).

Les neutrophiles produisent des enzymes protéolytiques (comme les MMP-8, l'élastase... qui sont des enzymes destructrices) ;

On retrouve ces enzymes dans la poche et les tissus parodontaux.

Leur rôle, induit par le tabac, dans la destruction des vaisseaux et tissus pulmonaires, est bien établi (34).

Normalement, il existe un équilibre entre : les concentrations et l'activité de ces enzymes d'une part, et les concentrations et l'activité des inhibiteurs de ces enzymes d'autre part.

Plusieurs études ont montré la présence d'enzymes potentiellement destructrices dans le fluide gingival crévulaire comme les MMP-8, et les élastases (58,59), et la réduction d'enzymes, comme l'élastase, dans ce même fluide gingival crévulaire au cours du traitement parodontal (60).

Une activité réduite des inhibiteurs présents dans le fluide gingival crévulaire a été montrée dans des études ayant examiné l'effet du tabagisme sur les tissus parodontaux (61,62) et pourrait faire pencher l'équilibre vers la destruction.

D'autres études n'ont montré aucune différence entre les taux d'enzymes (35). Cependant, la fumée du tabac et ses composants, sont connus pour stimuler la libération in vitro et vivo de ces enzymes, à partir des neutrophiles (63).

Bien que la libération d'enzymes protéolytiques, par les neutrophiles, lors d'une exposition au tabac n'ait pas été démontrée dans les tissus parodontaux, les neutrophiles sont considérés comme une source majeure d'élastase et de MMP associés à la destruction parodontale (34,61).

3.3.5.4 Les lymphocytes

Loos et al. (64) ont examiné 112 adultes (dont 76 atteints de parodontite et 36 sujets témoins) et ont classé les sujets en 3 groupes (non-fumeurs, fumeurs légers, et gros fumeurs).

Les résultats montraient :

- Une augmentation du taux de leucocytes chez les gros fumeurs, indépendamment de l'atteinte parodontale ;
- Un retour aux niveaux observés chez les patients n'ayant jamais fumé, des taux de CD4 dans la circulation systémique lors du sevrage tabagique ;
- Aucune différence dans la prolifération des cellules T chez les fumeurs et non-fumeurs.

Les résultats des différentes études concernant les lymphocytes T CD4 sont contradictoires, et rapportent une réduction, une augmentation ou une absence de modification de leur taux (64–66).

Cependant, il a été constaté qu'il existait une altération des lymphocytes dans le sang circulant et dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LLBA), avec des taux plus importants de lymphocytes mais une diminution des taux de CD4 (34,64).

Les effets du tabagisme sur les cellules T sont aussi controversés, certaines études montrent une augmentation de ces cellules T associé au tabagisme, alors que d'autres ne montrent aucune différence (34).

Quant à l'immunité humorale, aucune différence dans la fonction des cellules B n'a été mise en évidence entre les fumeurs et les non-fumeurs (67).

Cependant, il existe une diminution de la réponse proliférative des cellules B aux activateurs polyclonaux dans la circulation systémique, ce qui suggère une altération des cellules B chez les fumeurs, et la fonction des cellules B redevient normale à l'arrêt du tabac (34).

Pour les cellules NK, une activité réduite de leur activité cytolytique a été rapportée (68).

Tollerud et al. (68) ont aussi montré qu'il existait des différences de résultat entre les groupes ethniques : ainsi, le tabac entraîne une diminution des cellules NK dans la circulation systémique chez les caucasiens, alors que cette diminution n'est pas retrouvée chez les patients afro-américains.

Il existe de nombreuses différences dans les résultats des études, dues aux nombreux facteurs de confusion tels que l'ethnie, l'âge, et le diagnostic de l'état parodontal. La plupart des études se sont concentrées sur les effets du tabagisme au niveau pulmonaire. De plus, les antigènes importants des maladies parodontales ne sont pas connus, il est donc difficile d'évaluer les effets du tabagisme sur la réponse spécifique aux antigènes.

3.3.5.5 Les macrophages

Comme les neutrophiles, les macrophages exercent une forte activité lytique dirigée contre les agents pathogènes par phagocytose. Ce sont de puissants producteurs de cytokines pro-inflammatoires et de cellules du complément.

Lors d'une parodontite, l'équilibre entre protection et destruction dépendra largement du type de cytokines sécrétées par ces cellules.

Il existe 2 types de cytokines :

- Les cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 ou encore l'interleukine-8, le TNF-alpha, etc ;
- Et les cytokines protectrices, qui sont leurs inhibiteurs spécifiques tels que les tissus inhibitors of metalloproteinases (TIMP 1 à 4) et l'alpha 2-macroglobuline.

La prédominance d'un des profils de cytokines déterminera s'il y a prédominance de la destruction ou de la cicatrisation des tissus parodontaux.

Le tabagisme ferait pencher cet équilibre vers la destruction des tissus parodontaux (69) : des études in-vitro ont montré la présence de taux élevés d'IL-1 dans un échantillon de sang, après exposition à la fumée du tabac (70).

Plusieurs études sur l'effet de la fumée du tabac et des autres produits du tabac, sur les cytokines, n'ont pas été concluantes (53,71,72).

Dans une étude plus récente sur la gingivite expérimentale, la population de fumeurs présentait un taux élevé de cytokines inflammatoires IL-8, mais une réduction du taux d'expression de cytokines protectrices IL-4 (57).

Dans les études sur les parodontites agressives, les fumeurs présentaient des taux élevés de plusieurs cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, et IL-8, comparativement aux non-fumeurs.

3.3.6 Sur la fonction fibroblastique

De nombreuses études in vitro, animales et humaines, ont analysé l'effet de la nicotine et des autres constituants du tabac sur les fibroblastes parodontaux.

Hanes et al. (73) ont montré que la nicotine pouvait se fixer sur les fibroblastes, et que, plus la concentration en nicotine était importante, plus l'inhibition des fibroblastes l'était également.

Il a également été montré, que la nicotine avait pour effet de réduire les taux de collagène de type I et de fibronectines, associé à l'augmentation de l'activité des collagénases (74).

Des études plus récentes ont exposé les fibroblastes gingivaux à l'acroléine et l'acétaldéhyde, présents dans la fraction volatile de la fumée du tabac (75,76). Ces substances inhibent l'attachement et la multiplication des fibroblastes. Et réduisent significativement la viabilité et l'orientation cellulaire, consécutive à la désorganisation des microtubules, et des filaments intermédiaires.

Il a également été montré que la croissance et l'attachement des fibroblastes du ligament parodontal étaient inhibés par la nicotine, à des concentrations élevées (77).

Il n'est pas possible d'estimer le potentiel in vivo des effets du tabac sur la base des expériences in vitro, qui testent généralement des taux élevés de nicotine et ne prennent pas en compte les autres composés nocifs ; cependant, il est probable que la fumée du tabac affecte le recrutement des fibroblastes et leur adhésion aux surfaces radiculaires (34).

3.3.7 Effets du tabagisme sur le traitement parodontal

Les effets du tabac sur la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte, peuvent avoir des conséquences négatives sur les résultats du traitement parodontal (35).

Ces effets indésirables peuvent se produire par :

- L'augmentation des niveaux et/ou de l'activité des enzymes protéolytiques qui seront dirigées contre les éléments structuraux du parodonte ;
- L'élévation des cytokines pro-inflammatoires destructrices ;
- Et /ou la suppression des fonctions régénératrices du parodonte.

Dans des études récentes, on a observé que :

- La réduction des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1, n'était pas aussi importante chez les fumeurs que chez les non-fumeurs après traitement mécanique parodontal (78) ;
- Au cours du traitement, le taux de MMP-8 restait relativement élevé chez les fumeurs tandis que le taux des inhibiteurs restait relativement faible, par rapport aux non-fumeurs (61).

L'attachement cellulaire des fibroblastes est réduit chez les gros fumeurs, après un surfaçage radiculaire (79).

La cicatrisation parodontale peut aussi être compromise du fait de l'altération de la revascularisation liée au tabac (34).

3.3.8 Effets du tabagisme passif

Les études épidémiologiques ont confirmé le tabagisme passif, comme étant un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires, de cancers du poumon, de maladies pulmonaires, et de mort subite du nourrisson (1).

Une méta-analyse (80), publiée en 2016, a analysé les données de la littérature sur l'association entre une exposition à la fumée du tabac chez des sujets non-fumeurs et les parodontites.

Les bases de données comme PubMed, EMBASE, et Web of Science ont été utilisées. 12 études ont alors été incluses dans la revue systématique, et 8 ont été incluses dans la méta-analyse, représentant un total de 88036 sujets étudiés.

Les résultats de l'analyse statistique ont montré une association positive entre cette exposition et l'augmentation de la prévalence des parodontites et de leur progression, chez les non-fumeurs.

Une revue de la littérature a constaté que les enfants exposés à la fumée du tabac présentaient des niveaux d'attache clinique plus faibles, avec une augmentation de la prévalence de la pigmentation mélanique au niveau gingival (81).

3.3.9 Les mécanismes d'action du tabac sur le parodonte

Les composants de la cavité buccale n'échappent pas aux effets délétères du tabagisme, et le tabac joue un rôle important dans le développement et la progression des maladies parodontales.

La fumée du tabac modifie donc le microbiote sous-gingival des fumeurs, la réponse inflammatoire, et les capacités de cicatrisation des tissus parodontaux.

Les espèces bactériennes parodontopathogènes sont retrouvées en abondance dans le microbiote oral des fumeurs : ce sont les bactéries des complexes rouge, et orange (45).

Ainsi, *T. Forsythia*, *P. micra*, *C. gracilis* sont retrouvées dans le microbiote des fumeurs. La présence des bactéries du complexe orange (tel que *P. micra* et *C. gracilis*) est nécessaire à l'établissement des bactéries du complexe rouge (*T. Forsythia*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*) (45).

Ces bactéries vont exprimer des facteurs de virulence qui vont contribuer au développement des maladies parodontales.

Il s'agit de facteurs d'adhésion, les bactéries vont se co-agréger à d'autres bactéries, pour former des micro-colonies homogènes ou hétérogènes au sein du sillon gingivo-dentaire ; mais aussi, de facteurs de colonisation, ainsi, *T. Forsythia* exprime des glycosidases capables de s'attacher aux cellules épithéliales, aux fibroblastes humains, à la matrice extracellulaire, etc.

Ces bactéries vont également exprimer des facteurs d'invasion et d'évitement de l'hôte (1).

Le tabac va, de plus, altérer la réponse immuno-inflammatoire face à l'agression bactérienne, conduisant à des pertes tissulaires sévères.

La fumée du tabac augmente le nombre de neutrophiles dans la circulation sanguine. Cependant, une fois dans la circulation sanguine des tissus parodontaux, la fumée du tabac entraîne une altération de la mobilité des neutrophiles, par altération de la cinétique de leur cytosquelette d'actine, mais également par la diminution de leur consommation d'oxygène due à l'action réductrice de la nicotine. Cela va alors entraver leur progression trans-endothéliale (33,70,82).

Le chimiotactisme des neutrophiles va également être diminué, ceci étant dû à l'augmentation de molécules d'adhésion cellulaire (CAM) sériques, qui vont entrer en compétition avec les CAM présentes sur les cellules épithéliales et endothéliales.

La capacité de phagocytose des bactéries et de leurs produits bactériens va être réduite.

Les neutrophiles vont produire plus de radicaux oxygénés destructeurs, et vont relarguer leurs enzymes protéolytiques (MMP-8, élastases) dans la matrice extracellulaire et le FCG, où les enzymes protéolytiques sont présentes en quantité abondante, et seront responsables de l'aggravation de l'inflammation parodontale (55,56).

Les bactéries et produits bactériens vont alors proliférer dans la poche parodontale des fumeurs, et pouvoir pénétrer dans les tissus parodontaux et ainsi augmenter la sévérité de la parodontite.

La fumée du tabac entraîne une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, et IL-8 par les macrophages.

Ces cytokines régulent positivement la résorption osseuse, par activation du récepteur du facteur nucléaire kappa B (RANK) se liant avec son ligand RANKL (ligand du récepteur du facteur nucléaire kappa B).

L'interaction entre RANKL et RANK conduit à la différenciation et l'activation des ostéoclastes.

La fumée du tabac entraîne également une diminution du taux d'ostéoprotégrine, qui est un récepteur soluble inhibant RANKL en se liant à lui, et qui induit l'apoptose des ostéoclastes.

L'interaction entre RANKL et RANK, ainsi que la diminution du taux d'ostéoprotégrine, conduisent donc à une destruction plus sévère des tissus parodontaux (29).

De plus, les lipo-polyssacharides présents à la surface des parois bactériennes, stimulent les macrophages et les neutrophiles, et augmentent leur capacité de sécrétion (1).

Certains composants de la fumée du tabac comme la nicotine, l'acroléine et l'acétaldéhyde vont conduire à une altération des fibroblastes, avec une diminution de la prolifération et des capacités d'adhésion (dus à des altérations de leur membrane plasmique) de ces fibroblastes, ainsi que la vacuolisation de leur cytoplasme, et une augmentation de leurs structures lysosomales intracellulaires (75).

Les fonctions fibroblastiques seront alors altérées, dont la capacité de sécrétion des éléments de la matrice extracellulaire, comme les collagènes de type I et III, et la fibronectine ; alors que la production d'enzymes protéolytiques tels que MMP-8, des élastases sera augmentée.

Cela conduira à une altération de la matrice extracellulaire des tissus parodontaux, conduisant au développement des maladies parodontales, et compromettra également la cicatrisation des tissus parodontaux, conduisant à une destruction plus sévère des tissus parodontaux.

3.4 La cigarette électronique

L'utilisation des cigarettes électroniques est généralement reconnue comme une alternative plus saine à l'utilisation du tabac. Néanmoins, il existe dans ces cigarettes des produits industriels qui ont de potentiels effets négatifs sur la santé des consommateurs.

Sancilio et al. (83) ont tenté d'étudier l'effet des liquides des cigarettes électroniques sur les fibroblastes gingivaux humains (HGF).

Les HGF ont été mis en contact avec différentes concentrations de liquides de cigarettes électroniques à différents moments.

L'effet des liquides après avoir été « vaporisés », c'est-à-dire après être passés dans le cartomiseur, a également été étudié.

Il a alors été observé que ces liquides entraînaient une diminution de l'activité des HGF, ainsi qu'un stress oxydatif chez ces fibroblastes après 24 h, suivie d'une apoptose après 48 h d'exposition.

Ces cigarettes électroniques sont présentées comme moins nocives, mais des études sont nécessaires pour clarifier le mécanisme de cytotoxicité de leurs liquides. Les résultats de l'étude suggèrent que les cigarettes électroniques possèdent un rôle dans la pathogenèse des maladies parodontales.

3.5 Conclusion

Le tabac est donc un facteur de risque réel de parodontite, il augmente leur prévalence et leur sévérité. Il provoque également une diminution des effets des traitements parodontaux chez les fumeurs en altérant les processus de cicatrisation parodontale.

Il influence les parodontites :

- En modifiant la composition du microbiote parodontal
- En modifiant les capacités de cicatrisation : en altérant les mécanismes immunologiques et vasculaires, et provoquant des effets systémiques et locaux.

Son arrêt est un élément essentiel de la prévention et du traitement des maladies parodontales.

Cependant, l'usage de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique est un nouvel élément à étudier.

4 Le diabète

Le diabète est une maladie chronique touchant de plus en plus de personnes à travers le monde, sa progression étant étroitement liée à l'augmentation du surpoids et de l'obésité, passant de 108 millions de personnes diabétiques en 1980, à 422 millions en 2014 (84).

Le diabète est une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputations des membres inférieurs (7).

En 2030, l'OMS prévoit que le diabète sera la 7^{ème} cause de décès dans le monde. La pathologie n'est pas diagnostiquée chez de nombreuses personnes, et leur proportion est en constante augmentation.

Le diabète est un problème de santé publique mondial, qui entraîne une mortalité et une morbidité importante, liées à ses principales complications.

Il s'agit de la principale maladie systémique affectant les parodontites (84).

4.1 Généralités sur le diabète

Selon l'OMS, le diabète est une maladie chronique apparaissant lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou, lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit.

La prévalence mondiale du diabète chez les individus de plus de 18 ans, a atteint un taux de 8,5 % en 2014. Et, en 2015, le diabète est la cause directe de 1,6 million de décès dans le monde (84).

4.1.1 Différentes formes de diabètes

Les diabètes de type 1 et de type 2 sont les formes les plus fréquemment rencontrées dans la population générale.

Il en existe d'autres formes, comme le diabète gestationnel, mais qui n'est qu'une forme transitoirement rencontrée lors de la grossesse.

Le diabète de type 1, dit « insulino-dépendant » est caractérisé par une production insuffisante d'insuline, due à la destruction des cellules béta du pancréas (1). Ce diabète exige un traitement insulinique à vie.

La cause de ce diabète n'est pas encore bien établie, et, en l'état des connaissances actuelles, il n'est pas évitable.

