

INTERLEUKINE-1 ET PARODONTITES

Thèse pour le diplôme d'état de
DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée

et soutenue publiquement par

Charles HIBON

Né le 24 décembre 1981

le 15 juin 2007 devant le jury ci-dessous

<i>Président</i>	Monsieur le Professeur Alain JEAN
<i>Assesseur</i>	Monsieur le Docteur Pierre WEISS
<i>Assesseur</i>	Monsieur le Docteur Jérôme GUICHEUX
<i>Assesseur</i>	Monsieur le Docteur Gaël GRIMANDI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Assem SOUEIDAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
PREMIERE PARTIE : DESCRIPTION DE L'IL-1 ET DE SES MECANISMES.....	7
I - GENERALITES	8
I.1 - Introduction	8
I.2 - Définition.....	8
I.3 - Historique	8
I.4 - La grande famille des interleukines-1	8
I.5 - Cellules cibles et effets	9
II - STRUCTURE MOLECULAIRE.....	10
II.1 - IL-1 α et IL-1 β	10
II.2 - Confusion entre IL-1 α et IL-1 β	12
II.3 - IL-1ra.....	12
III - GENES CODANT POUR LA FAMILLE DE L'IL-1	13
III.1 - Description.....	13
III.2 - Phylogénétique.....	14
III.3 - Déséquilibre de liaison.....	15
IV - GENOTYPES ET POLYMORPHISMES	15
IV.1 - Définitions	15
IV.1.1 - Les allèles.....	15
IV.1.2 - Les marqueurs	15
IV.1.3 - Le génotype composite	16
IV.2 - Répartition des allèles dans la population	16
IV.3 - Conséquences du polymorphisme de l'IL-1.....	17
IV.3.1 - Conséquences moléculaires du génotype composite	16
IV.3.2 - Conséquences de la présence de l'allèle 2 de IL-1RN	18
V - SYNTHÈSE ET SECRETION	18
V.1 - Localisation de la production.....	18
V.2 - Synthèse	19
V.2.1 - IL-1 β	19
V.2.2 - IL-1 α	20
V.2.3 - IL-1ra.....	21
V.3 - Sécrétion.....	21
V.4 - Régulation	22
V.4.1 - Généralités.....	22
V.4.2 - Facteurs non microbiens.....	23
V.4.3 - Facteurs d'origine bactérienne	24
V.4.4 - Facteurs génétiques	25
VI - LES RECEPTEURS.....	27
VI.1 - Le récepteur à l'IL-1 de type 1 (IL-1RI).....	27
VI.1.1 - Description et rôle.....	27
VI.1.2 - Fonctionnement.....	29
VI.1.3 - Pathologie.....	31

VI.2 - IL-1RII	31
VI.2.1 - Description	31
VI.2.2 - Rôle	31
VI.2.3 - Régulation	32
VI.2.4 - Forme soluble	32
VII - TRANSDUCTION DU SIGNAL	32
VII.1 - Introduction	32
VII.2 - Schéma général	33
VII.3 - Acteurs de la transduction	33
VII.4 - Conclusion	36
VIII - SYNTHÈSE ET CONCLUSION	36
DEUXIÈME PARTIE : ROLES DE L'IL-1 DANS LES PARODONTITES	38
I - RAPPELS ET DÉFINITIONS	39
I.1 - Le parodonte	39
I.1.1 - Description anatomique et histologique	39
I.1.2 - Physiologie	40
I.2 - Les parodontites	41
I.2.1 - Histopathologie	41
I.2.2 - Sémiologie clinique	42
I.2.3 - Classification des parodontites	43
I.2.4 - Épidémiologie	44
I.3 - L'inflammation	44
I.3.1 - Immunologie	44
I.3.2 - Sémiologie	45
II - ROLES DE L'IL-1	45
II.1 - Importance de l'IL-1 dans la défense de l'hôte	45
II.2 - Stimuli bactériens	46
II.3 - Défense antibactérienne	47
II.4 - Actions sur les cellules immunitaires	47
II.4.1 - Adhérence, recrutement, activation	47
II.4.2 - Stimulations de sécrétions	48
II.5 - Induction de la calprotectine par l'IL-1	48
II.6 - Relations avec les autres cytokines	48
III - RÔLE DE L'IL-1 DANS LA PATHOLOGIE DU PARODONTE	50
III.1 - Association entre l'IL-1 et la maladie parodontale	50
III.1.1 - IL-1 α	50
III.1.2 - IL-1 β	50
III.1.3 - Distinction entre le rôle de l'IL-1 dans la parodontite chronique et dans la parodontite agressive	51
III.1.4 - Autres formes de pathologies parodontales	52
III.2 - IL-1 et inflammation parodontale	52
III.3 - Induction d'enzymes lytiques	53
III.4 - IL-1 et résorption osseuse	54
III.5 - Autres voies pour la destruction des tissus	55
III.6 - Conclusion	56
IV - BACTÉRIOLOGIE	57
IV.1 - Bactéries à l'origine de la sécrétion d'IL-1	57
IV.2 - Effets de l'IL-1 sur les bactéries	58
IV.2.1 - Effets avantageux pour les bactéries	58
IV.2.2 - Effets délétères de l'IL-1 pour les bactéries	59

V - FACTEURS DE RISQUE POUR LA PARODONTITE LIES A L'IL-1.....	60
V.1 - le polymorphisme de l'IL-1	60
V.1.1 - relation entre le polymorphisme de l'IL-1 α et β et la maladie parodontale	60
V.1.1.1 - avec la gingivite.....	60
V.1.1.2 - lien entre polymorphisme de l'IL-1 et sévérité de la maladie parodontale, agressive ou chronique.....	61
V.1.1.3 - avec la parodontite chronique.....	62
V.1.1.4 - avec parodontite agressive.....	64
V.1.2 - relation entre le polymorphisme de l'IL-1ra et la parodontite.....	65
V.1.3 - discussion	66
V.2 - IL-1 et diabète	68
V.3 - IL-1 et tabagisme	69
V.2.1 - généralités	69
V.2.2 - relation entre IL-1 et tabac	69
V.2.3 - interférences entre les deux facteurs de risque : polymorphisme et tabagisme.....	79
VI - diagnostic et prevention.....	72
VI.1 - introduction.....	72
VI.2 - mesure de l'IL-1 β dans les tissus	72
VI.3 - test prédictif lié au polymorphisme de l'IL-1.....	73
VI.3.1 - description du test et arguments du fabricant.....	73
VI.3.2 - discussion.....	75
VII - IMPLICATION DE L'IL-1 DANS LA THERAPEUTIQUE.....	80
VII.1 - pistes thérapeutiques autour de l'interleukine-1	80
VII.1.1 - introduction.....	80
VII.1.2 - IL-1ra.....	80
VII.1.3 - récepteurs solubles.....	81
VII.1.4 - autres.....	81
VII.2 - Implication du polymorphisme dans la thérapeutique initiale et dans la thérapeutique de soutien ou maintenance	82
VII.2.1 - thérapeutique initiale et plan de traitement.....	82
VII.2.2 - thérapeutiques chirurgicales	82
VII.2.3 - thérapeutique de soutien (maintenance)	83
CONCLUSION GENERALE.....	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	87
TABLE DES ILLUSTRATIONS	112
ANNEXES	113
ANNEXE 1 : SIGLES ET ABREVIATIONS UTILISES	120
ANNEXE 2 : MODE D'EMPLOI DU PST®plus.....	123
ANNEXE 3 : PROTOCOLE D'ISOLATION DE L'ADN BUCCAL	134
ANNEXE 4 : GRILLE D'INTERPRETATION DU PST®PLUS	136

INTRODUCTION

Le parodonte est constitué de l'ensemble des structures tissulaires qui entourent la dent (l'odonte) et lui servent de soutien (11). La gencive (épithélium et tissu conjonctif) forme le parodonte superficiel, tandis que l'os alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire et le ciment constituent le parodonte profond. Le parodonte maintient les organes dentaires solidement et durablement attachés aux maxillaires (26). Sa détérioration se manifeste donc par une perte de l'ancrage des dents, ce qui a pour conséquence leur migration, leur mobilité, et peut aboutir à la perte d'un ou plusieurs organes dentaires.

Les parodontites sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse. Dans la plupart des cas, un contrôle de plaque insuffisant de la part du patient est à l'origine du développement de bactéries en quantité anormalement élevée (théorie non spécifique) ou bien d'espèces particulièrement pathogènes (théorie spécifique). La réponse immunitaire de l'organisme est à l'origine d'une inflammation qui, lorsqu'elle est limitée au parodonte superficiel, porte le nom de gingivite. Celle-ci est réversible quand l'étiologie est traitée. Dans certains cas, la réaction inflammatoire est exagérée, devient chronique, et atteint le parodonte profond. C'est la parodontite proprement dite, qui entraîne la destruction des tissus de soutien du parodonte et aboutit à la perte d'attache. Le retour à l'état initial n'est possible que dans certaines indications, à l'aide de techniques de régénération. (166)

Les conditions favorables à l'installation du processus inflammatoire pathologique sont connues. Elles résultent d'un déséquilibre entre les défenses de l'hôte et la virulence de l'attaque bactérienne. Différents facteurs interviennent. Ils sont locaux comme le contrôle de plaque et le tabac, ou bien systémiques : le diabète, le stress et l'état des défenses immunitaires de l'individu. Il est donc possible de distinguer, selon ces facteurs, des individus à risque de développer une parodontite, et des individus à risque de subir de plus fortes destructions lorsque la parodontite est déjà installée. Cependant, il n'est pas possible de prédire avec certitude que, dans une population donnée, tel ou tel individu développera une parodontite. Il arrive qu'un individu fumeur ayant une mauvaise hygiène bucco-dentaire ne développe jamais cette maladie, et *a contrario* que certains patients sans facteur de risque apparents soient sévèrement atteints. Il faut donc rechercher plus

précisément ce qui pourrait différencier dans la population générale les individus susceptibles de déclencher une parodontite, ou d'en voir augmenter la sévérité. L'un des moyens pourrait être les tests génétiques.