Ce diabète est caractérisé par des symptômes cardinaux : polyurie, polydipsie et polyphagie, pouvant être associés à une perte de poids, une altération visuelle et un état de fatigue.

Le diabète de type 2, dit « non insulino-dépendant » est caractérisé par une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Il représente la majorité des diabètes. Il est dû, en grande partie, à une surcharge pondérale et à la sédentarité. Ce diabète est la forme présente chez 90 à 95 % des patients atteints de la pathologie (85).

Ce diabète possède les mêmes symptômes que le diabète de type 1, cependant, ils sont souvent moins marqués. La maladie peut alors être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, et les complications peuvent alors, déjà être présentes. Le traitement consiste en l'auto-surveillance glycémique, l'activité physique et la diététique.

4.1.2 Le contrôle glycémique

Bien qu'il existe différentes formes de diabète, toutes sont caractérisées par une hyperglycémie (7).

Le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques est associé à une diminution importante des risques de complications du diabète. Il est important d'obtenir des taux de glucose proches de la normale.

Pour cela, il existe différents outils pour déterminer le taux de glucose, et le niveau de contrôle de la glycémie pour chaque patient (85) :

- Les glucomètres permettent l'auto-surveillance de la glycémie par les patients à domicile ;
- Le test urinaire, rarement utilisé de nos jours pour le contrôle de la glycémie ;
- Et la mesure du taux d'hémoglobine glyquée (hémoglobine A1c : HbA1c). La liaison du glucose à l'hémoglobine reste stable pendant toute la durée de vie de l'érythrocyte (environ 123 jours). La détection du taux d'HbA1c fournit donc une estimation de la glycémie moyenne au cours des 1 à 3 mois précédents.

La valeur cible recommandée pour l'HbA1c, est inférieure à 7 % chez les patients diabétiques pour que le diabète soit dit « équilibré », la normale étant inférieure à 6 % chez les sujets non diabétiques.

Cependant, seul 36 % de la population diabétique de type 2, atteint l'objectif d'un taux d'HbA1c inférieur à 7%.

4.1.3 Complications entraînées par le diabète

L'hyperglycémie provoquerait une réponse hyper-inflammatoire à l'activité bactérienne, susceptible de provoquer des changements chez l'hôte, à l'origine des complications micro-vasculaires et macro-vasculaires du diabète (1,86).

Le diabète, quel qu'en soit le type, peut donc entraîner des complications (84) :

- Il multiplie par 2 à 3, la mortalité cardiovasculaire chez l'homme, comme chez la femme ;
- Il provoque des micro-angiopathies : l'hyperglycémie chronique peut entraîner des rétinopathies, cause de cécité, mais aussi des néphropathies, et causera alors des insuffisances rénales ;

- Il entraîne également des neuropathies, c'est-à-dire, une diminution de la sensibilité au niveau du pied, pouvant conduire à l'amputation des membres ;
- Le diabète est enfin un facteur de risque majeur pour les maladies parodontales : la parodontite étant considérée comme la 6^{ème} complication du diabète (87).

4.2 Association entre diabète et maladies parodontales

Le diabète est une maladie complexe, puisqu'il s'agit d'une pathologie pouvant présenter différents aspects, par son type, et par son contrôle glycémique.

4.2.1 Association entre le diabète et les maladies parodontales

En 2006, **Khader et al** (88), ont résumé et quantifié l'effet du diabète sur l'étendue et la gravité des maladies parodontales, grâce à une méta-analyse.

Pour cela, ils ont utilisé la base de données informatisée MEDLINE et seuls les articles de revues originaux en texte intégral entre janvier 1970 et octobre 2003 ont été pris en compte. 18 études transversales, 3 études de cohorte prospectives, et les données de 2 essais cliniques ont alors été incluses dans cette méta-analyse, afin de comparer l'état d'hygiène buccale, gingival, et parodontal, entre les sujets diabétiques et non diabétiques.

Ils en ont ensuite extrait les données relatives à la population de l'étude, à la taille de l'échantillon, aux caractéristiques des participants, aux mesures d'intérêt et aux variables correspondantes et ajustées, et ont réalisé des analyses statistiques.

La différence moyenne pour chacun des paramètres parodontaux étudiés a été calculée comme étant la moyenne dans le groupe « diabétiques » moins la moyenne dans le groupe « non diabétiques ».

En tout, 1835 sujets diabétiques et 17410 sujets non diabétiques, âgés de 5 à 78 ans ont participé à ces différentes études.

Ils ont étudié l'indice de plaque, l'indice de tartre, l'indice gingival, le saignement au sondage, la profondeur de sondage, la perte d'attache, la perte osseuse, et le niveau de récession gingivale.

Tableau 5 : Différences des moyennes des indices d'hygiène orale, gingival, et parodontal (88)

Parameter	Studies (n)	Average difference ^a	95% CI	P	Q ^b
Plaque index					
Diabetes (I, II or both)	10	0.218	(0.098, 0.337)	.0003	S
Type I	8	0.220	(0.082, 0.357)	.0017	S
Type II	3	0.191	(-0.024, 0.406)	.0819	NS
Calculus index					
Diabetes (I, II or both)	3	0.042	(-0.174, 0.257)	.7053	NS
Gingival index					
Diabetes (I, II or both)	8	0.147	(0.012, 0.281)	.0331	NS
Type I	7	0.652	(0.465, 0.840)	<.0001	NS
Type II	2	0.149	(-0.112, 0.411)	.2628	NS
Bleeding on probing					
Diabetes (I, II or both)	5	0.157	(-0.034, 0.347)	.1068	NS
Type I	3	0.424	(0.189, 0.659)	.0004	NS
Type II	3	0.150	(-0.054, 0.354)	.1450	NS
Probing pocket depth					
Diabetes (I, II or both)	7	0.346	(0.194, 0.498)	<.0001	S
Type I	6	0.280	(0.115, 0.445)	.0001	S
Type II	3	0.546	(0.299, 0.793)	.0002	S
Clinical attachment loss					
Diabetes (I, II or both)	8	0.612	(0.462, 0.761)	<.0001	S
Type I	6	0.652	(0.465, 0.840)	<.0001	S
Type II	4	0.691	(0.427, 0.956)	<.0001	S
Gingival recession					
Diabetes (I, II or both)	2	0.086	(-0.155, 0.327)	.4835	S
Bone level index					
Diabetes (I, II or both)	2	0.424	(0.189, 0.659)	.0004	S
Type I	2	0.424	(0.189, 0.659)	.0004	S
Periodontal index					
Diabetes (I, II or both)	3	0.178	(-0.033, 0.389)	.0978	S
Type I	2	0.0860	(-0.155, 0.327)	.4835	S
DMFT					
Diabetes (I, II or both)	2	0.073	(-0.900, 1.044)	.8833	NS

^a Overall pooled differences between diabetic and control groups.

^b Q denotes the test of homogeneity among the studies included (S=significant, there is heterogeneity among studies included; NS=not significant, there is no heterogeneity among studies included).

Tableau 6 : Différences de proportion des paramètres parodontaux (88)

Parameter	Studies (N)	Average ^a difference	95% CI	P	Q ^b
Oral hygiene					
% of surfaces with plaque					
Diabetes (I, II or both)	7	0.066	(-0.066, 0.197)	.3278	NS
Type I	4	0.056	(-0.118, 0.229)	.5284	NS
Type II	2	0.099	(-0.148, 0.346)	.4306	NS
% of surfaces with calculus					
Diabetes (I, II or both)	2	0.027	(-0.242, 0.295)	.8447	NS
Gingival conditions					
% of surfaces with gingival score 2 or 3					
Diabetes (I, II or both)	3	0.073	(-0.121, 0.268)	.4597	S
% of sites with BOP					
Diabetes (I, II or both)	4	0.049	(-0.106, 0.205)	.5350	S
Type I	3	0.083	(-0.117, 0.282)	.4168	S
Type II	2	0.045	(-0.196, 0.287)	.7126	NS
Periodontal conditions					
% of sites with PPD ≥4 mm					
Diabetes (I, II or both)	9	0.012	(-0.115, 0.139)	.8536	S
Type I	3	0.221	(-0.985, 0.544)	.5721	NS
% of sites with PPD =6 mm					
Diabetes (I, II or both)	4	0.004	(-0.164, 0.172)	.9642	NS
% of sites with PPD =7 mm					
Diabetes (I, II or both)	2	0.0003	(-0.234, 0.234)	.9980	NS
% of sites with PPD 4-5 mm					
Diabetes (I, II or both)	2	0.013	(-0.224, 0.249)	.9152	NS

^a Overall pooled differences between diabetic and control groups.

^b Q denotes the test of homogeneity among the studies included (S=significant, there is heterogeneity among studies included; NS=not significant, there is no heterogeneity among studies included).

Pour l'indice de plaque, 10 études ont été incluses, et la différence des moyennes d'indices de plaque D = 0,218 (p=0,003) a été relevée comme étant significativement plus élevée chez les sujets diabétiques par rapport aux sujets non diabétiques.

Cependant, l'hétérogénéité a aussi été relevée comme étant significative entre les études : lorsque la sélection des études était limitée à celle analysant le diabète de type I, l'estimation de la différence a augmenté, atteignant D=0,220 (p=0,0017), alors que lorsqu'elle était limitée à celle analysant le diabète de type 2, elle a légèrement diminué, atteignant une différence D = 0,191 (p = 0,0819) devenant non significative.

Concernant l'étendue des sites avec de la plaque dentaire, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes, et ce, quel que soit le type de diabète, et quel que soit le niveau de contrôle de ce diabète.

La différence des moyennes d'indices de tartre $D = 0,042$ ($p = 0,7053$), ainsi que celle des sites présentant du tartre : $D = 0,027$ ($p = 0,8447$), n'étaient significativement pas différentes entre les groupes des diabétiques et non diabétiques.

Pour l'indice gingival, 8 études ont été incluses, et la différence $D = 0,147$ ($p = 0,0331$) de ces moyennes d'indices était significativement plus élevée chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques. La différence des moyennes augmentait à $D = 0,652$ ($p < 0,0001$), restant statistiquement significative, quand les études étaient limitées à celle du diabète de type I, et diminuant à $D = 0,149$ ($p = 0,2628$), devenant non significative, lorsque les études étaient limitées au diabète de type II.

Pour l'indice de saignement au sondage ; il n'a pas été observé de différence significative entre les sujets diabétiques et non diabétiques, la différence moyenne étant $D = 0,157$ ($p = 0,1068$), sauf si seules les études concernant le diabète de type 1 étaient incluses ; avec une différence $D = 0,424$ ($p = 0,0004$).

Pour la profondeur de sondage, 7 études ont été incluses, la différence moyenne $D = 0,346$ ($p < 0,0001$) était statistiquement significative et la profondeur de sondage était plus élevée chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques.

La différence des moyennes diminuait mais restait significative lorsque seules les études analysant le diabète de type I étaient incluses, atteignant une différence $D = 0,280$ ($p = 0,0001$), et augmentait à $D = 0,546$ ($p = 0,0002$) lorsque les études étaient limitées à celles analysant le diabète de type 2.

Cependant, Il n'existait pas de différence significative concernant la proportion des sites présentant des poches parodontales entre les diabétiques et non-diabétiques, quel que soit le type de diabète et son contrôle glycémique.

Concernant la perte d'attache, 8 études ont été incluses, et la différence $D = 0,612$ ($p < 0,0001$) entre les moyennes des pertes d'attache chez les patients diabétiques et non diabétiques était statistiquement significative, et ce, indépendamment du type de diabète. Et la proportion des sites avec une perte d'attache n'était pas statistiquement significative entre le groupe des diabétiques et celui des non diabétiques.

De plus, la différence des moyennes d'indice de perte osseuse moyenne était significativement plus élevée chez les diabétiques que chez les non diabétiques avec $D = 0,424$ ($p = 0,0004$).

Il a donc été montré que les diabétiques, et en particulier les diabétiques de type I possédaient une moins bonne hygiène orale grâce à l'indice de plaque, et une sévérité plus importante des maladies gingivales, montrées par l'indice gingival et l'indice de saignement au sondage.

Il a aussi été montré que le diabète, quel qu'en soit le type, et son contrôle glycémique, entraînait une sévérité plus importante des maladies parodontales montrée par les moyennes des pertes d'attache et de profondeur de sondage.

Cependant, le diabète ne semble pas affecter la distribution de la maladie parodontale chez un même individu.

4.2.1 Association entre diabète non équilibré et maladies parodontales

En 2018, **Nascimento et al.** (89) ont étudié la relation entre le contrôle glycémique du diabète et les parodontites.

Pour cela, ils ont sélectionné dans les bases de données PubMed, Embase et Scopus, des études longitudinales prospectives présentant au moins 2 mesures sur les conditions parodontales dans le temps (comme la perte d'attache, la profondeur de sondage, le niveau osseux...).

Les données intéressant les auteurs ont alors été extraites des différentes études, et analysées. Au total, 13 études correspondaient aux critères d'inclusion de la revue systématique, représentant 49 262 sujets étudiés, dont 3197 étaient atteints de diabète ou d'un syndrome métabolique avec une composante diabétique.

Mais seules les données de 6 études ont pu être incluses dans la méta-analyse, correspondant à une moyenne de suivi des patients, de 4,8 ans.

Toutes les études incluses dans la revue systématique ont signalé des associations positives entre des niveaux élevés de glucose et l'apparition ou la progression de la parodontite.

Dans leur méta-analyse, ils ont alors calculé le RR de survenue de parodontite chez les sujets diabétiques non équilibrés par rapport aux sujets non diabétiques.

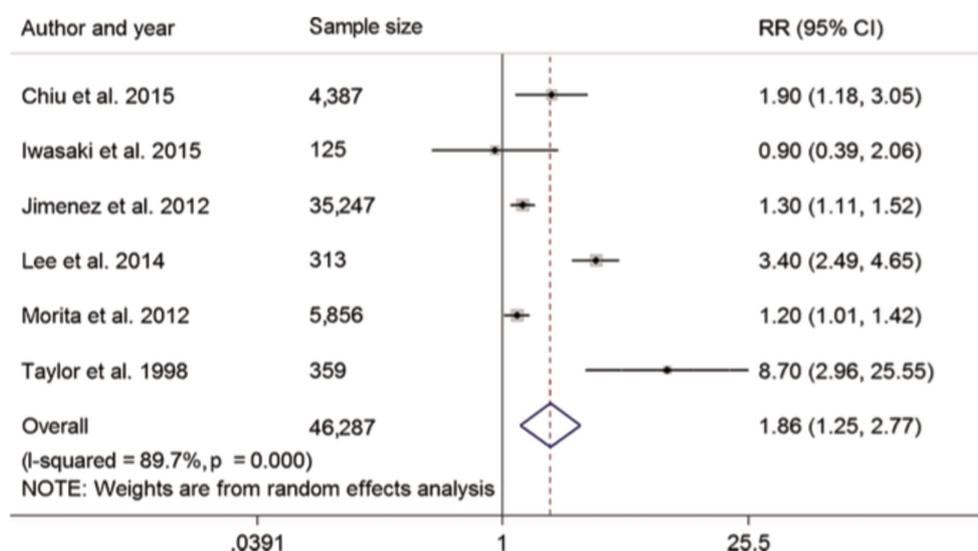


Figure 5 : Effet du diabète non équilibré sur les parodontites (89)

Le RR moyen était de 1,70, les sujets diabétiques étudiés présentant un risque de survenue ou de progression des parodontites plus élevé de 70 % par rapport aux sujets non diabétiques.

Après ajustement, les estimations ont montré que le diabète non équilibré augmentait le risque de survenue ou de progression de la parodontite de 86 % avec un RR de 1,86.

Ils ont alors démontré, par le biais des différentes données de la littérature, qu'un diabète non équilibré augmentait le risque de survenue et de développement des parodontites.

4.2.2 Conclusion

Le diabète est un facteur important, à considérer lors de la 1^{ère} consultation en parodontologie, puisque, le fait d'être diabétique, ainsi que son mauvais contrôle glycémique, augmentent la prévalence et la gravité des maladies parodontales.

4.3 Influence du diabète sur les parodontites

Le diabète entraîne des complications micro-vasculaires et macro-vasculaires systémiques. Nous allons voir spécifiquement les complications diabétiques entraînées sur le parodonte.

4.3.1 Influence sur le microbiote oral

4.3.1.1 Influence du diabète de type 1

Sastrowijoto et al. (90) ont analysé le microbiote oral de 22 adultes (11 hommes, et 11 femmes) atteints de diabète de type 1 et présentant des poches parodontales.

Pour cela, 2 groupes ont été formés : un dont le diabète était considéré comme contrôlé (avec une HbA1c $\leq 7,7$ %) et un groupe, dont le diabète était non équilibré (avec un HbA1C $\geq 9,9$ %).

Chez chacun des sujets, 2 échantillons de plaque sous-gingivale ont été prélevés dans 2 sites différents : un dans un site sain (c'est-à-dire, présentant une profondeur de sondage < 3 mm et ne présentant pas de signe de saignement au sondage) et un dans une poche parodontale (c'est-à-dire avec une profondeur de sondage ≥ 4 mm, et présentant un saignement au sondage).

Ils ont alors mis dans des milieux de culture spécifiques et non spécifiques, les échantillons pour détecter la présence de *A. actinomycetemcomitans*, des espèces *Capnocytophaga*, et des espèces Bactéroïdes à pigments noirs :

- Les milieux de cultures spécifiques : Tryptic soy-serum-Bacitracin-Vancomycin pour *A. actinomycetemcomitans*, et Tryptic soy-Blood-Bacitracin-Polymyxin B agar, et *Capnocytophaga* agar pour les espèces *Capnocytophaga*.
- Et un milieu de culture non spécifique : Blood agar plates pour les espèces Bactéroïdes à pigments noirs.

Pour l'identification des espèces ; différentes méthodes ont été utilisées :

- Les tests Gram et des tests enzymatiques utilisant l'API-ZIM, ont permis de détecter la présence A. Actinomycetemcomitans, et de Capnocytophaga dans leurs milieux de cultures spécifiques ;
- Et pour les espèces Bactéroïdes à pigments noirs, les tests par catalase négative, oxydase négative, et MUG négative.

Tableau 7 : Résultats de la composition du microbiote sous-gingival dans les poches saines et pathologiques (90)

	<i>Aa</i>	<i>B.dent</i>	<i>B.end</i>	<i>B.ging</i>	<i>B.int*</i>	<i>B.mel</i>	<i>Cap spp.</i>
Diseased pocket							
no. sites	2	2	2	2	16	4	19
mean ± SD (%)	4.3	5.7	0.1	33.9	4.5 ± 5	2.8 ± 3.7	0.9 ± 1
range (%)	2.8–5.8	1.1–10.3	0.03–0.2	33.2–34.6	0.001–13.5	0.5–9.2	0.003–3.9
Healthy pocket							
no. sites	–	–	–	2	10	5	15
mean ± SD (%)				2	2.8 ± 3.7	0.8 ± 0.8	1.4 ± 1.5
range (%)				0.001–4	0.01–12	0.1–2.3	0.04–4.9

Aa: Actinobacillus actinomycetemcomitans; *B.dent*: Bacteroides denticola; *B.end*: Bacteroides endodontalis; *B.ging*: Bacteroides gingivalis; *B.int*: Bacteroides intermedius; *B.mel*: Bacteroides melaninogenicus; *Cap spp.*: Capnocytophaga species.

*Mann-Whitney U-test: $p < 0.05$; %s of total anaerobic flora are reported.

Ils ont, ensuite, réalisé une analyse statistique au moyen du test de Mann-Whitney, et aucune différence significative n'a été détectée dans la composition du microbiote sous-gingival entre les sites sains et les poches parodontales, sauf en ce qui concerne B. intermedium qui était présente dans plus de sites avec une poche parodontale, que dans les sites sains, avec une p-value inférieure à 0,05.

Tableau 8 : résultats de la composition de la flore sous-gingivale des poches parodontales saines et pathologiques en fonction du degré de contrôle glycémique (90)

		<i>B.ging</i>	<i>B.int</i>	<i>B.mel</i>	<i>Cap. spp.</i>
Diseased pocket	<i>near normal</i>				
	no. of sites	–	10	2	10
	mean ± SD (%)		2.9 ± 4.6	4.9	1.2 ± 1.2
	range (%)		0.001–13.5	0.5 ± 9.2	0.05–3.9
	<i>poor</i>				
	no. sites	2	6	2	9
mean ± SD (%)	33.9	7.2 ± 4.5	0.8	0.6–0.5	
range (%)	33.2–34.6	0.2–12.5	0.6–1	0.003–1.5	
Healthy pocket	<i>near normal</i>				
	no. sites	2	6	3	7
	mean ± SD (%)	2	2.5 ± 4.3	0.2	0.8 ± 0.8
	range (%)	0.001–4	0.01–12	0.1–0.4	0.2–2.3
	<i>poor</i>				
	no. sites	–	4	2	8
mean ± SD (%)		3.4 ± 2.5	1.7	2 ± 1.7	
range (%)		0.6–6.8	1.2 ± 2.3	0.04 ± 4.9	

B.ging: Bacteroides gingivalis; *B.int*: Bacteroides intermedius; *B.mel*: Bacteroides melaninogenicus; *Cap spp.*: Capnocytophaga species.

Near normal metabolic control: $n = 12$; *poor* metabolic control: $n = 10$; %s of total anaerobic flora are reported.

Aucune différence n'a alors été mise en évidence dans la composition du microbiote sous gingival en fonction du degré de contrôle glycémique entre les sites sains et les sites avec une poche parodontale, incluant également *B. intermedia*.

Les résultats de cette étude ont donc montré que le diabète de type 1, ainsi que son degré de contrôle glycémique, n'influençaient pas la composition du microbiote sous-gingival chez les patients atteints de parodontite.

4.3.1.2 Influence du diabète de type 2

Zambon et al. (91) ont analysé la composition du microbiote sous-gingival chez les Indiens Pirna atteints de parodontite.

En tout, 55 adultes ont été sélectionnés, dont 19 hommes et 36 femmes. 33 étaient atteints de diabète de type 2, 6 d'une intolérance au glucose, et 16 étaient sains.

La flore parodontale prédominante a été déterminée chez 8 sujets atteints de diabète de type 2, à partir d'échantillons de plaque sous gingivale prélevés dans les sites parodontaux les plus profonds de chacun des 2 quadrants dentaires.

Puis, à partir des 186 autres échantillons prélevés chez les 47 autres sujets, l'immunofluorescence indirecte a été utilisée pour détecter la présence de *Bacteroides intermedius*, *Bacteroides gingivalis* et *A. actinomycetemcomitans*.

En plus, 377 indiens, ont été examinés pour rechercher la présence d'anticorps sériques dirigés contre 13 micro-organismes oraux, dont 84 sains, 112 atteints de parodontite, 19 sans parodontite mais présentant une intolérance au glucose, 65 atteints de parodontite avec une intolérance au glucose, 15 sans parodontite avec un diabète de type II et 82 avec une parodontite et un diabète de type II.

Tableau 7 : Flore bactérienne prédominante présente dans la plaque sous-gingivale des patients diabétiques de type 2 (91)

Bacterial species	Number (%)			Range-% total viable count
	Bacterial isolates	Positive sites	Positive patients	
<i>Bacteroides intermedius</i>	67 (15.9)	9 (56.3)	7 (88)	66.7
<i>Wolinella recta</i>	56 (13.3)	8 (50.0)	5 (67)	66.7
<i>Bacteroides gingivalis</i>	55 (13.0)	9 (56.3)	6 (75)	73.3
<i>Streptococcus sanguis</i>	33 (7.8)	12 (75)	7 (88)	40.0
<i>Actinomyces naeslundii</i>	29 (6.9)	11 (68.8)	7 (88)	25.0
<i>Capnocytophaga species</i>	17 (4.0)	7 (43.8)	5 (67)	15.6
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	14 (3.3)	4 (25)	2 (25)	28.1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	12 (2.8)	6 (37.5)	4 (50)	18.8
<i>Veillonella dispar</i>	10 (2.4)	5 (31.3)	4 (50)	16.7
<i>Actinomyces viscosus</i>	9 (2.1)	6 (37.5)	4 (50)	9.1
<i>Fusobacterium species</i>	8 (1.9)	4 (25)	3 (38)	13.3
<i>Eikenella corrodens</i>	7 (1.7)	3 (18.8)	3 (38)	20.0
<i>Haemophilus actinomycetemcomitans</i>	7 (1.7)	1 (6.3)	1 (13)	23.3
<i>Propionibacterium species</i>	7 (1.7)	6 (37.5)	5 (67)	10.0
Gram-negative anaerobic rods	7 (1.7)	3 (18.8)	2 (11)	15.1
<i>Eubacterium species</i>	6 (1.4)	5 (31.3)	3 (38)	6.7
<i>Neisseria species</i>	6 (1.4)	3 (18.8)	3 (38)	12.5
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	5 (1.2)	1 (6.3)	1 (12)	16.7
<i>Arachnia propionica</i>	4 (0.9)	2 (12.5)	2 (25)	6.7
<i>Bacteroides loeschii</i>	4 (0.9)	2 (12.5)	1 (12)	10.0
<i>Actinomyces meyerii</i>	3 (0.7)	1 (6.3)	1 (12)	10.0
<i>Selenomonas sputigena</i>	3 (0.7)	2 (12.5)	2 (25)	6.7
<i>Campylobacter concisus</i>	2 (0.5)	1 (6.3)	1 (12)	12.5
<i>Haemophilus aphrophilus</i>	2 (0.5)	2 (12.5)	1 (12)	6.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (0.5)	2 (12.5)	2 (25)	6.3
<i>Actinomyces israelii</i>	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (12)	3.1
<i>Bacteroides buccae</i>	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (12)	3.3
<i>Bacteroides corporis</i>	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (12)	3.3
<i>Bacteroides denticola</i>	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (12)	3.3
<i>Bacterionema matruchotti</i>	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (12)	3.3
<i>Fusobacterium periodonticum</i>	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (12)	3.3
<i>Veillonella parvula</i>	1 (0.2)	1 (6.3)	1 (12)	3.3

Tableau 8 : Résultats de la composition de la plaque dentaire sous-gingivale analysée par immunofluorescence (91)

Subject group	No. of subjects	No. of sites	<i>B. gingivalis</i>		<i>B. intermedius</i>		<i>H. actinomycetemcomitans</i>	
			mean* (range)‡	% positive †	mean* (range)	% positive	mean* (range)	% positive
Normal	16	61	3.8% (0-34.5)	70.5	1.1% (0-5.9)	60.7	0.1% (0-1.1)	6.5
IGT	6	28	4.3% (0-15.7)	92.8	2.6% (0-17.0)	75	0.1% (0-0.1)	10.7
NIDDM	25	97	8.9% (0-47.3)	87.6	1.4% (0-19.1)	74.2	0.3% (0-15.0)	31.9
Total	47	186						

* Mean percent of the total cell count.

† Percent of sites positive for that species.

‡ Range of percent of the total cell counts for all sites examined.

Ils ont donc montré que la flore prédominante était majoritairement constituée d'espèces Bactéroïdes à pigments noirs (Tableau 8).

Ils ont alors analysé leur présence dans le reste des échantillons (Tableau 7).

Puis ont analysé leur proportion grâce aux anticorps sériques (Figure 6).

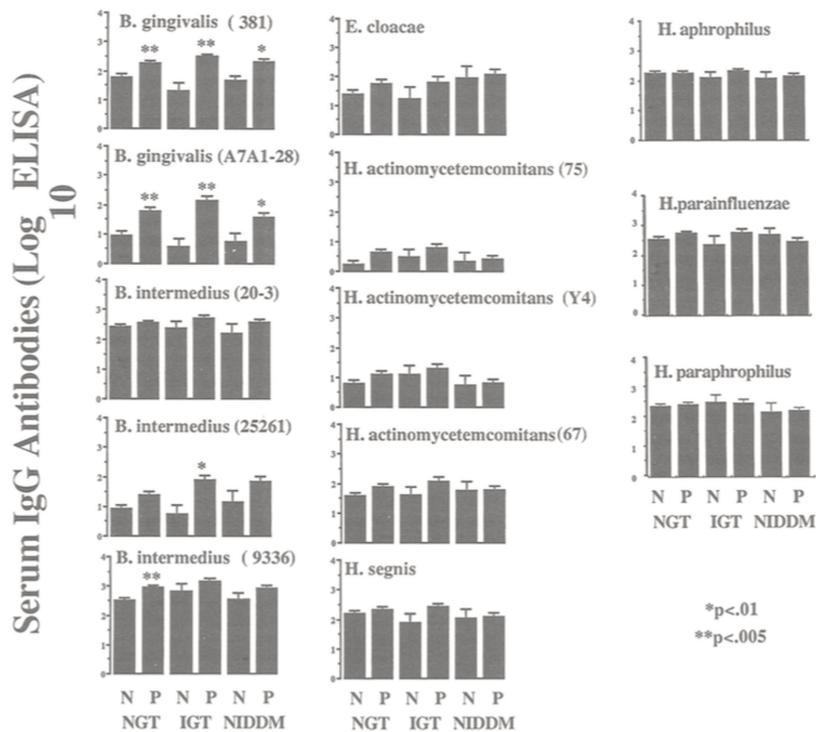


Figure 6 : Valeurs moyennes des anticorps sériques ; NGT : sujets non diabétiques ; IGT : sujets avec une tolérance au glucose diminuée ; NIDDM : sujets diabétiques ; P : sujets avec un parodonte sain ; P : sujets avec une parodontite (91)

Ils ont donc montré que le microbiote sous-gingival des patients atteints de parodontite sévère, chez les patients diabétiques de type 2, était similaire à celui des patients non-diabétiques. Les 2 groupes présentant une prévalence élevée, et de grandes proportions, de bactéries anaérobies à Gram négatif, qui sont, elles, impliquées dans l'étiologie des parodontites (1).

4.3.1.3 Conclusion

En conclusion, on sait que le diabète et un mauvais contrôle glycémique, entraînent un risque accru de développement de parodontite, or, ils n'entraînent pas de modification du microbiote sous gingival.

L'hypothèse, selon laquelle, le diabète pourrait entraîner une modification de la réponse inflammatoire de l'hôte face à l'agression des agents parodontopathogènes, et donc, jouer un rôle majeur dans la survenue et la progression des maladies parodontales, est à analyser.

4.3.2 Influence sur la réponse inflammatoire :

4.3.2.1 L'altération de la fonction des neutrophiles

Comme indiqué précédemment, les polynucléaires neutrophiles ont un rôle majeur dans l'élimination des bactéries.

Marhoffer et al. (92) ont analysé la fonction phagocytaire des polynucléaires neutrophiles (PMN) chez les patients diabétiques.

Ils ont alors observé une altération de la fonction phagocytaire des PMN chez les patients diabétiques.

De plus, **Bagdade et al.** (93) ont aussi analysé l'adhérence des neutrophiles chez les patients diabétiques et ont observé des anomalies dans la migration de ces neutrophiles et dans leur adhérence aux granulocytes.

Le diabète, par la présence d'une hyperglycémie, entraîne donc une altération de l'adhérence, du chimiotactisme, et de la fonction phagocytaire des neutrophiles, rendant les neutrophiles hypofonctionnels, et contribuant, ainsi, à l'altération des défenses de l'hôte.

Les bactéries, présentes dans la poche lors des parodontites, y persistent, et favorisent la destruction des tissus parodontaux.

4.3.2.2 L'augmentation des médiateurs et cytokines pro-inflammatoires dans le fluide gingivale crévulaire

Comme vu précédemment, la prévalence et la sévérité des maladies parodontales sont augmentées en cas de diabète. Et cela n'est pas corrélé à un changement dans la composition du microbiote oral.

Salvi et al. ont prélevé des échantillons de FGC chez 39 patients atteints de diabète de type 1 et de maladies parodontales (eux-mêmes divisés en 2 groupes : gingivite à parodontite légère ou parodontite modérée à sévère), et 64 patients en bonne santé systémique, mais atteints de parodontite, pour analyser le taux d'Interleukines -1 Béta et le taux de PGE2 présents dans ces échantillons de FGC.

Le taux de PGE2 dans le FGC a alors été analysé par dosage radio-immunologique, et le taux d'IL-1 Béta a été analysé grâce au test ELISA.

Ils ont observé que le taux de PGE2 et d'IL-1 Béta était significativement plus élevé chez les sujets diabétiques par rapport aux non-diabétiques.

Ils ont également observé la présence de 2 fois plus de PGE2 et d'IL-1 Béta chez les sujets diabétiques présentant une parodontite sévère à modérée par rapport à ceux présentant une parodontite légère.

Plus récemment, **Engelbreton et al.** (94) ont étudié la relation entre le taux de l'IL- 1 Béta, présent dans le fluide gingival crévulaire, et le niveau de contrôle glycémique. Pour cela, 176 échantillons de FGC ont été prélevés chez 45 patients atteints de diabète de type 2 et de parodontite chronique non traitée.

Le test ELISA a été utilisé pour déterminer les taux d'IL-1 Béta dans ces échantillons.

Le taux d'HbA1c a été mesuré à partir d'échantillons de sang de chaque sujet par chromatographie. Et le taux de sérum sérique a également été déterminé.

Ils ont alors observé que les taux d'Hb1Ac et de glucose sérique étaient significativement corrélés aux taux d'IL-1 Béta.

Les patients avec un mauvais contrôle glycémique (HbA1c > 8 %) présentaient des taux significativement plus élevés d'IL-1 Béta dans le FGC, par rapport à ceux présentant un bon contrôle glycémique (HbA1c < 8%).

Les IL-1 Béta sont des cytokines pro-inflammatoires ayant un rôle dans la résorption osseuse et induisant la production de certaines métalloprotéases matricielles (1). Ces cytokines étant produites par les macrophages, leur augmentation, dans le FGC, pourrait être due à une hyperfonction de ces macrophages en présence d'un diabète.