Il est en effet établi qu'il existe des facteurs génétiques qui influencent l'apparition et le développement des parodontites (118), mais ces facteurs ne sont pas caractérisés de façon certaine. L'un d'entre eux pourrait concerner l'interleukine-1 (IL-1) dont il existe un polymorphisme (123). De nombreux travaux ont tenté d'établir un lien entre ce polymorphisme et les parodontites (revue 150).

Cette cytokine majeure de l'inflammation joue un rôle central dans la pathogénie de la maladie parodontale (46, 150); toute modification de sa production et de ses mécanismes d'action pourrait donc avoir des répercussions sur la réaction inflammatoire au niveau du parodonte, mais dans quelle mesure ? Dans ce travail, nous décrirons l'IL-1 et ses mécanismes d'action, puis, en nous appuyant sur les travaux publiés, nous éclairerons les rapports entre l'IL-1 et les parodontites, et nous en dégagerons les applications concernant la prévention, le diagnostic et la thérapeutique parodontale. Nous répondrons à la question suivante : « Existe-t-il un facteur de risque génétique pour la maladie parodontale lié à l'interleukine-1 ? ». Puis nous esquisserons les pistes vers lesquelles tendent les recherches les plus avancées.

PREMIERE PARTIE :

DESCRIPTION DE L'IL-1

ET DE SES MECANISMES.

I - GENERALITES

I.1 - Introduction

Nous étudierons dans ce chapitre l'interleukine-1 et ses mécanismes d'actions sur un plan général. Ce qui concerne spécifiquement les parodontites sera développé dans la deuxième partie de cette thèse.

I.2 - Définition

L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine, c'est à dire un facteur régulateur soluble, « messenger » du système immunitaire (22). Elle est considérée comme le prototype même de la cytokine proinflammatoire (47); c'est donc une molécule « phlogogène » (133). Multifonctionnelle, elle joue notamment un rôle majeur dans toutes les inflammations, tant aiguës que chroniques, et est associée à de nombreuses maladies (41), ainsi qu'au bon déroulement du développement embryonnaire (47, 46). Son action, effectuée de concert avec de nombreuses autres cytokines ou d'autres médiateurs, concerne de nombreux types cellulaires. L'IL-1 a un mode de fonctionnement de type autocrine et paracrine, mais aussi endocrine (46).

I.3 - Historique

Elle a été décrite pour la première fois en 1972 par Horton et coll. comme une protéine de bas poids moléculaire agissant, simultanément avec la phytohématagglutinine A, pour stimuler la prolifération des thymocytes murins. Ces auteurs ont découvert que cette molécule, sécrétée par des lymphocytes stimulés par la plaque dentaire, est capable de stimuler *in vitro* la résorption osseuse. Ils l'ont par conséquent nommée Osteoclast-Activating Factor (OAF) (71). D'autres auteurs l'ont par la suite désignée par les termes suivants : Lymphocyte activating factor, Endogenous pyrogen, Leucocyte endogenous mediator, Mononuclear cell factor, Catabolin (22).

I.4 - La grande famille des interleukines-1

Le terme général d'« interleukine-1 » désigne en fait plusieurs cytokines. Il s'agit des agonistes naturels : l'interleukine-1 α (IL-1 α) et l'interleukine-1 β (IL-1 β); et un antagoniste naturel spécifique : l'interleukine-1-receptor-antagonist (IL-1ra). Il faut aussi mentionner l'interleukine-18 (IL-18), structurellement proche de l'IL-1 β , autrefois appelée IFN γ -inducing factor ou IL-1 γ (47). Il y a deux récepteurs : le récepteur de type 1 (IL-1RI) et le récepteur de type 2 (IL-1RII). D'autres protéines membres de la famille IL-1 ont été récemment clonées. Leur fonction est encore inconnue. Il s'agit de IL-1 δ (IL-1F5), IL-1 ϵ (IL-1F6), IL-1 ζ /IL-1H4 (IL-1F7), IL-1 η (IL-1F8), IL-1H1 (IL-1F9) et IL-1 θ (IL-1F10) (17).

I.5 - Cellules cibles et effets

I.4.1 - Cellules cibles

L'IL-1 est une molécule très présente dans l'organisme. Selon Burmester et Pezzutto (22), les cellules cibles de son action sont les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules endothéliales, tandis que les organes visés sont le foie et l'os. Cependant, des réponses diverses à l'IL-1 ont été décrites pour d'autres types de cellules chez l'homme, dont les fibroblastes, notamment gingivaux (31, 141).

I.4.2 - Effets

I.4.2.1 - Effets attribuables à l'IL-1 (α et/ou β)

L'IL-1 est responsable, seule ou associée, de très nombreux effets biologiques, qui se

traduisent souvent par des désordres systémiques. Pour en avoir un aperçu exhaustif, on pourra se référer à la revue de la littérature de Dinarello parue en 1996, pourvue d'une vaste bibliographie (586 références). Cet auteur regroupe les effets de l'IL-1 en différentes catégories dont voici la liste.

- Les effets dépendants du monoxyde d'azote (NO),
- Les effets biologiques
 - suite à l'injection systémique d'IL-1,
 - suite à l'injection locale d'IL-1,
 - les changements dans la réponse immunologique,
 - les effets sur des cellules ou des tissus cultivés,
- La modulation de l'expression de certains gènes,
- Les effets sur les récepteurs de surface des cellules (induction, répression),
- Les effets dépendant ou non de la Cyclooxygénase (COOX) *in vivo* et *in vitro*,

- Les activités réalisées en synergie avec
 - la bradykinine,
 - le Tumor Necrosis Factor (TNF),
 - l'interleukine-6 (IL-6) ou le Colony Stimulating Factor (CSF),
 - le FluoroDésoxyGlucose (FDG), le Platelet Derivated Growth Factor (PDGF), l'Epithelial Growth Factor (EGF) ou le Tumor Growth Factor- α (TGF- α).

L'IL-1 est en permanence en compétition avec son antagoniste naturel, l'IL-1ra. L'effet de l'un ou de l'autre dépend du ratio entre les deux molécules. Selon Dabrowski et coll. en 2001, le ratio de la concentration IL-1ra/IL-1 β est de $11,13 \pm 7,5$ chez des patients sains contre $4,03 \pm 1,76$ chez des patients atteints de maladies inflammatoires. Il a été mesuré pour ce même ratio la valeur 118 chez des patients prostatiques (124). Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude publiée concernant la mesure comparative du ration IL-1ra/IL-1 β chez des patients atteints de parodontite et des patients sains.

I.4.2.2 - IL-1ra

Dans le même article (46) sont énumérées les pathologies dans la sévérité desquelles IL-1ra est impliquée et les regroupe en catégories :

- maladies infectieuses,
- inflammations locales,
- pathologies pulmonaires aiguës ou chroniques,

- dysfonctions métaboliques,
- maladies auto-immunes,
- maladies d'origine immunitaire,
- pathologies malignes,
- implication de la réponse de l'hôte,
- autres.

II - STRUCTURE MOLECULAIRE

II.1 - IL-1 α et IL-1 β

Les membres de la famille de l'IL-1 sont toutes des molécules peptidiques, avec plus ou moins d'homologie (123). IL-1 α (illustration 2) est constituée de 271 acides aminés et présente une faible homologie de structure primaire avec l'IL-1 β (illustration 1), elle-même constituée de 269 acides aminés (22). La proportion d'acides aminés qu'elles ont en commun n'est en effet que de 27%. Leur affinité pour leur récepteur commun est identique selon certains auteurs (128), et différente pour d'autres (46). L'analyse cristallographique montre que les molécules sont semblables sur le plan morphologique (123) car les feuillets β qui les constituent exclusivement sont organisés tridimensionnellement de manière identique. Chacune d'elle est constituée d'un domaine unique de 12 feuillets β organisés en une structure connue sous le nom de « trèfle β » (123) qui pèse 17 kDa (47). Il existe également de légères homologies de structure entre l'IL-1 et le Fibroblast Growth Factor (47).

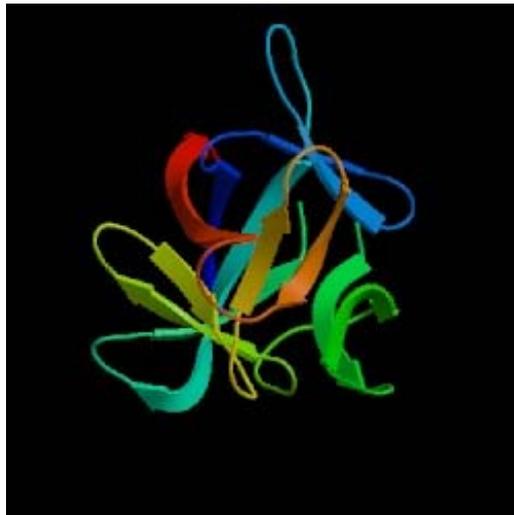


Illustration 1 : Représentation de la structure moléculaire de l'IL-1 β d'après PDB[®] (32).