Le diabète conduit donc à une augmentation des cytokines et des médiateurs pro-inflammatoires. Et l'augmentation des cytokines est dose-dépendante du taux d'Hb1Ac.

Leur augmentation est donc à l'origine d'une destruction plus sévère des tissus parodontaux.

4.3.2.3 La formation de produits de glycation avancés

L'hyperglycémie, liée au diabète, entraîne la formation de produits de glycation avancés (AGE = Advanced Glycation End-products) dans tous les tissus des sujets diabétiques. Il s'agit d'une glycation non enzymatique (ou glycation de Maillard), au niveau de la fonction amine des protéines, des lipides, ou des acides nucléiques, après exposition aux sucres.

Les protéines ainsi modifiées seraient plus résistantes à la dégradation enzymatique, favorisant ainsi leur accumulation dans les tissus (95).

De plus, les récepteurs de ces AGE : RAGE (Receptor of Advanced Glycation End-products) seront également présents en grande quantité chez les patients diabétiques.

Les AGE formés sont ainsi présents dans le système vasculaire des sujets diabétiques et exercent leurs effets biologiques :

- soit par des voies indépendantes du récepteur RAGE ; et ils auront un impact direct sur l'intégrité structurelle de la paroi des vaisseaux sanguins et de leur membrane ;
- soit, par des voies dépendantes du récepteur RAGE ; et, AGE se liant à son récepteur RAGE, entraîne les diverses complications diabétique microvasculaires et macrovasculaires (95,96).

4.3.2.3.1 Présence d'AGE et de RAGE dans les tissus parodontaux

Zizzi et al. (95) ont étudié la présence d'AGE dans les tissus parodontaux des sujets diabétiques de type 1 et de type 2.

Pour cela, 16 sujets en bonne santé générale et parodontale, 48 sujets atteints de parodontite chronique, sévère et généralisée ont été sélectionnés.

Parmi les 48 sujets atteints de parodontite, 16 étaient atteints de diabète de type 1, 16 de diabète de type 2 et 16 étaient en bonne santé générale.

Des biopsies gingivales ont été réalisées chez tous les sujets de l'étude et analysées par immunohistochimie pour détecter la présence d'AGE dans les cellules épithéliales, dermiques, et endothéliales du tissu conjonctif sous épithélial des tissus gingivaux.

Ils ont alors observé la présence d'AGE dans les cellules épithéliales et endothéliales quel que soit le statut diabétique des individus, mais de façon significativement plus élevée chez les sujets diabétiques de type 1 et 2.

Ils ont également observé la présence d'AGE dans les fibroblastes, et dans les cellules de l'infiltrat inflammatoire des tissus gingivaux uniquement chez les sujets diabétiques de type 1 et 2.

Récemment, **Katz et al.** (97) ont étudié la présence de RAGE dans les tissus parodontaux par immunohistochimie et par RT-PCR, chez 8 patients atteints de diabète de type 2 et de parodontite chronique, et 14 patients dits « sains » atteints de parodontite chronique.

Ils ont alors observé la présence de RAGE dans l'endothélium et les couches basales et épineuses de l'épithélium gingival chez les 2 groupes, et la RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction ou réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse) a mis en évidence une augmentation de 50% de l'ARN messager (ARNm) du récepteur RAGE, identifiée chez les patients atteints de diabète de type 2.

Le diabète entraîne donc la production d'AGE et RAGE en quantité importante dans les tissus parodontaux des sujets diabétiques.

4.3.2.3.2 Effets des AGE et RAGE

Ren et al. (98) ont étudié l'action des AGE sur la viabilité cellulaire des fibroblastes gingivaux humains (HGF), ainsi que l'expression du collagène de type I et III par ces HGF, via des voies indépendantes de son récepteur.

Un sérum d'albumine humain contenant des AGE, et un sérum témoin ont été préparés, des biopsies gingivales ont été réalisées chez 20 personnes en bonne santé générale, et préparées pour en extraire les fibroblastes gingivaux humains.

Les HGF ont été incubés avec diverses concentrations du sérum, pendant 24, 48 ou 72 heures.

Après l'incubation, la viabilité des HGF a été étudiée par un test MTT (au Methylthiazole-Tetrazolium) ; et l'expression des collagènes de type I et III, par les HGF, a été analysée par la technique ELISA ainsi que par RT-PCR.

Ils ont alors observé une cytotoxicité des AGE sur les HGF, dépendante de la concentration en AGE avec une p-value < 0,01.

Ils ont également observé une diminution dose-dépendante des taux de collagènes de type I et III, et de l'expression des ARNm des précurseurs des collagènes de type I et III en présence d'AGE, par rapport au groupe témoin.

Les AGE régulent donc négativement l'expression des collagènes de type I et III par les HGF.

Les AGE inhibent donc la viabilité des HGF, et réduisent de manière significative, la synthèse des collagènes de type I et III.

Les collagènes de type I et III faisant partie des constituants principaux de la matrice extracellulaire (MEC) (1), les AGE vont modifier l'architecture de la MEC.

Yu et al. (99) ont voulu étudier les mécanismes à l'origine de l'augmentation de la métalloprotéase matricielle 1 (MMP-1) par les fibroblastes, et, si les voies dépendantes de RAGE ou du facteur nucléaire kappa B (NF-KB) étaient impliquées.

36 patients ont alors été sélectionnés pour cette étude, 12 diabétiques de type 2 équilibrés et atteints de parodontite chronique ; 12 en bonne santé générale atteints de parodontite chronique ; et 12 patients en bonne santé générale et parodontale. Ils ont alors mis en culture les HGF provenant de 12 échantillons de tissus gingivaux des sujets en bonne santé générale et parodontale, et les ont co-incubés avec des AGE, pour détecter la présence de MMP-1 et son ARNm.

Ils ont également collecté 36 échantillons de tissus gingivaux de patients atteints de parodontite chronique, de parodontite associée au diabète et de témoins sains, pour déterminer les niveaux d'ARNm de RAGE, du facteur nucléaire Kappa B et de MMP-1.

La viabilité des HGF en présence de AGE a été déterminée par MTT.

La détection des MMP-1 en présence d'AGE a été analysée grâce au test ELISA. Et, la présence des ARNm de MMP-1, RAGE et NF-KB dans les échantillons gingivaux a été analysée par RT-PCR.

Ils ont alors montré qu'après 72 heures d'incubation, une réduction de 90 % de la viabilité des HGF était observée.

Ils ont observé, grâce au test ELISA, que les HGF exprimaient, à des concentrations significativement plus élevées, des MMP-1 en présence d'AGE, par rapport au groupe témoin, et, que l'augmentation de la concentration en MMP-1 était dose-dépendante.

De plus, la RT-PCR a mis en évidence une augmentation temps-dépendante du taux d'ARNm de MMP-1 en présence d'AGE, chez les patients diabétiques atteints de parodontite.

Dans le tissu conjonctif parodontal, la RT-PCR a mis en évidence, des taux d'ARNm de RAGE, significativement plus élevés chez les patients diabétiques atteints de parodontite, et chez les patients atteints de parodontite, par rapport aux patients sains. Mais les taux d'ARNm n'étaient significativement pas différents entre les patients diabétiques atteints de parodontite, et les patients en bonne santé générale atteints de parodontite.

Les taux d'ARNm de NF-KB étaient significativement plus importants chez les patients diabétiques par rapport aux patients sains atteints de parodontite et aux patients en bonne santé générale.

Enfin, les taux d'ARNm de MMP-1 n'étaient pas significativement différents dans les 3 groupes, bien que le taux d'ARNm de MMP-1 était relativement supérieur dans le groupe des patients diabétiques.

Les taux d'ARNm de RAGE et de NF-KB étaient significativement corrélés.

Dans cette étude, le résultat de la faible présence d'ARNm de MMP-1 est contradictoire avec le résultat de l'augmentation des MMP-1 en présence d'AGE.

Cela pourrait être expliqué par le fait que les sujets étudiés présentaient un diabète équilibré, et donc présentaient une glycémie stable sur les 1 à 3 mois précédents, c'est-à-dire, qu'ils ne présentaient pas d'hyperglycémie chronique.

Cette différence pourrait donc être imputable à la concentration plasmatique d'AGE, qui ne pourrait être suffisante pour augmenter de façon significative le taux de MMP-1 dans les tissus parodontaux de ces sujets diabétiques.

Des concentrations non létales d'AGE n'auraient pas d'effet sur les cellules, mais ce serait leur stimulation chronique qui entraîneraient des effets délétères sur les tissus parodontaux.

Dans les maladies parodontales, les MMP-1, présents en quantité plus importante dans le fluide gingival crévulaire, ont un rôle dans la dégradation de la matrice extracellulaire, en modifiant l'action des cytokines et en activant les ostéoclastes (100).

Les AGE, augmentant la quantité de MMP-1, auront donc un rôle majeur dans la destruction des tissus parodontaux, et donc, sur la sévérité des parodontites chez les patients diabétiques.

Il a été démontré que les effets biologiques d'AGE étaient médiés par RAGE et par l'interaction entre RAGE et son ligand, qui va alors induire une cascade d'activation de NF-KB, avec la transcription de gènes cibles (codant certaines cytokines, dont IL-1 et IL-6, MMP-1, des molécules d'adhésion, ainsi que RAGE lui-même) (101).

Les taux de RAGE et de NF-KB étaient plus élevés dans le tissu conjonctif parodontal des patients diabétiques atteints de parodontite, et ces taux étaient étroitement corrélés, indiquant une possible implication de RAGE et de NF-KB dans la destruction des tissus parodontaux chez les diabétiques.

Nonaka et al. (102) ont également analysé l'action des AGE sur la production des facteurs d'inflammation par les fibroblastes gingivaux humains.

Ils ont observé une augmentation des taux de RAGE, d'IL-6, d'ICAM-1 et d'espèces réactives de l'oxygène, en présence d'AGE.

Ils ont également observé que les AGE régulaient positivement l'expression d'IL-6, et d'ICAM-1 via les voies MAPK et NF-KB.

Les AGE auraient donc pour effet, d'augmenter la production des cytokines et médiateurs pro-inflammatoires, en passant par les voies de RAGE, de MAPK et NF-KB.

4.3.2.4 Les mécanismes d'action du diabète sur le parodonte

Le diabète entraîne une modification de la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte face aux agressions bactériennes.

La présence d'une hyperglycémie chronique entraîne la formation d'AGE, qui seront alors plus résistants aux dégradations enzymatiques, que leurs homologues n'ayant pas subi cette glycation non enzymatique.

Ces AGE vont alors s'accumuler au sein des tissus et du système vasculaire des sujets diabétiques (95).

De plus, les récepteurs de ces AGE : RAGE, seront également présents en quantité plus importante dans les tissus parodontaux des sujets diabétiques. Et, ces récepteurs seront situés à la surface des cellules endothéliales, épithéliales, et des cellules de l'infiltrat inflammatoire (neutrophiles, lymphocytes B, plasmocytes, et macrophages) (97).

L'activation de RAGE par la fixation de son ligand AGE entraîne une réponse inflammatoire accrue (103), en induisant un stress oxydatif, conduisant à une augmentation de l'activité des monocytes. Cela conduira à l'activation de NF-KB. De plus, les lipo-polyssacharides (LPS) bactériens sont également capables d'activer les NF-Kb (102).

Les neutrophiles étant devenus hypo-fonctionnels, les bactéries (ainsi que les LPS situés sur leur paroi) et leurs produits bactériens, ne seront pas éliminés de la poche parodontale, et pourront pénétrer dans les tissus parodontaux.

Le NF-KB est normalement séquestré dans le cytoplasme de la cellule par sa protéine inhibitrice : I-KB. Le NF-KB va ici être activé, par phosphorylation de sa protéine inhibitrice I-KB, et va alors migrer vers le noyau de la cellule.

Il s'agit d'un facteur de transcription activateur de gènes codant pour des facteurs de croissance, des molécules d'adhésion, et des cytokines, comme RAGE, IL-1, IL-6, IL-8, MMP-1 et TNF-alpha, qui sont impliqués dans l'inflammation et la destruction des tissus parodontaux (94,99,102).

NF-KB a aussi pour rôle de réguler positivement le gène de Cox-2, qui est une enzyme régulant le taux de PGE-2. NF-KB activé, amplifiera la transcription de Cox-2, et donc la production de PGE-2, impliquées dans le développement des maladies parodontales (103).

D'autres ligands de RAGE ont récemment été identifiés comme EN-RAGE (Extracellular Newly Identified Receptor for Advanced Glycation End-products) aussi appelé S100A12.

La fixation de AGE, ou de EN-RAGE, conduisent à la production de molécules d'adhésion telles que la molécule 1 d'adhésion cellulaire vasculaire et de molécules capables d'attirer les monocytes sur les parois vasculaires ; cette fixation va également entraîner une hyperperméabilité vasculaire des cellules endothéliales conduisant à l'activation des macrophages et donc à l'augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires, conduisant à la destruction plus sévère des tissus parodontaux (104).

Le diabète va également altérer la cicatrisation osseuse par l'action des AGE qui auront également un rôle dans la déstructuration de la matrice extracellulaire. En effet, ils ont pour effet de réduire la viabilité des HGF en provoquant leur apoptose, ce qui conduit à la réduction du nombre de fibroblastes efficaces (sécrétant du collagène de type I et III nécessaire à la cicatrisation des tissus parodontaux) (98).

Le diabète entraîne donc, par divers mécanismes d'action, une destruction accrue des tissus parodontaux, et altère la cicatrisation de ces tissus.

4.4 Conclusion

Le diabète entraîne donc une altération des défenses de l'hôte.

L'altération des neutrophiles, devenant hypofonctionnels, conduit au passage des bactéries dans les tissus parodontaux.

Les AGE et RAGE ont un rôle majeur dans l'altération des défenses de l'hôte.

Le diabète est donc un facteur de risque réel des maladies parodontales, et contribue à une prévalence plus élevée et à une destruction plus sévère des tissus parodontaux.

Le diabète est donc un élément clé à relever lors de l'anamnèse, de plus, il est important de faire comprendre au patient l'intérêt de son contrôle.

5 Conclusion

Des différences interindividuelles, vis-à-vis des parodontites, existent, certains patients seront plus susceptibles face à l'apparition ou la progression des parodontites.

Ces différences interindividuelles sont en grande partie liées à des facteurs influençant les parodontites.

Les facteurs de risque sont les facteurs augmentant cette susceptibilité à développer ces maladies.

Les études épidémiologiques ont permis d'identifier avec plus de précision ces principaux facteurs de risque ; il s'agit de l'âge, du sexe, de l'ethnie, du niveau d'éducation et de pauvreté, du tabac et du diabète.

Parmi ces facteurs, seules des preuves biologiques ont été démontrées pour le tabac et le diabète. Il s'agit donc des 2 seuls facteurs de risque réels identifiés pour les parodontites.

Pour les chirurgiens-dentistes, il est donc primordial d'identifier ces 2 facteurs de risque réel chez les patients venant en consultation, puisque ces patients auront un risque considérablement augmenté d'apparition et/ou de progression de ces maladies parodontales par rapport au reste de la population. Leur identification est un élément clé du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique de ces patients à risque. Les chirurgiens-dentistes devront adapter leur prise en charge, et ainsi, insister sur la prévention des parodontites auprès de ces patients. Cette prévention se fera, au fauteuil, par la mise en place de séances de motivation à l'hygiène bucco-dentaire (avec une partie conséquente portée à l'apprentissage minutieux et rigoureux des techniques de brossage adaptées à chaque patient et par la prescription du matériel nécessaire), de séance thérapeutique parodontale, de séance de maintenance parodontale, mais également en ambulatoire, par l'application des techniques de brossage adaptées et de façon régulières.

Pour la politique santé publique, leur identification est aussi un élément clé, puisqu'elle permet de mettre en évidence les cibles stratégiques, ici les fumeurs et les diabétiques, afin d'améliorer la politique de prévention. Cette politique de prévention pourrait passer par la mise en place d'une consultation annuelle obligatoire chez un chirurgien-dentiste auprès des fumeurs et des diabétiques.

Table des illustrations

Figure 1: Réseau causal des facteurs de risque de parodontite (1).....	40
Figure 2 : Résultats des différentes études incluses dans la méta-analyse de Leite et al. (32)	44
Figure 3 : Représentation schématique des relations entre les espèces au sein des complexes microbiens et entre les complexes microbiens (1).....	46
Figure 4: Distribution des espèces bactériennes dans un groupe de 15 fumeurs, (A) et dans un groupe de 15 non-fumeurs (B) (38).....	50
Figure 5 : Effet du diabète non équilibré sur les parodontites (1).....	73
Figure 6 : Valeurs moyennes des anticorps sériques ; NGT : sujets non diabétiques ; IGT : sujets avec une tolérance au glucose diminuée ; NIDDM : sujets diabétiques ; P : sujets avec un parodonte sain ; P : sujets avec une parodontite (1).....	78

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des études en fonction de leur plan expérimental (adapté de Bouchard et al). 2014 (1)	22
Tableau 2 : Tableau des niveaux de preuve du centre d'Evidence-Based Medicine d'Oxford (version 2011) (12)	24
Tableau 3 : Ratio des prévalences de la santé parodontale en fonction des différentes variables, chez les sujets âgés de 30 ans et plus (19).....	33
Tableau 4 : Correspondance des différentes formes de tabac (1).....	42
Tableau 5 : Différences des moyennes des indices d'hygiène orale, gingival, et parodontal (1)	70
Tableau 6 : Différences de proportion des paramètres parodontaux (1).....	70
Tableau 7 : Résultats de la composition du microbiote sous-gingival dans les poches saines et pathologiques (1).....	75
Tableau 8 : résultats de la composition de la flore sous-gingivale des poches parodontales saines et pathologiques en fonction du degré de contrôle glycémique (1)	75

Références bibliographiques

1. Bouchard P, Frémont M, Sanz M. Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2014.
2. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. nov 2014;93(11):1045-53.
3. Song J, Zhao H, Pan C, Li C, Liu J, Pan Y. Risk factors of chronic periodontitis on healing response: a multilevel modelling analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 15 sept 2017 [cité 12 sept 2018];17. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603071/pdf/12911_2017_Article_533.pdf
4. Kornman KS. Contemporary approaches for identifying individual risk for periodontitis. *Periodontol 2000*. oct 2018;78(1):12-29.
5. Garcia RI, Compton R, Dietrich T. Risk assessment and periodontal prevention in primary care. *Periodontol 2000*. juin 2016;71(1):10-21.
6. Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol 2000*. 2001;25:37-58.
7. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. juin 2013;62(1):59-94.
8. Bouchard P, Carra MC, Boillot A, Mora F, Rangé H. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *J Clin Periodontol*. févr 2017;44(2):125-31.
9. Marsh P. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment - Marsh - 2003 - Oral Diseases - Wiley Online Library. *Oral Dis*. 9(s1):16-22.
10. Marshall KC. Biofilms : an overview of bacterial adhesion, activity, and control at surfaces. *Am Soc Microbiol News*. 1992;58:202-7.
11. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique: état des lieux [Internet]. 2013 [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
12. OCEBM Levels of Evidence Working Group, Trans Durieux N, Pasleau F. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Disponible sur: [hbp://www.cebm.net/index.aspx?o=5653](http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653)
13. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 32(s6):132-58.
14. Albandar JM. Epidemiology and Risk Factors of Periodontal Diseases. *Dent Clin*. 1 juill 2005;49(3):517-32.
15. Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000*. 2002;29:31-69.
16. Kingman A, Albandar JM. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002;29:11-30.
17. OMS | Déterminants sociaux de la santé [Internet]. WHO. [cité 18 sept 2018].

Disponible sur: http://www.who.int/social_determinants/fr/

18. OMS | Facteurs de risque [Internet]. WHO. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/risk_factors/fr/
19. Eke PI, Wei L, Thornton-Evans GO, Borrell LN, Borgnakke WS, Dye B, et al. Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* 2016;87(10):1174-85.
20. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* mars 1994;65(3):260-7.
21. Beck JD, Cusmano L, Green-Helms W, Koch GG, Offenbacher S. A 5-year study of attachment loss in community-dwelling older adults: incidence density. *J Periodontal Res.* août 1997;32(6):506-15.
22. Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol.* janv 2000;27(1):61-8.
23. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol.* janv 1995;66(1):23-9.
24. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 1939. mai 1997;128(5):599-607.
25. Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD, Kalkwarf KL. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J Periodontol.* juill 1996;67(7):675-81.
26. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol.* janv 1998;69(1):76-83.
27. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *J Periodontol.* févr 1997;68(2):136-40.
28. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* avr 2001;28(4):306-10.
29. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med.* juin 2018;54(6):831-41.
30. Tabagisme [Internet]. World Health Organization. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
31. Santé publique France - Tabagisme en France : 1 million de fumeurs quotidiens en moins [Internet]. [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Tabagisme-en-France-1-million-de-fumeurs-quotidiens-en-moins>
32. Ryder MI, Wu TC, Kallaos SS, Hyun W. Alterations of neutrophil f-actin kinetics by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodontal Res.* août 2002;37(4):286-92.

33. Lannan S, McLean A, Drost E, Gillooly M, Donaldson K, Lamb D, et al. Changes in neutrophil morphology and morphometry following exposure to cigarette smoke. *Int J Exp Pathol.* avr 1992;73(2):183-91.
34. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:180-95.
35. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontol 2000.* 2007;43:267-77.
36. Pindborg JJ. Tobacco and gingivitis. *J Dent Res.* juin 1947;26(3):261.
37. Calsina G, Ramón J-M, Echeverría J-J. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol.* août 2002;29(8):771-6.
38. Preber H, Kant T, Bergström J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol.* avr 1980;7(2):106-13.
39. Kristoffersen T. Periodontal conditions in Norwegian soldiers--an epidemiological and experimental study. *Scand J Dent Res.* 1970;78(1):34-53.
40. Bastiaan RJ, Waite IM. Effects of tobacco smoking on plaque development and gingivitis. *J Periodontol.* sept 1978;49(9):480-2.
41. Alexander AG. The relationship between tobacco smoking calculus and plaque accumulation and gingivitis. *Dent Health (London).* mars 1970;9(1):6-9.
42. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000.* 2005;38:135-87.
43. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aeppli DM, Wolff LF, et al. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol.* déc 1993;64(12):1225-30.
44. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* sept 2005;32(9):973-83.
45. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res.* nov 2010;89(11):1247-53.
46. Van Hoogmoed CG, Geertsema-Doornbusch GI, Teughels W, Quirynen M, Busscher HJ, Van der Mei HC. Reduction of periodontal pathogens adhesion by antagonistic strains. *Oral Microbiol Immunol.* févr 2008;23(1):43-8.
47. Stingu C-S, Eschrich K, Rodloff AC, Schaumann R, Jentsch H. Periodontitis is associated with a loss of colonization by *Streptococcus sanguinis*. *J Med Microbiol.* avr 2008;57(Pt 4):495-9.
48. Hanioka T, Tanaka M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S. Pocket oxygen tension in smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Periodontol.* avr 2000;71(4):550-4.
49. Preber H, Bergström J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand.* oct 1985;43(5):315-20.
50. Baab DA, Oberg PA. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *J Clin Periodontol.* août 1987;14(7):418-24.
51. Meekin TN, Wilson RF, Scott DA, Ide M, Palmer RM. Laser Doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy

- smokers during and after smoking. *J Clin Periodontol.* avr 2000;27(4):236-42.
52. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* avr 2004;31(4):267-72.
53. Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and GCF levels of IL-1beta and IL-1ra in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* avr 2000;27(4):250-5.
54. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* nov 1996;1(1):821-78.
55. Ryder MI, Fujitaki R, Johnson G, Hyun W. Alterations of neutrophil oxidative burst by in vitro smoke exposure: implications for oral and systemic diseases. *Ann Periodontol.* juill 1998;3(1):76-87.
56. Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergström KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol.* nov 1999;70(11):1355-60.
57. Petropoulos G, McKay IJ, Hughes FJ. The association between neutrophil numbers and interleukin-1alpha concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* mai 2004;31(5):390-5.
58. Söder B. Neutrophil elastase activity, levels of prostaglandin E2, and matrix metalloproteinase-8 in refractory periodontitis sites in smokers and non-smokers. *Acta Odontol Scand.* avr 1999;57(2):77-82.
59. Selby C, Drost E, Brown D, Howie S, MacNee W. Inhibition of neutrophil adherence and movement by acute cigarette smoke exposure. *Exp Lung Res.* déc 1992;18(6):813-27.
60. Xu L, Meng H, Chen Z. 吸烟对牙周基础治疗前后龈沟液量和弹性蛋白酶水平的影响. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol.* nov 2003;38(6):405-7.
61. Persson L, Bergström J, Gustafsson A. Effect of tobacco smoking on neutrophil activity following periodontal surgery. *J Periodontol.* oct 2003;74(10):1475-82.
62. Persson L, Bergström J, Ito H, Gustafsson A. Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *J Periodontol.* janv 2001;72(1):90-5.
63. Seagrave J, Barr EB, March TH, Nikula KJ. Effects of cigarette smoke exposure and cessation on inflammatory cells and matrix metalloproteinase activity in mice. *Exp Lung Res.* févr 2004;30(1):1-15.
64. Loos BG, Roos MTL, Schellekens PTA, van der Velden U, Miedema F. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol.* avr 2004;75(4):557-64.
65. Smart YC, Cox J, Roberts TK, Brinsmead MW, Burton RC. Differential effect of cigarette smoking on recirculating T lymphocyte subsets in pregnant women. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 juill 1986;137(1):1-3.
66. Johnson JD, Houchens DP, Kluwe WM, Craig DK, Fisher GL. Effects of mainstream and environmental tobacco smoke on the immune system in animals and humans: a review. *Crit Rev Toxicol.* 1990;20(5):369-95.
67. Sopori ML, Cherian S, Chilukuri R, Shopp GM. Cigarette smoke causes

- inhibition of the immune response to intratracheally administered antigens. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 mars 1989;97(3):489-99.
68. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Pankiw-Trost LK, Blattner WA, et al. The influence of age, race, and gender on peripheral blood mononuclear-cell subsets in healthy nonsmokers. *J Clin Immunol.* mai 1989;9(3):214-22.
69. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci Lond Engl* 1979. avr 1995;88(4):485-9.
70. Ryder MI, Saghizadeh M, Ding Y, Nguyen N, Soskolne A. Effects of tobacco smoke on the secretion of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta from peripheral blood mononuclear cells. *Oral Microbiol Immunol.* déc 2002;17(6):331-6.
71. Bernzweig E, Payne JB, Reinhardt RA, Dyer JK, Patil KD. Nicotine and smokeless tobacco effects on gingival and peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Periodontol.* mars 1998;25(3):246-52.
72. Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* juin 1999;26(6):352-7.
73. Hanes PJ, Schuster GS, Lubas S. Binding, uptake, and release of nicotine by human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* févr 1991;62(2):147-52.
74. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* déc 1995;66(12):1056-64.
75. Cattaneo V, Cetta G, Rota C, Vezzoni F, Rota MT, Gallanti A, et al. Volatile components of cigarette smoke: effect of acrolein and acetaldehyde on human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* mars 2000;71(3):425-32.
76. Poggi P, Rota MT, Boratto R. The volatile fraction of cigarette smoke induces alterations in the human gingival fibroblast cytoskeleton. *J Periodontal Res.* juin 2002;37(3):230-5.
77. James JA, Sayers NM, Drucker DB, Hull PS. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol.* mai 1999;70(5):518-25.
78. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent.* sept 2004;32(7):511-20.
79. Gamal AY, Bayomy MM. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol.* août 2002;29(8):763-70.
80. Akinkugbe AA, Slade GD, Divaris K, Poole C. Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Periodontitis Endpoints Among Nonsmokers. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(11):2047-56.
81. Walter C, Kaye EK, Dietrich T. Active and passive smoking: assessment issues in periodontal research. *Periodontol* 2000. févr 2012;58(1):84-92.
82. Kenney EB, Saxe SR, Bowles RD. The effect of cigarette smoking on anaerobiosis in the oral cavity. *J Periodontol.* févr 1975;46(2):82-5.

83. Sancilio S, Gallorini M, Cataldi A, di Giacomo V. Cytotoxicity and apoptosis induction by e-cigarette fluids in human gingival fibroblasts. *Clin Oral Investig.* avr 2016;20(3):477-83.
84. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/
85. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1 juin 2007;44(1):127-53.
86. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 45(S20):S171-89.
87. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* janv 1993;16(1):329-34.
88. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 1 janv 2006;20(1):59-68.
89. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.* juill 2018;55(7):653-67.
90. Sastrowijoto SH, Hillemans P, van Steenberghe TJ, Abraham-Inpijn L, de Graaff J. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol.* mai 1989;16(5):316-22.
91. Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* janv 1988;59(1):23-31.
92. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care.* févr 1992;15(2):256-60.
93. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes.* juin 1978;27(6):677-81.
94. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* sept 2004;75(9):1203-8.
95. Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *J Periodontal Res.* juin 2013;48(3):293-301.
96. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med Berl Ger.* mars 2009;87(3):235-47.
97. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol.* janv 2005;32(1):40-4.

98. Ren L, Fu Y, Deng Y, Qi L, Jin L. Advanced glycation end products inhibit the expression of collagens type I and III by human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* juill 2009;80(7):1166-73.
99. Yu S, Li H, Ma Y, Fu Y. Matrix metalloproteinase-1 of gingival fibroblasts influenced by advanced glycation end products (AGEs) and their association with receptor for AGEs and nuclear factor- κ B in gingival connective tissue. *J Periodontol.* janv 2012;83(1):119-26.
100. Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol 2000.* oct 2000;24:226-38.
101. Bodet C, Andrian E, Tanabe S-I, Grenier D. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide regulates matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, and plasminogen activator production by human gingival fibroblasts: a potential role in connective tissue destruction. *J Cell Physiol.* juill 2007;212(1):189-94.
102. Nonaka K, Kajiura Y, Bando M, Sakamoto E, Inagaki Y, Lew JH, et al. Advanced glycation end-products increase IL-6 and ICAM-1 expression via RAGE, MAPK and NF- κ B pathways in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* juin 2018;53(3):334-44.
103. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* févr 1997;68(2):127-35.
104. Kosaki A, Hasegawa T, Kimura T, Iida K, Hitomi J, Matsubara H, et al. Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2004;89(11):5423-8.

Annexe

Annexe 1 : Résumé des résultats des études incluses dans la méta-analyse de Borrell et al. (13)

Grossi et al. (1994)	To identify risk indicators and putative risk factors for periodontitis Cross-sectional study (US – Erie County, NY): <i>N</i> = 1426 adults aged 25–74 years. Mostly whites (90.3%)	Mean CAL and classification as: healthy (≤ 1 mm CAL); low (> 1 and ≥ 2 mm); moderate (> 2 and ≤ 3 mm); high (> 3 but ≤ 4 mm); and severe (≥ 4 mm)	Periodontal status: supragingival plaque, GB, subgingival calculus, PD, CAL. Subgingival microbiota: <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Tanarella forsythensis</i> , <i>Campylobacter rectus</i> , <i>E. saburreum</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>capnocytophaga</i> spp. and <i>Prevotella intermedia</i> . Other covariates: age, gender, race, education, income, smoking and numbers of packs/year, exposure to occupational hazards, systemic diseases	In a multivariable logistic model, age (ORs ranging from 1.72 for age group 35–44 to 9.01 for age group 65–74), male gender (OR = 1.36; 95% CI: 1.06–1.76), smoking (ORs ranging from 2.05 [95% CI: 1.47–2.87] for light smokers to 4.75 [95% CI: 3.28–6.91] for heavy smokers), diabetes (OR = 2.32; 95% CI: 1.17–4.60), <i>P. gingivalis</i> (OR = 1.59; 95% CI: 1.11–2.25) and <i>T. forsythensis</i> (OR = 2.45; 95% CI: 1.87–3.24) were positively associated with severity of CAL, while <i>capnocytophaga</i> spp. (OR = 0.60; 95% CI: 0.43–0.84), anaemia (OR = 0.65; 95% CI: 0.42–0.99), allergy (OR = 0.77; 95% CI: 0.58–1.00) and education (OR = 0.65; 95% CI: 0.51–0.85) were protective against severe CAL
Grossi et al. (1995)	To identify factors associated with alveolar BL. Cross-sectional study (US – Erie County, NY): <i>N</i> = 1361 aged 25–74 years. Mostly whites	Radiographic alveolar BL: distance from CEJ to the alveolar crest. Inter-proximal BL: healthy (0.4, < 2 mm), low (2.0, < 3.0 mm), moderate (3.0, < 4.0 mm), and severe (≥ 4.0 mm)	Supragingival plaque, GB, subgingival calculus, PD, CAL. <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>C. rectus</i> , <i>Eubacterium saburreum</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>capnocytophaga</i> spp., and <i>P. intermedia</i> . Other covariates: age, gender, race, education, income, smoking, and packyears, exposure to occupational hazards, systemic diseases	In a multivariable logistic regression model, age (ORs ranging from 2.6 [95% CI: 1.75–3.83] for age group 35–44 to 24.08 [95% CI: 15.93–36.29] for age group 65–74), male gender (OR = 1.29; 95% CI: 1.05–1.61), race other than white (OR = 2.40; 95% CI: 1.21–4.79), smoking (ORs ranging from 1.48 [95% CI: 1.02–2.14] for light smokers to 7.28 [95% CI: 5.09–10.31] for heavy smokers), <i>P. gingivalis</i> (OR = 1.73; 95% CI: 1.27–2.37), <i>T. forsythensis</i> (OR = 2.52; 95% CI: 1.98–3.17), were significantly associated with increasing severity of BL, while kidney disease (OR = 0.55; 95% CI: 0.35–0.85), allergy (OR = 0.76; 95% CI: 0.59–0.98) and education (OR = 0.67; 95% CI: 0.53–0.98), significantly decreased the severity of BL.
Martinez Canut et al. (1995)	To evaluate the influence of tobacco on the severity of periodontal disease and to quantify the strength of the influence in relation to the amount of tobacco consumed. Cross-sectional study (Spain): <i>N</i> = 889 subjects with mild and advanced periodontitis, including 52.6% smokers	GR, PD, CAL, and tooth mobility	Smoking status (yes/no), and categorization based on daily cigarette consumption. Other covariates: age, sex	Daily cigarette consumption had a dose–response effect on GR, PD, CAL, and mobility. The effect of age and tobacco on mobility was comparable for adults older than 51 years of age and consuming more than 21 cigarettes/day (0.76 and 0.82, respectively). Tobacco consumption had a dose–response effect on CAL across all ages
Bridges et al. (1996)	To determine differences in plaque and gingival indices, bleeding scores, PDs, loss of attachment, and number of missing teeth between diabetic and non-diabetic subjects. Case–control study (US): <i>N</i> = 233 men aged 24–78 years. One hundred	PI, GI, bleeding on probing, PD, CAL, and number of missing teeth	Diabetes mellitus Type 1 and Type 2. Glycosylated haemoglobin, fasting blood glucose, serum insulin, and C-peptide levels. Covariates: age, income, education, brushing, flossing, dental care, smoking status	PI ($p < 0.0001$); GI ($p < 0.0002$); bleeding score ($p < 0.0001$); PD ($p = 0.0059$); loss of attachment ($p < 0.0001$); and missing teeth ($p < 0.005$) were significantly higher in diabetic than non-diabetic men. Income and education were negatively associated with periodontal status (plaque, gingival indices,