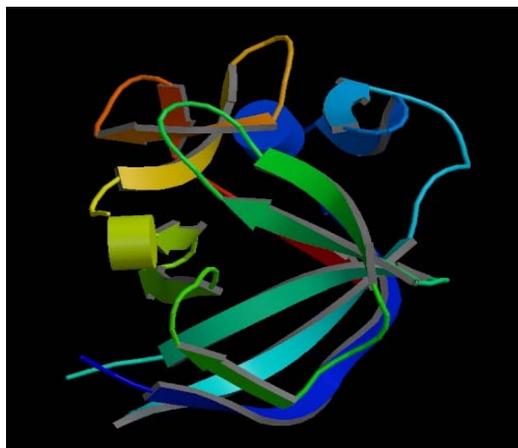


Illustration 2 : Représentation de la structure moléculaire de l'IL-1 α d'après PDB[®] (59).

II.2 - Confusion entre IL-1 α et IL-1 β

L'IL-1 α et l'IL-1 β sont souvent confondues et regroupées sous le terme général d'IL-1 (49, 28, 29, 90). Les auteurs peinent à leur attribuer des propriétés et des modes d'actions singuliers, ce qui n'est pas étonnant car leurs récepteurs sont communs (128). Selon Dinarello, l'IL-1 β serait un médiateur systémique, proche d'une hormone, alors que l'IL-1 α serait un régulateur des événements intra-cellulaires et un médiateur de l'inflammation locale (46). De nombreuses publications abondent dans ce sens, relevant l'importance de l'IL-1 β dans de grands désordres systémiques (74) et, dans une moindre mesure, de l'IL-1 α dans des processus inflammatoires locaux (70). Il n'est pas

encore possible de conclure définitivement sur ce sujet, mais l'IL-1 β reste la cytokine la plus étudiée, notamment au niveau bucco-dentaire.

II.3 - IL-1ra

L'IL-1ra partage 26% d'acides aminés en commun avec l'IL-1 β , et l'on retrouve des analogies de structure avec l'IL-1 β et l'IL-1 α , ce qui explique leur commune affinité pour le récepteur IL-1RI. L'IL-1ra n'induit aucune réponse détectable, et aucune molécule connue, qu'elle soit naturelle ou artificielle, n'est un meilleur antagoniste pour ce récepteur (47). Sa forme naturelle est une protéine glycosylée de 22 kDa (illustration 3); il existe une forme recombinante de 17 kDa, qui possède *in vitro* les mêmes propriétés que l'IL-1ra naturelle. « icIL-1ra » est la forme intracellulaire, sIL-1ra est la forme sécrétée. Selon le type de cellule où elle est produite, on distingue l'IL-1raI et l'IL-1raII (103) (tableau 1), bien que ces deux isoformes soient souvent confondues (46).

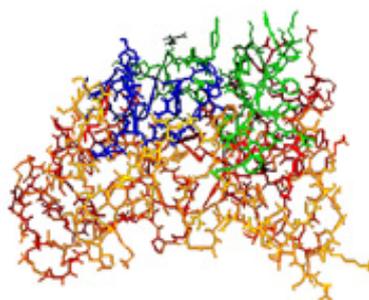


Illustration 3 : Représentation de la structure moléculaire de l'IL-1ra sécrétée d'après RANDOX[®] (136).

<i>Isoforme</i>	<i>Poids moléculaire</i>	<i>Nombre d'acides aminés</i>	<i>Types de cellules sécrétantes</i>
sIL-1ra	22 à 52 kDa	152	Monocytes, macrophages, neutrophiles, fibroblastes, hépatocytes, cellules microgliales
icIL-1raI	18 kDa	159	Kératinocytes, cellules épithéliales, monocytes, macrophages, chondrocytes, fibroblastes synoviaux
icIL-1raII	16 kDa	143	Fibroblastes, kératinocytes, cellules épithéliales, neutrophiles, myélomonocytes, hépatocytes HepG2

Tableau 1 : tableau récapitulatif des isoformes de l'IL-1ra (103, 129).

en partie l'homogénéité de morphologie entre IL-1 α , IL-1 β et IL-1ra, d'où découle leur commune affinité pour un même récepteur.

Les gènes codants pour les deux types de récepteurs à l'IL-1, distincts, sont eux aussi situés sur le bras long du chromosome 2 (46), plus précisément 2q12 (14).

III.2 - Phylogénétique (123)

Phylogénétiquement, les gènes codant pour les membres de la famille de l'IL-1 découlent d'un ancêtre commun, dont certaines séquences sont conservées, en particulier les « Common Exon sequences » (CE). Grâce à cela, l'on peut schématiser sous la forme d'un arbre phylogénétique les filiations entre les « cousins » (illustration 5).

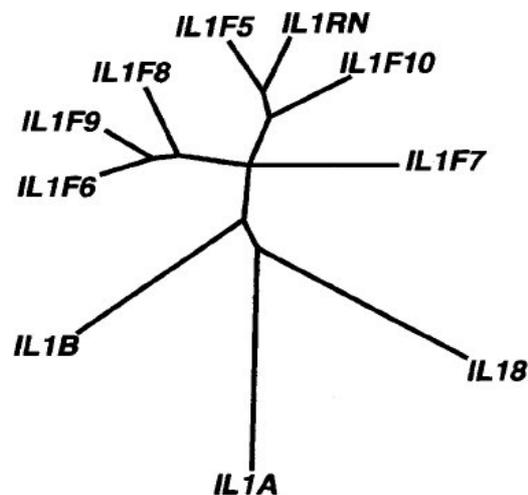


Illustration 5 : Arbre phylogénétique probable de l'évolution de CE3 en tous les membres connus de la famille de l'IL-1. Les longueurs des branches indiquent la distance d'évolution. D'après Nicklin et coll. en 2002.

Il semble que le gène commun à l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-1ra se soit dupliqué il y a 350 millions d'années. Avant cela, on retrouve un ancêtre commun avec le Fibroblast Growth Factor (FGF)(47).

III.3 - Déséquilibre de liaison

Lors de la mitose, les phénomènes de cross-over aboutissent à des remaniements chromosomiques normalement aléatoires. On parle de déséquilibre de liaison lorsque certains allèles de deux gènes se retrouvent accolés de génération en génération, alors que le processus normal eût abouti à leur séparation et à d'autres combinaisons. Il y a, logiquement, corrélation entre le déséquilibre de liaison et la distance physique entre les deux gènes concernés (34).

Toute la région chromosomique 2q13-14 semble être soumise à un déséquilibre de liaison (147, 34). Ceci complique la tâche des généticiens car ils peuvent découvrir un gène particulier associé à une maladie, qui masquerait un autre gène responsable de la maladie, en étant en déséquilibre de liaison avec lui (94).

IV - GENOTYPES ET POLYMORPHISMES

IV.1 - Définitions

IV.1.1 - Les allèles

Les gènes codant pour les membres de la famille de l'IL-1 sont de type biallélique (123). On appelle « 1 » l'allèle le plus courant et « 2 » l'allèle rare. Chaque individu possédant son propre génotype, un certain nombre de combinaisons est donc possible : « 1-1 » étant le plus courant, puis « 1-2 » ou « 2-1 », et enfin « 2-2 » le moins fréquent. Ceci est valable pour l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-1ra, mais aussi pour les récepteurs (66, 111), même s'ils sont beaucoup moins étudiés. Le polymorphisme de ces gènes a été passé en revue par Kornman et coll. en 1997. Ces auteurs décrivent en détail le protocole qui permet, en utilisant des enzymes de restriction, de dire avec certitude que tel individu est porteur de tels allèles.

IV.1.2 – Les marqueurs

Un marqueur est une séquence unique dans le génome, qui peut appartenir à un gène mais aussi être quelconque. En cartographie génétique, cette région sert de balise : elle est ordonnée par rapport à d'autres marqueurs, et l'ensemble donne une carte utile pour se situer dans le génome. Sa détection se fait dans la plupart des cas par hybridation avec une sonde complémentaire. (81)

Le polymorphisme de l'IL-1A a été étudié sur le marqueur en position -889, plus facile d'accès que celui situé en position -4845. Tai et coll. en 2002 s'appuient sur Cox et coll. en 1998 pour affirmer que le polymorphisme de ces deux marqueurs est corrélé à plus de 99%. Celui de l'IL-1B a, lui, été étudié sur ses marqueurs -511 et +3953. Pour l'IL-1RN, il existe un marqueur situé en +2018 ainsi que sur l'intron 2 de la VNTR (il existe 5 allèles différents mais la fréquence des allèles « 3 », « 4 » et « 5 » est proche de zéro).

Les gènes et les marqueurs qui leur correspondent sont rassemblés dans le tableau 2.

Protéine	Gène	Marqueurs	Allèles
IL-1 α	IL-1A	-889	« 1 » et « 2 »
		+4845	« 1 » et « 2 » ¹
IL-1 β	IL-1B	-511	« 1 » et « 2 »
		+3953	« 1 » et « 2 »
IL-1ra	IL-1RN	+2018	« 1 » et « 2 »
		VNTR	« 1 » et « 2 » (+ « 3 », « 4 » et « 5 »)

Tableau 2 : tableau récapitulatif des gènes de l'IL-1 α , de l'IL-1 β et de l'IL-1ra, de leurs marqueurs et de leurs allèles.

IV.1.3 - Le génotype composite

Kornman et coll. ont décrit en 1997 un « génotype composite » qu'ils pensent être un facteur de risque pour la sévérité de la maladie parodontale de l'adulte. Par définition, un individu dit « genotype composite positif » possède au moins un allèle « 2 » de IL-1A-889 et au moins un allèle « 2 » de IL-1B+3953. Il concerne donc les personnes dont le polymorphisme de l'« IL-1 α -889 » est de type « 1-2 », « 2-1 » ou « 2-2 », associé à un polymorphisme de l'« IL-1 β +3953 » de type « 1-2 », « 2-1 » ou « 2-2 ».