	and eighteen diabetic (46 type 1 and 72 type 2) and 115 non-diabetic subjects, matched for age and BMI			and missing teeth with income; and plaque and gingival indices, PD, CAL, and missing teeth for education) for both diabetic and non-diabetic men
Alpagot et al. (1996)	To evaluate risk indicators of periodontal disease. Cross-sectional study (US): $N = 117$ subjects 18 years and older.	Healthy sites: $GI = 0$, $PD \leq 3$ mm and $CAL \leq 1$ mm; gingivitis sites: $GI > 0$, $PD \leq 3$ mm and $CAL \leq 2$ mm; periodontitis sites: $GI > 0$, $PD > 3$ mm and $CAL > +3$ mm. Subjects were assigned to periodontitis and gingivitis groups based on the subject's most DS per sextant	GCF, plaque, βG , NE, MPO, <i>F. nucleatum</i> , <i>P. intermedia</i> , and <i>P. gingivalis</i> . Other covariates: age, race (white, black, native American, and Asian), cigarette smoking (pack/years).	<i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , and <i>P. intermedia</i> were associated with PD and CAL. Age, race, smoking pack/years, βG , NE, MPO, <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , and <i>P. intermedia</i> were risk indicators for periodontitis in this racially diverse urban population
Kornman et al. (1997)	To investigate the association of a specific polymorphism in the IL-1 gene cluster and the severity of periodontitis. Case-control study (US): $N = 134$ aged 35 and older whites only.	Periodontitis: mild ($n = 49$): no PD 3+ mm and no sites with BL > 15% of the root length. Moderate ($n = 42$): < 4 inter-proximal sites with $\geq 50\%$ BL and a total mean BL of 17–28%; Severe ($n = 43$): ≥ 7 inter-proximal sites with $\geq 50\%$ BL and total mean BL of > 34%.	SNPs at the following positions: IL-1A (– 889); IL-1B (– 511); IL-1B (+3953); IL-1RN (intron 2) and TNF-A – 308. Other covariates: smoking (current or not)	Among non-smokers, there was a strong association between severity of periodontitis and the composite genotype comprising allele 2 at position IL-1A – 889 plus allele 2 at position +3953 of the IL-1B gene (OR 6.8; 95% CI: 1.01–45.62). In non-smokers aged 40–60 years, the composite genotype was present in 78% of the subjects with severe ($n = 9$), 26% of those with moderate ($n = 30$), and 16% of those mild BL ($n = 32$) (OR 18.9; 95% CI: 1.04–343.05).
Gore et al. (1998)	To determine the distribution of specific polymorphisms in the IL-1 gene cluster in patients with adult periodontitis and their matched controls; and to examine possible association of genotype with cytokine production by oral and peripheral blood PMN. Case-control study (US): $N = 64$ (32 cases and 32 age- and sex-matched 32 controls) white	Periodontal disease: early ($n = 10$); moderate ($n = 10$); and advanced ($n = 12$)	SNPs at the following positions: IL-1B +3953, IL-1B – 511, IL-1A – 889, IL-1RN, assessed at oral and peripheral blood PMN. Smoking status of controls was not determined.	Homo- and heterozygosity with the rare allele 2 at position IL-1B+3953 (1/2 and 2/2) was significantly more frequent among cases with advanced adult periodontitis than among early and moderate periodontitis. Peripheral blood PMNs of these patients produced increased levels of the IL-1 β compared with patients without allele 2, although this increase was not statistically significant. The composite genotype (IL-1B +3953 allele 2 and IL-1A – 889 allele 2) was carried by 50% of cases with advanced periodontitis, 25% of cases with early/moderate periodontitis, and 28% of controls. However, this difference did not reach statistical significance
Boström et al. (1998a)	To evaluate the influence of smoking on TNF- α levels in GCF of patients with untreated moderate-to-severe periodontal disease (30 current smokers, 19 former smokers, and 29 non-smokers, 31–79 years old). Cross-sectional study (Sweden): $N = 78$	TNF- α in GCF	Smoking status: current (mean 19.3 cigarettes/day for an average of 25.4 years), former (19.5 cigarettes/day for 17 years) and never. PI, GB, mean PD. Sites with $PD \geq 4$ mm were defined as DSs and were expressed as percentage. Other covariates: age, gender, and presence in dental plaque of <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>intermedia</i>	TNF- α levels were significantly higher in former and current smokers when compared with never smokers. TNF- α (log) was associated with current and former smoking status and PI after adjusting for GB and DS
Boström et al. (1999)	To examine the influence of tobacco smoking on GCF levels of IL-6, IgA, IgG, and TNF- α in patients	IL-6, IgA, IgG, and TNF- α in GCF	Current (42%, mean 21 cigarettes/day for 24 years), former (26%, mean 20 cigarettes/day for 18 years), and never	GCF IL-6 was not associated with smoking. Levels of TNF- α were significantly higher among smokers when compared with non-smokers. The ratio of

	with moderate-to-severe periodontal disease. Cross-sectional study (Sweden): N = 108, age range 30–81 years		smokers (32%). PL, GB, PD. Other covariates: presence in dental plaque of <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , and <i>P. intermedia</i>	TNF- α /albumin was statistically greater in current smokers as compared with non-smokers. IgA/IgG and IgA/albumin were found to be correlated in all subjects. There was no significant difference in the level of the investigated pathogens across smoking groups
Galbraith et al. (1999)	To examine the distribution of SNPs at the IL-1B +3953 and TNF-A – 308 in adults varying levels of periodontal disease; and to examine the influence of the genotype on cytokine production by oral and peripheral blood PMNs. Cross-sectional study (US): N = 85 (20 with advanced periodontitis, 20 with plaque-associated gingivitis, and 45 referent subjects). Whites, aged 35–65 years old	Advanced periodontal disease: ≥ 3 sites with PD ≥ 7 mm and CAL > 5 mm. Oral and peripheral blood PMN IL-1 β and TNF- α	SNPs at IL-1B +3953 and TNF-A – 308. Bleeding, mobility, smoking	Homo- and heterozygosity for the rare IL-1B +3953 allele 2 (1,2 and 2,2) was significantly elevated in the patient group compared with the referent group. TNF-A – 308 1,1 genotype was significantly elevated in patients with advanced periodontitis compared with those with gingivitis. Allele 1 frequency was higher in patients with gingivitis and advanced periodontitis compared with the referent group. No significant differences were found in IL-1 β production by LPS-stimulated peripheral blood PMNs, or in TNF- α synthesis by either oral or peripheral blood PMNs. Increased IL-1 β production by oral PMNs was observed in carriers of allele 2 with advanced periodontal disease.
Genco et al. (1999)	To investigate the relationship of periodontal disease to stress, distress, and coping behaviours in a large population-based sample of adults. Cross-sectional study (US): N = 1426 aged 25–74 years. Whites (95.6%)	Periodontal status was categorized by mean CAL as healthy (0–1 mm), low-level disease (1.1–2), moderate (2.1–3), high (3.3–4) and severe (4.1–8); and by mean ACH as healthy (0.4–1.9 mm), low-level disease (2–2.9), moderate (3–3.9), and severe (≥ 4).	Life Event Scale, measures of chronic stress (Problems of Everyday Living Scale), measures of distress, coping styles and strategies, and hassles and uplifts. Other covariates; age, gender, years of education, smoking, income, diabetes, allergy, anaemia. <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>C. rectus</i> , <i>Capnocytophaga</i> species, <i>E. saburreum</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , and <i>P. intermedia</i>	Subjects with high emotion-focused coping and more financial strain were twice as likely to have more severe CAL (OR: 2.24; 95% CI: 1.15–4.38) and ACH (OR: 1.91; 95% CI: 1.15–3.17) than those with less financial strain. Similar patterns were observed for low problem-focused copers (CAL: OR = 2.21; 95% CI: 1.11–4.38; and ACH: OR = 2.12; 95% CI: 1.28–3.51). The risk for periodontal disease as measured by CAL and ACH was higher in subjects with high financial strain and high emotion-focused coping (poor coping). High financial strain accompanied by high levels of problem-focused coping (good coping) entailed no risk for periodontitis
McDevitt et al. (2000)	To evaluate the association between the IL-1 gene polymorphism in a broad spectrum of patients typically found in a dental practice. Case-control study (US): N = 90 (44 cases and 46 controls) adults 35 years and older	Periodontal status: mean inter-proximal BL. Cases: BL ≥ 3.0 mm or at least 10 teeth with at least 1 site with ≥ 3.0 mm BL and at least 2 sites in each quadrant with ≥ 3.0 mm BL. Controls: no more than 2 sites with BL ≥ 3.0 mm	SNPs at positions IL-1A +4845, IL-1B +3954. Other covariates: age, gender, ancestry, smoking status	Patients with moderate-to-severe periodontal disease were more likely (41%) to be IL-1 genotype positive according to Kornman et al. (1997) compared with patients in the healthy and mild group (28%), but the difference did not reach statistical significance. Age (OR = 1.26, $p < 0.001$), smoking history (OR = 7.43, $p = 0.031$) and being IL-1 genotype positive (OR = 3.75) were significantly associated with severity of periodontal disease. There was a significant interaction between smoking history and positive IL-1 genotype

(OR = 1.68, $p = 0.045$). In a separate analysis conducted for patients of European origin, the OR for those IL-1 genotype positive was stronger (OR = 5.27, $p = 0.026$) than that observed for the total population

Parkhill et al. (2000)	To explore the association of IL-1 gene polymorphisms with EOP. Case-control (UK): $N = 70$ with EOP (including 21 with localized EOP) and 72 without clinical evidence of periodontitis Caucasians	EOP: clinical and radiographic evidence of rapid rate of tissue destruction with age of onset < 35 years. L-EOP: ≥ 3 mm of BL confined only to incisors and first molars and adjacent tooth surfaces. Controls: CAL ≤ 1 mm	SNPs at positions IL-1B +3953 and IL-1RA. Smoking	When compared with the control group, subjects with EOP were 2.22 more likely to carry the IL-1B +3953 1/1 genotype. There was a significant difference in the IL-1B +3953 allele distribution between EOP smokers and control smokers. There was no difference in the frequency of IL-1RA allele occurrence or genotype between EOP and control smokers, or EOP and control non-smokers
Bergström et al. (2000b)	To examine the association of pocket depth and alveolar bone height with smoking. Cross-sectional study 1992–1993 (Sweden): $N = 244$ aged 20–69 years	Pocket depth ≥ 4 mm defined a DS and ≥ 6 mm a severely DS. GB and PI. Periodontal bone height was calculated as a mean across all measured inter-proximal sites	Smoking exposure was defined in terms of consumption (number of cigarettes/day), duration (number of years of smoking), and lifetime exposure (Product of daily consumption, and years of duration-cigarette/years). Heavy versus light consumption: ≥ 10 cigarettes/day versus < 10 cigarettes/day Duration: ≥ 15 years versus < 15 years Life-time exposure: ≥ 200 cigarette/years versus < 200 cigarette/years. Other covariates: age	Compared with former and non-smokers, current smokers had the highest prevalence of DSs (≥ 4 mm) with older (40–69) current smokers (27.0%) having a significantly higher prevalence than younger (20–39) current smokers (3.8%). This pattern was observed when comparing heavy versus light smokers according to consumption, duration, and lifetime exposure. In terms of periodontal bone height, there was no difference among current, former and non-smokers in the younger group (20–39). However, in the older group (40–69), current smokers had lower bone height than non-smokers. In multiple regression, life-time exposure ($p < 0.001$) was associated with the frequency of DSs and periodontal bone height after adjusting for age, GB, and PI
Armitage et al. (2000)	To examine the association between the composite genotype of IL-1A +4845 and IL-1A +3954 (formerly +3953) and the severity of periodontal disease in a population of Chinese heritage. Cross-sectional study (US): $N = 300$, 21–69 years old	PI, bleeding on probing, PD, CAL and GR. Healthy or gingivitis: mean CAL ≤ 0.5 and no inter-proximal sites with CAL ≥ 3 mm. Initial: mean CAL ≥ 0.6 –1.5 mm, no inter-proximal sites with CAL ≥ 3 mm; Moderate: mean CAL = 1.6–2.4 mm and ≤ 8 sites with inter-proximal CAL ≥ 3 mm distributed through at least three quadrants or at least 6 teeth; Severe: mean CAL ≥ 2.5 and ≥ 1 site with CAL ≥ 5 mm in three out of four quadrants	SNPs at positions IL-1A +4845 and IL-1A +3954. Other covariates: age, gender, ethnicity, smoking status: current, former and never cigarette consumption: pack/day \times number of years	The composite genotype according to Parkhill et al. (2000) was present in 2.3% (7/300) of the subjects. Allele 2 at position IL-1A +4845 was carried by 17% of the population, of whom only two were homozygous. Allele 2 of IL-1B +3954 was carried by only 3.3% of the study population and all subjects were heterozygous
Boström et al. (2000)	To examine the influence of smoking on the GCF levels of IL-1 β and IL-1ra in a population of patients with established periodontitis. Levels of IgA and IgG in GCF were also determined. Cross-sectional study (Sweden): $N = 40$ aged 32–86 years	PL, GB, PPDall, DS, PPDds. DSs: sites with PD ≥ 4 mm PPDall: mean across all sites with PD. PPDds: mean PD of DSs	Smoking status: current (20 cigarettes/day for and average of 31 years), former, and non-smokers. Other covariates: age and gender. GCF: IL-1 β , IL-1ra, IgA, IgG, albumin, protein	Neither IL-1 β nor IL-1ra was significantly different in smokers and non-smokers. The same was the case for IgA, IgG, albumin, and protein. IL-1 β and IL-1ra were correlated among smokers. IL-1 β was correlated with albumin and protein in smokers and non-smokers. Correlations among smokers and non-smokers were found between IgA and IgG; IgA and albumin; IgG and albumin; IgA and protein and IgG

Albandar et al. (2000)	To examine whether the association between cigar and pipe smoking and periodontal disease is similar to the one observed with cigarette smoking; and whether cigar, pipe, and cigarette smoking are associated with tooth loss. Cross-sectional study (USA): N = 705 aged 21–92 years, 52% males and 87% white	Subjects with ≥ 8 teeth or $\geq 50\%$ of teeth with GB were classified as having extensive gingival inflammation; those with 3–7 teeth or 25–49% of their teeth as with limited gingival inflammation. Periodontitis: advanced: PD ≥ 5 mm in 4+ teeth (or $\geq 30\%$ of teeth), or PD ≥ 4 mm in 8+ teeth (or $\geq 60\%$ of teeth); moderate: PD ≥ 5 mm in 2–3 teeth or PD ≥ 4 mm in 4–7 teeth (or 30–59% of teeth); mild: PD ≥ 4 mm in 1+ teeth or PD ≥ 3 mm in 2+ teeth	Cigar, pipe and cigarette smoking: current, former, and never. Other covariates: age, gender, and race	and protein. However, these correlations were not different between smokers and non-smokers. Current cigarette smokers exhibited the worst periodontal status followed by former smokers. Current (25.7%) and former (20.2%) cigarette smokers had higher prevalence of moderate/advanced periodontitis than non-smokers (13.1%). However, current cigarette smokers had lower GB than non-smokers (6.6% versus 17.9%, $p < 0.08$). Former cigarette smokers (13.6%) also had lower GB than non-smokers. Calculus was more prevalent among current cigarette smokers. Current or former pipe or cigar smokers had poorer periodontal conditions than non-smokers as indicated by higher prevalence of moderate/advanced periodontitis (17.6% versus 6.1%, $p < 0.006$). As with cigarette smoking, current or former pipe and cigar smokers had lower prevalence of GB (8% versus 15.7%) but lower subgingival calculus. In multiple linear regression, current and former smoking, regardless of type, was associated with increased percentage of subjects with moderate/advanced periodontitis after adjusting for age, gender, race, and numbers of years of being smoking cigarette, cigar and pipe. Current smoking was also associated with higher number of missing teeth
Boström et al. (2001)	To describe the detection rates of selected bacterial species and analyse their inter-relationships in smokers and non-smokers. Case-control study convenience sample (Sweden): N = 64 aged 36–86 years. 33 smokers and 31 non-smokers	Subgingival <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>Prevotella nigrescens</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>Treponella denticola</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>C. rectus</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Selenomonas noxia</i> and <i>Streptococcus intermedius</i> . Checkerboard hybridizations non-colonized versus colonized. Non-colonized and less heavily colonized versus heavily	PD (mean score for 4 sites: buccal, distal, lingual, and mesial). GB (yes/no within 30 sites in response to probing with a pressure of approximately 0.25 N). Other covariates: age and gender	Using score 1 as cutoff for presence, contrasting colonized versus non-colonized patients, eight out of 12 species were detected in $\geq 90\%$ of both smokers and non-smokers. Using score 4 as cut-off, contrasting heavily colonized patients versus non-colonized and less heavily colonized patients, detection rates decreased in both smokers and non-smokers. No significant differences in detection rates were observed between smokers and non-smokers. Logistic regression analysis indicated that neither smoking, PD nor GB influenced the occurrence of the species analysed
Laine et al. (2001)	To investigate the distribution of polymorphisms in the genes of the IL-1 cluster among periodontitis patients and controls after adjusting for selected risk factors. Case-control study Convenience sample (the Netherlands): N = 105 (53 cases and 53 controls) aged 25	Cases: severe periodontitis ≥ 7 interproximal sites with 50% BL. Controls: subjects with < 4 mm PD and no sites with BL	SNPs at IL-1A +3954, IL-1B and IL-1RN. Smoking (current and never). <i>A. actinomycetemcomitans</i> and <i>P. gingivalis</i>	There were no significant differences in the carriage of the alleles 1 and 2 between cases and controls regardless of their smoking status. When smokers and non-smokers were divided based on the presence or absence of <i>A. actinomycetemcomitans</i> and <i>P. gingivalis</i> , non-smoker cases who were negative for <i>P. gingivalis</i> were found to carry significantly more often the combination of alleles IL-1A #2 and IL-1RN #2 than controls (32.1%

	years and older. Caucasians				versus 11.3%, $p = 0.034$). This was also true for <i>A. actinomycetemcomitans</i> negative cases (32.5% versus 11.3%, $p = 0.018$). Furthermore, subjects were divided in negative and positive for both <i>A. actinomycetemcomitans</i> and <i>P. gingivalis</i> . Smoker patients negative for both pathogens were more likely to carry alleles IL-1A #2, IL-1B #2 and IL-1RN #2 than controls (42.1% versus 11.3%, $p = 0.0068$).
Papapanou et al. (2001)	To examine the association of the IL-1 gene polymorphism and certain elements of periodontal status. Case-control study (Sweden): $N = 205$ aged >20 years 132 cases and 73 controls age- and gender-matched	Cases: moderate-to-advanced periodontal disease, with several inflamed periodontal pockets, loss of attachment, and radiographic evidence of BL. Controls: no or only minimal CAL despite plaque accumulation and bleeding on probing. Presence of 19 bacterial species subgingivally and levels of serum IgG to these bacteria	SNPs at IL-1A (+4845) and IL-1B (+3954). Age, gender, smoking		The positive polymorphism was more prevalent in cases (26.8%) compared with controls (16.1%) but the difference was not statistically significant ($p = 0.624$). The positive polymorphism was associated with an increase in percentage of sites with AL ≥ 6 mm (modelled as continuous and discrete) and an overall mean serum antibody response (discrete) in cases. Among non-smokers, the presence of the positive polymorphism was associated with an increase percentage of sites with AL ≥ 6 mm and mean CAL
Papapanou et al. (2002)	(i) To examine the association of subgingival bacterial profiles to clinical periodontal status in a population with limited access to dental care; (ii) to examine the external validity of the findings from an earlier study (Papapanou et al. 1997). Cross-sectional study (Thailand): $N = 356$, 30-39 and 50-59 years old	PD and CAL were assessed at 6 sites/tooth, at all teeth apart from third molars. Subjects were grouped according to different levels of pocketing/attachment loss: subjects with ≥ 3 sites with PD ≥ 5 mm (59%, G1); ≥ 10 sites with CAL ≥ 5 mm (50%, G2); and ≥ 30 sites with CAL ≥ 5 mm (24%, G3)	Subgingival plaque samples were obtained at maximally 14 sites/subject. Checkerboard hybridizations were used to analyse a total of 4343 samples with respect to 27 bacterial species		ORs for heavy colonization (i.e., bacterial levels exceeding the specific thresholds generated in the earlier study by Papapanou et al. (1997) by "red complex" species (<i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>T. denticola</i>) were 3.7 (95% CI: 2.3-5.9) for G1; 4.0 (95% CI: 2.5-6.6) for G2; and 4.3 (95% CI: 2.6-7.1) for G3. ORs for heavy colonization by selected "orange complex" species (<i>F. nucleatum</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>P. micros</i> , <i>E. nodatum</i> , <i>C. rectus</i> , and <i>Campylobacter showae</i>) were 1.5 (95% CI: 0.8-2.9) for G1; 1.5 (95% CI: 0.8-2.9) for G2; and 1.5 (95% CI: 0.8-3.1) for G3
Aleksejuniene et al. (2002)	To assess the relationship between psychosocial stress and lifestyle and periodontal status in Lithuanian adults. Cross-sectional study (Lithuania): $N = 681$ aged 35-74	Periodontal disease was assessed by means of the Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPTN), including measures of PD and recession	Social support, stress, nervousness, coping, smoking, oral hygiene. Other covariates: age and gender		No association between psychosocial stress and periodontitis. However, lifestyle factors were associated with periodontitis
Meisel et al. (2003)	To examine the role of IL-1 polymorphism as a risk factor for periodontal diseases in a randomly selected population. Interaction between smoking and presence of genotype was also examined. Cross-sectional (Germany): $N = 1085$	Percentage of sites with CAL ≥ 4 mm: subjects at the upper quintiles were compared with those at the lower quintiles	SNPs at IL-1A (-889) and IL-1B (+3954) Subjects heterozygous and homozygous for the #2 allele at each of the 2 sites analysed were designated as genotype positive. Age, gender, plaque, education, smoking, age at which the subject start smoking, frequency and duration of smoking		Periodontal disease was associated with smokers with positive IL-1 genotype after adjusting for age, sex, education, and plaque (OR = 2.5; 95% CI: 1.21-5.13). There was no association among non-smokers. Smokers had lost more teeth than their non-smoker counterparts regardless of their IL-1 genotype
Al-Zahrani et al. (2003)	To examine the association between obesity and periodontal disease.	Periodontitis defined as at least 1 site with CAL ≥ 3 and PD ≥ 4	Obesity: BMI and WC. Other covariates: age, race, gender,		A significant association between measures of body fat and periodontitis was found among the younger

Study	Aim/methods	Outcome(s)	Exposure(s)	Results
	Cross-sectional study (US): N = 13,665 18+ years of age. Non-Hispanic blacks and whites, Mexican Americans, and others		poverty index, education, time since last dental visit, smoking and diabetes	adults, but not middle-aged or older adults. Adjusted ORs for having periodontitis were 0.21 (0.080–0.565), 1.00 (0.705–1.407), and 1.76 (1.187–2.612) for subjects with BMI < 18.5, 25–29.9, and ≥ 30 kg/m ² , respectively. Young subjects with high WC had an adjusted OR of 2.27 (1.480–3.487) for periodontitis
Susin et al. (2004)	To estimate the number and percentage of cases with severe attachment loss attributable to cigarette smoking in a representative adult urban population in southern Brazil. Cross-sectional study (Brazil): N = 974 aged 30–103 years	Periodontal status: presence of severe attachment loss, defined as subjects with CAL ≥ 5 mm in $\geq 30\%$ of the teeth	Smoking status: current and former lifetime consumption (# of cigarettes/day \times # of days of habit/20). Smoker: heavy (>7300 packs); moderate (2735–7300), light (1–2374), and non-smokers (<1 pack). Other covariates: race (white or non-white), SES, calculus (<25%, 25–50%, and >50%)	Nearly half of the population had CAL ≥ 5 mm at $\geq 30\%$ of their teeth (49.7%) and had been exposed to cigarette smoking (50.9%). Heavy and moderate smokers had significantly higher prevalence of CAL ≥ 5 mm than non-smokers. This finding was persistent in multivariate analysis with heavy (OR = 3.6; 95% CI: 2.2–6.0) and moderate smokers (OR = 2.0; 95% CI: 1.4–2.9) having higher odds for CAL than non-smokers. The attributable fraction of CAL because of cigarette smoking was 37.7% and 15.6% among heavy and moderate smokers, respectively.

PD, probing depth; CAL, clinical attachment level; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BL, bone loss; CEJ, cemento-enamel junction; GR, gingival recession; BMI, body mass index; GI, gingival index; GCF, gingival crevicular fluid; bG, β -glucuronidase; NE, neutrophil elastase; MPO, myeloperoxidase; IL, interleukin; SNP, single nuclear polymorphism; TNF, tumour necrosis factor; PMN, polymorphonuclear cells; PI, plaque index; GB, gingival bleeding; DS, diseased site; IgG, immunoglobulin G; LPS, lipopolysaccharide; ACH, alveolar crestal bone height; EOP, early onset periodontitis; L-EOP, localized EOP; CPITN, . . . ; WC, waist circumference; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey.

Beck et al. (1995)	To present the incidence of CAL in subjects who show progressive CAL in sites previously without disease and subjects who experience further progression at sites with pre-existing disease; and to compare and contrast the characteristics of people with the two types of progressive CAL. Exams at 18 and 36 months US N = 338 dentate adult aged 65+ blacks (169) and whites (169)	Incidence rates defined as CAL ≥ 3 mm. Extent and severity	Initial periodontal status: no new CAL; CAL in ≥ 1 site previously diseased (baseline CAL < 3 mm); CAL ≥ 1 site previously diseased (baseline CAL ≥ 3 mm); and those who experienced both new disease and progression of existing disease. Sociodemographic, psychosocial, medical, environmental, behavioural and oral information	The 3-year incidence was 41.3% for those with no progression and no new lesions; 27.5% for those with new lesions only; 11.1% for those with progressing lesions only; and 20.1% for those with both. Income $< \$15,000$, soft-tissue reaction caused by medication, use of smokeless tobacco, and history of pain were significantly associated with an increased incidence of new lesions. Income $< \$15,000$, soft-tissue reaction caused by medication, smoking cigarettes, BANA positive test, <i>Porphyromonas gingivalis</i> , and financial problems were associated with disease progression
Kaldahl et al. (1996)	To evaluate the effects of the level of cigarette consumption and smoking history on the response to active periodontal treatment and up to 7 years of supportive periodontal treatment. Exams at baseline (Exam 1), 4 weeks after mechanical plaque control instructions (Exam 2), 10 weeks following periodontal surgery (Exam 3), and yearly during 7 years of supportive periodontal treatment. US N = 74, with moderate-to-advanced periodontitis	PD, gingival recession, CAL and horizontal probing attachment level; percentage of sites with plaque and BOP	Smoking status: heavy smokers (≥ 20 cigarettes/day, n = 31); light smokers ≤ 19 cigarettes/day, n = 15); past smokers (had a history of smoking but quit before Exam 1, n = 10), and never smokers (n = 18)	After 7 years of follow-up, past and never smokers consistently exhibited a significantly greater reduction in PD than heavy and light smokers. Past and never smokers exhibited gains in mean CAL compared with light and heavy smokers. There were no differences in average gingival recession of the mean change in horizontal attachment at furcation sites following active therapy among the four groups. All groups experienced a similar decrease in the prevalence of bleeding sites following active therapy
Beck et al. (1997a)	To examine time-to-event analysis of attachment loss over a 5-year period by a variety of characteristics, and to describe a multivariate logistic regression model with potential risk factors. Exams at 18, 36, and 60 months US N = 540 dentate adult aged 65+ (18,947 sites)	Incidence rates defined as CAL ≥ 3 mm	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Prevotella intermedia</i> and <i>P. gingivalis</i> . Age, gender, missing teeth, education, smoking, dental visit	In a multivariate model adjusting for the time intervals, smoking (OR = 1.6; 95% CI: 1.2–2.0), being positive for <i>P. gingivalis</i> at baseline (OR = 1.7; 95% CI: 1.3–2.2), having 5 or more missing teeth (OR = 1.9; 95% CI: 1.4–2.7), and not being a high-school graduate (OR = 1.8; 95% CI: 1.4–2.4) were significantly associated with an increased risk for attachment loss. In addition, having a dental visit more than 5 years ago (OR = 1.2; 95% CI: 1.0–1.3) significantly increased the risk
Beck et al. (1997b)	To examine (1) whether attachment loss during one time period is associated with a higher risk for attachment loss at a subsequent period in the same subject; (2) whether sites in survivor teeth with deeper periodontal pockets at baseline are more likely to experience future attachment loss; and (3) whether an effect of regular use of	CAL ≥ 3 mm over each 18-month period	PD and dental care	Whites tended to be less likely to experience CAL, with 63.5% experiencing no loss over the 5 years compared with 44.1% of blacks experiencing no loss. Sites with CAL in whites had lower RR of CAL than sites for blacks during all 3 periods. Baseline pocket depth and irregular dental visits were positively associated with the proportion of sites that

	dentists' services on attachment loss are demonstrable in a community-dwelling population. Exams at baseline, 18 months, 36 months, and 5 years US N = 220 dentate adult aged 65+ blacks (106) and whites (114)			demonstrated breakdown over the next 5 years. Sites with PD > 3 mm at baseline consistently associated with higher percentage of sites with CAL, regardless of race
Firatli (1997)	To examine the clinical status of the periodontal tissues in a group of diabetic subjects over 5 years; and to demonstrate the association between DM and periodontal disease. US N = 64 adolescents (44 with type 1 diabetes and 20 without); whites	Plaque and gingival indices, BOP, PD and CAL	Serum fructosamine, glycosylated haemoglobin and glucose levels	Mean CAL significantly increased between baseline (2.39) and the 5-year follow-up (3.51) in the diabetic group. A significant positive correlation was observed between the duration of diabetes and CAL at both baseline and 5-year examination.
Tervonen & Karjalainen (1997)	To assess variations in periodontal status of type 1 diabetic adolescents; and to study the healing and recurrence of periodontal disease after the hygienic phase of periodontal therapy. Exams at 4 weeks, 6 and 12 months. Finland N = 46 (36 diabetics and 10 controls) aged 24–36 years	Periodontal status: dental plaque, calculus, PD, BOP and CAL	Diabetic status: D1 (n = 13) no diabetic complications and good long-term metabolic control; D2 (n = 15) moderate metabolic control with/without retinopathy; D3 (n = 8) severe diabetes with poor metabolic control and/or multiple complications	No statistically significant differences in the periodontal health status were observed between the diabetic group as a whole and the non-diabetic controls at any examination. The level of periodontal health of the diabetic patients with good control and no complications (D1) and those with moderate control with/without retinopathy (D2) was similar to non-diabetic controls. Diabetic subjects with poor metabolic control and/or multiple complications (D3) exhibited higher extent of CAL \geq 2 mm at baseline and higher recurrence of PD \geq 4 mm during follow-up
Baelum et al. (1997)	To describe predictors of new and progressing destructive periodontal disease over a 10-year period in a rural subject sample. China N = 398 Aged 20–60+ years	“New disease” was defined as loss of attachment of 2+ mm, in sites with no CAL at baseline; “progressing disease” was defined as additional attachment loss of 2+ mm at sites with pre-existing attachment loss	Other covariates: age; sex; number of mobile teeth; percentage of sites with plaque; percentage of sites with calculus; percentage of sites with BOP; percentage of sites with baseline of CAL 1+, 4+, and 7+ mm; and percentage of sites with PD of 4+ and 7+ mm	Adjusted analyses showed that male gender, lower # of sites present, increasing percentage of existing sites with CAL 4+ mm and increasing number of mobile teeth were predictors of new disease, while younger age, increasing percentage of existing sites with CAL 4+ mm, and PD with 4+ mm were predictors of PDS
Papapanou et al. (1997)	In a sample of rural subjects with limited access to dental care, to describe the prevalence of selected bacterial species; correlate the microbiological and clinical profiles of the subjects; and assess the association between the microbiological variables and the retrospective longitudinal changes of periodontal status occurring over a 10-year period. N = 148, 30–39 and 50–59 years old. China	Tooth site-based analysis: “deep” sites, if PD \geq 5 mm, otherwise “shallow”; “progressing” if 10-year longitudinal CAL loss \geq 3 mm, otherwise “stable”. Subject-based analysis: “positive” subject if having \geq 3 sites with PD \geq 5 mm, otherwise “negative”; “downhill” if having \geq 10 sites with 10-year longitudinal CAL loss of \geq 3 mm, otherwise “stable”	A maximum of 14 subgingival plaque samples obtained from each subject (1864 in total); analysed with respect to 18 bacterial species	Ubiquitous prevalence for the majority of the investigated species on the subject level. Bacterial profiles identified “deep” sites with 74% sensitivity and 64% specificity. Corresponding figures were 66% and 58% for “progressing” sites; 79% and 66% for “positive” subjects; and 75% and 85% for “downhill” subjects. Bacterial colonization at high levels by <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>T. denticola</i> ,