IV.2 - Répartition des allèles dans la population

Une étude de Meisel et coll. en 2003 porte sur 1085 sujets caucasiens dont l'ADN a été analysé pour en déterminer le polymorphisme. Le génotype composite de Kornman est présent chez 36,4% de la population analysée. D'autres études réalisées sur les populations caucasiennes sont en accord avec celle-ci; le génotype composite est en effet retrouvé généralement chez 30 à 40% de la population.

Quappe et coll. ont précisé en 2004 dans une revue de la littérature la répartition du génotype composite de Kornman dans des populations d'origines ethniques différentes. Les données sont rassemblées dans le tableau 3.

Population	Fréquence du génotype composite de Kornman
Européenne	29,1 à 46%

¹ Identiques à ceux du marqueur -889 (154)

Population	Fréquence du génotype composite de Kornman
Caucasienne nord-américaine	29 à 38%
Mexicaine	26%
Sud-américaine	29,96%

Tableau 3: Répartition du génotype composite de Kornman par origine ethnique (135).

Ces données font appel à des études réalisées sur des populations variées : aux Etats-Unis, en Nouvelle-Zélande (158), au Chili (110), en Grèce (143), en Allemagne (117), en Chine (106, 8), *etc.* On constate de grandes variations entre les fréquences du génotype composite de Kornman d'une population à une autre. De plus, la méthodologie (principalement concernant la définition des échantillons et la détermination des indices à employer) utilisée dans la conception des études varie fortement suivant les auteurs et les époques. Il est donc difficile d'avoir des données fiables et reproductibles, ce qui rend aléatoire toute comparaison (109). En ce qui concerne les différences ethniques, le cas extrême est la population d'origine chinoise avec un taux extrêmement faible de seulement 2,3% (8). La population africaine est peu étudiée. Walker et coll. rapportent en 2000 un taux de 14% dans une population afro-américaine, mais avec un échantillon faible (37 individus).

La plupart des études utilise le génotype composite de Kornman, ce qui facilite la comparaison des unes et des autres. Cependant, d'autres études se concentrent seulement sur la fréquence d'un allèle particulier (56, 119, 107).

IV.3 - Conséquences du polymorphisme de l'IL-1

IV.3.1 - Conséquences moléculaires du génotype composite

Les conséquences directes de l'existence d'un génotype composite chez un individu sont très discutées. Pociot et coll. ont montré *in vitro* en 1992 que, selon son polymorphisme, l'IL-1 β est sécrétée en plus ou moins grande quantité. Ainsi les monocytes homozygotes pour l'allèle 2 sécrètent-ils significativement plus d'IL-1 β que les monocytes hétérozygotes, qui eux-même en sécrètent plus que les monocytes homozygotes pour l'allèle 1. La présence de l'allèle 2 serait donc un facteur qui tend à augmenter la quantité d'IL-1 β produite. Cependant, certaines publications (Tai et coll. en 2002 en particulier) citent celle-ci pour argument, peu (145, 51, 77) apportent une réelle confirmation par des travaux originaux. En revanche d'autres études, réalisées *in vivo*, notamment par Galbraith et coll. en 1999, ainsi que par Mark et coll. en 2000, ne montrent aucune différence

entre les quantités d'IL-1 β sécrétées par des patients porteurs d'allèles 2 et ceux qui n'en portent pas. Cela a été confirmé depuis par d'autres études (145, 142, 50, 157); l'hypothèse de Pociot et coll. reste donc sujette à caution. Il existe une grande variabilité inter-individuelle mal expliquée, à attribuer sans doute à différents facteurs locaux, systémiques.

IV.3.2 - Conséquences de la présence de l'allèle 2 de IL-1RN

Selon Blakemore et coll. en 1996, les porteurs de l'allèle « 2 » de l'intron 2 de IL-1RN (notés IL-1RN*2) pourraient avoir un taux d'IL-1ra circulante inférieur à celui de la population générale. Cependant, les mécanismes ne sont pas connus et il pourrait s'agir d'un déséquilibre de liaison avec un autre gène. L'IL-1RN*2 a été associé à une augmentation de la susceptibilité à un certain nombre de maladies générales, dont le psoriasis précoce, la colite ulcéreuse, l'*alopecia areata*, le lichen sclérosant et le lupus érythémateux systémique (145).