Grossi et al. (1997b)	To determine the effect of smoking on the clinical and microbiological response to mechanical periodontal therapy; and to determine the effect of smoking cessation on periodontal therapy. Baseline and 3-month exams US N = 143 aged 35–65 years with established periodontitis (≥ 2 inter-proximal sites with CAL ≥ 6 mm and one inter-proximal site with PD ≥ 5 mm)	PD, CAL, PI, bleeding index	Supragingival scaling and oral hygiene instruction, followed by four to six sessions of subgingival instrumentation. After the first four sessions of subgingival scaling, subjects received one or two additional sessions as needed. Smoking status: current (n = 60), former (n = 55) and non-smokers (n = 28). Overall lifetime exposure to tobacco was quantified in pack-years (# of cigarettes/day \times # of years smoking). Period free or quit years (# of years since smoking was stopped) was also calculated. <i>T. forsythensis</i> and <i>P. gingivalis</i>	<i>M. micros</i> , and <i>C. rectus</i> conferred statistically significant ORs for both “positive” and “downhill” subjects There were no differences in mean CAL and PD at baseline by smoking status. After 3 months, there was a significant reduction in whole-mouth mean PD, with current smokers showing less reduction ($p < 0.04$) than former- and non-smokers (0.33+0.04, 0.49+0.06 and 0.49+0.08, respectively). Current smokers exhibited less CAL gain than former and non-smokers (0.32+0.04, 0.43+0.06 and 0.39+0.08, respectively). At baseline, only current smokers showed higher proportion of <i>T. forsythensis</i> ($p < 0.04$) and <i>P. gingivalis</i> (NS) compared with former and non-smokers. After treatment, fewer smokers harboured no <i>P. gingivalis</i> ($p < 0.008$) or <i>T. forsythensis</i> (NS) compared with former and non-smokers. Among subjects positive for these pathogens, current smokers exhibited the highest proportions.
Taylor et al. (1998a)	To test the hypothesis that the risk for progressive severe alveolar bone loss is greater in subjects with PC type 2 DM, compared with those without type 2 DM or with BC type 2 DM. Two-year study US N = 359 adults aged 15–57 years (338 diabetes free, 14 with PC and seven with BC type 2 DM) Native Americans	Alveolar bone loss: the worst bone score in the dentition was categorized as 0%; 1–24%; 25–49%; 50–74%; and $\geq 75\%$ of the root length. Progression of bone loss: difference between baseline worst score and worst score at follow-up.	Glycaemic control: BC (HbA _{1c} <9%) and PC (HbA _{1c} $\geq 9\%$). Age, calculus, gingival and plaque indices, time to follow-up, alcohol consumption, smoking, obesity (BMI > 27), coronary heart disease, and gender	In multiple logistic regression, PC diabetic subjects were 11 times more likely (95% CI: 2.5–53.3) to have more bone loss and more pronounced bone loss progression than non-diabetic subjects, but there were no such differences between BC and non-diabetic controls. When compared with BC, PC subjects were five times more likely to have more severe alveolar bone loss and more pronounced bone loss progression but this association did not reach statistical significance. Age, time to follow-up, worst bone loss at baseline and calculus index were significant predictors of bone loss progression.
Taylor et al. (1998b)	To test the hypothesis that persons with NIDDM have greater risk of more severe alveolar bone loss progression over a 2-year period than those without NIDDM. 2-year study US N = 359 adults aged 15–57 years (24 subjects with NIDDM) Native Americans	Same as Taylor et al. (1998a)	Diabetes defined by a plasma glucose concentration ≥ 200 mg/dl 2 h after a 75-g oral glucose load. Covariates: age, calculus, gingival and plaque indices, time to follow-up, number of teeth, alcohol consumption, smoking, obesity (BMI > 27), systolic blood pressure, coronary heart disease, and gender	Compared with non-diabetic subjects, NIDDM patients showed an increasing trend for more bone loss at follow-up. When stratifying by baseline worst bone score, NIDDM patients with 0% score had a greater bone loss progression than their counterparts with a score of 1–24%. NIDDM was associated with a 4.23 times increased risk (95% CI: 1.8–9.9) of change to a worse bone score when compared with non-diabetics. This association was modified by age, with younger adults

Machtei et al. (1999)	To explore longitudinally a variety of clinical, systemic, and microbiological markers as possible risk factors in subjects with mild periodontal disease. 2–4-year follow-up. US N = 415 aged 25–75 years whites (95.6%)	PI, gingival index, PD, RAL, CAL, ACH. Progression of disease was measured as annual change in PD, CAL, percentage of losing and gaining sites.	<i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>C. rectus</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>Capnocytophaga</i> species, <i>P. gingivalis</i> , <i>E. saburreum</i> , <i>F. nucleatum</i> . Covariates: age, gender, smoking (current smokers 15.4%), education, income	exhibiting higher risk for alveolar bone loss progression. Age, time to follow-up, worst bone score at baseline and calculus were independent predictors of bone loss progression Approximately 10% of all sites presented for the second visit with attachment loss exceeding 2 mm (4.4% annually), while only 2.2% of all sites exhibited attachment gain (0.9% annually). The percentage of sites losing ACH was 9.4%. Stepwise regression showed that baseline PD, income, presence of <i>capnocytophaga</i> species, smoking, and thyroid disorder were significant predictors of annual change in PD. Past disease history, SES, smoking, presence of <i>T. forsythensis</i> and <i>Capnocytophaga</i> species, dental visits, and several systemic conditions were significant predictors of annual change on CAL and ACH and tooth loss.
Norderud et al. (1999)	To identify risk factors for severe periodontal disease progression in adults. Approximately 16 years of follow-up Sweden N = 361 aged 20–60 years	Proximal bone level was measured as percentage of the tooth length. The annual periodontal bone loss was calculated based on a mean tooth length of 22 mm for the entire dentition (third molars were excluded). Periodontal disease progression was defined as >20% bone loss at a proximal site	Covariates: age, supragingival plaque, gingival inflammation, and probing pockets 4+ mm	Age, smoking, supragingival plaque, gingival inflammation and PD 4+ mm were associated with an increase of proximal bone loss of >20% in 6+ sites. After adjustments, age, female gender, high income, smoking, and PD 4+ mm were associated with increased proximal bone loss
Bergström et al. (2000a)	To prospectively investigate the influence of smoking over 10 years on the periodontal conditions of a dentally aware population of musicians. Sweden N = 84; 16 current smokers, 28 former- and 40 non-smokers	Periodontal disease was defined by the percentage of sites with 4+ mm of PD on each occasion (“diseased sites”). Proportion of sites with GB. Bone height: mean percentage of the root length mesially and distally to all teeth excluding third molars	Smoking: number of cigarettes/day, numbers of years, lifetime exposure (cigarette/day × years). Other covariates: age, PI	The prevalence of diseased sites was 18.7% for current, 11.1% for former-, and 8.7% for non-smokers at baseline. At 10 years, these figures were 41.6%, 7.8%, and 6.6%. For current smokers, the deterioration increased significantly with increasing cigarette consumption, smoking duration, and lifetime exposure. The mean level of bone height at baseline was 80.3% for current-, 80.7% for former- and 85.1% for non-smokers. At 10 years, there was a significant decrease in mean values for current (76.5%) and former smokers (79.6%) when compared with non-smokers (84.1%). There was no significant difference in GB between baseline and follow-up between smoking groups. There was no significant difference between number of teeth present at baseline and follow-up across smoking groups. After adjusting for age, GB, PI, and frequency of diseased sites at baseline, the 10-year

<p>Timmerman et al. (2000)</p> <p>To assess the impact of clinical and microbiological baseline characteristics on periodontal disease progression over 7 years.</p> <p>Indonesia</p> <p>N = 255 aged 15–25 years tea labourers with low education</p>	<p>PDS \geq 1 site with CAL \geq 2 mm</p>	<p>PI, BOP, PD, and CAL score on the buccal aspect of all teeth.</p> <p><i>A. actinomycetemcomitans</i>, <i>P. gingivalis</i>, <i>P. intermedia</i>, spirochetes, and motile microorganisms.</p> <p>Age and gender</p>	<p>change in the frequency of diseased sites was predicted by current smoking ($p = 0.039$)</p> <p>Out of 255 subjects available at baseline, 160 were re-examined at 7 years. At follow-up, all clinical measures with the exception of PD showed a statistical increase that was greater in subjects with PDS at baseline. Presence of <i>A. actinomycetemcomitans</i> (OR = 4.2; 95% CI: 1.4–12.7), <i>P. gingivalis</i> (OR = 2.3; 95% CI: 1.0–5.2) and motile microorganisms (OR = 2.2; 95% CI: 1.0–5.0) were associated with PDS at follow-up. In a multivariable logistic model, age (OR = 1.15, $p = 0.04$), subgingival calculus (OR = 1.20, $p = 0.02$), and subgingival presence of <i>A. actinomycetemcomitans</i> (OR = 4.61, $p = 0.01$) were associated with PDS at follow-up</p>
<p>Chen et al. (2001)</p> <p>To examine whether salivary and/or GCF cotinine levels were associated with the severity of periodontal disease in smokers and non-smokers.</p> <p>10-year study</p> <p>China</p> <p>N = 177 male farmers, aged 30–69 years</p>	<p>Cotinine in saliva and in GCF.</p> <p>Smoking status: smokers (\geq 2 cigarettes/day, 20 days/month) and non-smokers</p>	<p>PD, CAL, plaque, calculus, and GB.</p> <p>Other covariates: age, packs smoked per year, years smoking</p>	<p>Cigarette smoking was associated with a greater increase in PD and attachment loss, as well as greater tooth loss at an earlier age. All smokers had detectable salivary and GCF cotinine. However, neither salivary cotinine nor GCF cotinine was significantly correlated with PD, attachment loss, and tooth loss ($p > 0.05$)</p>
<p>Stewart et al. (2001)</p> <p>To compare changes in glycaemic control in a group of patients with type 2 DM following periodontal treatment, to a control group with type 2 DM who did not receive periodontal treatment.</p> <p>18 months</p> <p>US</p> <p>N = 72, equally divided between treatment and control groups</p>	<p>Periodontal treatment group: root planing, subgingival curettage and extractions.</p> <p>Control group: no dental treatment</p>	<p>Glucose control: % HbA1c.</p> <p>Covariates: age, race</p>	<p>Patients receiving periodontal treatment showed a decrease of 17.1% ($p = 0.0001$) in HbA1c levels, while the control group showed a decrease of 6.7% ($p = 0.02$). Changes in HbA1c were statistically significant for those receiving oral hyperglycaemic agents (18%, $p = 0.0005$) and insulin (18%, $p = 0.003$) in the treatment group only.</p>
<p>Cullinan et al. (2001)</p> <p>To investigate the relationship between IL-1 genotype and periodontitis.</p> <p>5-year study</p> <p>Australia</p> <p>N = 295</p>	<p>PD and CAL at 6, 12, 24, 36, 48, and 60 months.</p> <p>Periodontitis progression: CAL \geq 2 mm at any period of exam during the 5 years</p>	<p>SNPs at IL-1A (+4845T) and IL-1B (+3954T).</p> <p><i>A. actinomycetemcomitans</i>, <i>P. intermedia</i>, and <i>P. gingivalis</i>.</p> <p>Age, gender, smoking</p>	<p>The prevalence of the composite genotype consisting of the less common allelic variants was 39%. A relationship was found between the IL-1 positive genotype and increased mean probing pocket depth in non-smokers > 50 years old. IL-1 genotype-positive smokers and genotype-positive subjects with <i>P. gingivalis</i> had a higher number of sites with PD \geq 3.5 mm. There was a trend for IL-1 genotype-positive subjects to experience higher periodontitis progression than IL-1 genotype-negative subjects.</p>

Ogawa et al. (2002)	To identify risk factors for periodontal disease progression among elderly people over a 2-year period. Japan <i>N</i> = 554 (281 males and 273 females) at baseline, <i>N</i> = 394 (208 males and 186 females) at follow-up	Periodontal disease progression defined as ≥ 1 site with ≥ 3 mm longitudinal CAL between the two examinations	Covariates: gender, smoking, alcohol, use of dental care, dental visits per year, dental self-care behaviours, CAL ≥ 6 mm, and number of teeth present. Blood pressure, serum markers of liver disease (GOT, GPT and γ -GTP), kidney disease (creatinine), immunoglobulins (IgG, IgA and IgM), lipid profiles (total cholesterol and triglycerides), and nutritional factors (total-protein, calcium, blood-sugar, and albumin)	75.1% of the study population exhibited an additional CAL 3+ mm at one or more sites after 2 years. Males, smokers, and subjects with CAL 6+ mm at baseline were more likely to lose an additional 3+ mm of CAL. In the multivariable analyses, smoking, gender, CAL ≥ 6 mm, and ≥ 20 remaining teeth were associated with disease progression
Rodrigues et al. (2003)	To compare changes in glycaemic control in a group of patients with type 2 DM following full-mouth scaling and root planing alone or in combination with amoxicillin/clavulanic acid. 3-month follow-up. Brazil <i>N</i> = 30 with chronic periodontitis	Chronic periodontitis: at least 1 site with PD ≥ 5 mm and 2 teeth with CAL ≥ 6 mm	Subjects randomly assigned to full-mouth scaling and root planing alone (<i>N</i> = 15; G2) and in combination with amoxicillin/clavulanic acid (<i>N</i> = 15; G1). HbA1c and fasting glucose levels assessed at baseline and 3 months	HbA1c values were reduced for both groups between baseline and 3 months. However, only the changes in G2 were statistically significant ($8.8 \pm 1.8\%$ versus $7.6 \pm 1.4\%$, $p < 0.05$). Baseline mean fasting glucose levels for both groups were statistically different ($p < 0.05$); G1: 221 ± 60 mg/dl and G2: 175 ± 68 mg/dl. There was no difference between groups in the mean fasting glucose levels at 3 months.

CAL, clinical attachment level; RR, relative risk; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PD, probing depth; PC, poorly controlled; DM, diabetes mellitus; BC, better controlled; NIDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus; BMI, body mass index; RAL, relative attachment level; ACH, alveolar crestal height; SES, socioeconomic status; PDS, progressive disease; PI, plaque index; BOP, bleeding on probing; GCF, gingival crevicular fluid; GB, gingival bleeding; IL, interleukin; SNP, single-nucleotide polymorphism; HbA1c, glycated haemoglobin.

Quels sont les principaux facteurs de risque influençant les parodontites /
DECOURCELLE Céline.- p. (110) : ill. (14) ; réf. (104).

Domaines : Parodontologie

Mots clés Rameau: Parodontite, Parodontopathies, Santé publique bucco-dentaire-Enquêtes, Tabac-Effets physiologiques, Tabagisme passif, Diabètes-Complications

Mots clés FMeSH: Parodontite, Reproductibilité des résultats, Mesures épidémiologiques, Tabagisme, Diabète, Hyperglycémie

Résumé de la thèse :

Les maladies parodontales sont des maladies infectieuses multifactorielles. Ainsi, de nombreux facteurs influencent leur apparition, leur évolution, et leur pronostic.

L'épidémiologie est la discipline ayant permis d'identifier avec précision ces différents facteurs, en les classant en facteurs de risque réels, indicateurs de risque, ou facteurs de prédisposition, selon leur proximité, dans le cadre causal, de la maladie.

Le tabac et le diabète sont les 2 seuls facteurs à avoir été reconnus comme facteurs de risque réels de parodontite, puisque seules des preuves biologiques, pour ces 2 facteurs, ont été démontrées.

Le tabac, et le diabète, influencent les parodontites par divers processus.

Le tabac entraîne une modification du microbiote sous gingival, ainsi qu'une modification de la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte.

Le diabète, et l'hyperglycémie qu'il provoque, entraîne également une modification de la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte.

Le tabac et le diabète entraînent donc, tous les 2, des modifications de la réponse de l'hôte face aux agressions bactériennes, ce qui augmente la susceptibilité de l'hôte face à l'apparition et au développement des parodontites.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur G. PENEL

Asseseurs : Monsieur le Docteur F. BOSCHIN

Madame le Docteur C. CATTEAU

Monsieur le Docteur R. DEGAEY