V - SYNTHÈSE ET SÉCRETION

V.1 - Localisation de la production

L'IL-1 est une molécule multifonctionnelle qui est impliquée dans de nombreux processus biologiques courants de l'organisme, tels que le développement embryonnaire, la réponse immunitaire, l'inflammation, la résorption osseuse. Elle est synthétisée et sécrétée au niveau de différents tissus, par des cellules diverses, au premier rang desquelles les monocytes circulants. Les cellules productrices ou sécrétrices d'IL-1 connues sont listées dans le tableau 4.

Sources de l'IL-1	
Monocytes	Cellules épithéliales*
Macrophages	Kératinocytes**
Cellules dendritiques	Ostéocytes*
Astrocytes	Fibroblastes
Cellules NK	Plaquettes**
lymphocytes B	Chondrocytes***
Cellules endothéliales	

Tableau 4 : Cellules sources de l'IL-1, d'après Burmester et coll. (22), * : Delaleu et coll. (41), ** : Page (128), Palmer et coll. (129).

V.2 - Synthèse

V.2.1 - IL-1 β

La synthèse et la sécrétion de l'IL-1 β ont fait l'objet de nombreuses publications (notamment 47, 49, 128, 46). Delaleu et coll. ont présenté en 2004 une revue de la littérature à ce sujet et ont synthétisé les connaissances actuelles. Dinarello en 2005 y a apporté quelques précisions.

La plupart des ARNm issus du gène IL-1B ne sont jamais traduits; ils sont vite dégradés. Sous l'influence de certaines stimulations, notamment le LPS bactérien ou bien l'IL-1 β elle-même, l'ARNm est stabilisé et la traduction peut avoir lieu. Elle aboutit à une protéine précurseur de 31 kDa appelée pro-IL-1, dépourvue de séquence signal (en N-terminal) indispensable à la sécrétion. Ce précurseur subit des modifications post-traductionnelles : myristylation sur des résidus lysine et phosphorylation. Il est stocké principalement dans la substance fondamentale du cytoplasme, en étant associé aux microtubules du cytosquelette, contrairement à la plupart des protéines qui transitent par le réticulum endoplasmique. C'est un agoniste faible du récepteur IL-1R, et il ne peut avoir aucune activité biologique. Il n'y a pas de forme membranaire comme pour la pro-IL-1 α .

Pour devenir biologiquement active, la pro-IL-1 β doit subir un processus de maturation. Classiquement, la protéine principale qui intervient dans ce processus est l'Interleukin Converting Enzyme appelée ICE ou plus récemment Caspase-1. Cette protéase cytoplasmique est produite d'abord sous la forme d'un précurseur appelé pro-caspase-1 (45 kDa). Ce précurseur est retrouvé dans le cytosol proche de pro-IL-1. Il est probablement lié à une protéine inhibitrice qui est chargée de le neutraliser. Le précurseur, inactif, devient actif grâce à un complexe protéique appelé « IL-1 β inflammasome », et évolue en caspase-1 mature qui est un hétérodimère comprenant une chaîne de 10 kDa et une chaîne de 20 kDa contenant le site actif. Le rôle de l'hétérodimère est de cliver la pro-IL-1 β en position Asp116, pour aboutir à l'IL-1 β mature de 17 kDa, privée des acides aminés superflus 1 à 116. Pour cela, un tétramère est formé avec deux caspases et deux pro-IL-1 β .

Il faut remarquer que la caspase-1 n'est pas retrouvée dans toutes les cellules produisant de l'IL-1 β . Elle est présente dans les monocytes, mais absente dans les fibroblastes et les kératinocytes. Il existe donc probablement des voies alternatives faisant intervenir d'autres protéines, car de nombreux sites de la pro-IL-1 β sont sensibles aux protéases. L'une d'entre elle pourrait être la

caspase-3. Il faut citer aussi l'élastase et le granzyme A qui clivent la pro-IL-1 β respectivement en position 112 et en position 120, ce qui aboutit dans les deux cas à de l'IL-1 β biologiquement active. La trypsine, la chymotrypsine, une protéase du *Staphylococcus aureus*, l'élastase, la cathepsine G, la Mast Cell Chymase, la Matrix MetalloProteinase 3 (MMP-3 ou stromelysine-1), la MMP-2 et la MMP-9 (gélatinase A et gélatinase B respectivement) sont connues pour cliver *in vitro* la pro-IL-1 β et donner une IL-1 β biologiquement active. Toutefois, cela n'est vérifié ni sur des modèles de culture cellulaire, ni *in vivo*. (41)

L'IL-1 β peut être sécrétée dans ses deux formes, quoique la sécrétion de l'IL-1 β mature soit prédominante. La présence d'IL-1 β , mature ou non, dans le compartiment extracellulaire est donc révélatrice soit d'une sécrétion, soit d'une destruction de la cellule qui la contenait avec rupture de la membrane cellulaire. L'IL-1 β présente dans la cellule, mature ou non, est alors libérée.

Lorsqu'elle est sécrétée sous forme immature, elle est éventuellement clivée pour devenir mature dans le compartiment extra-cellulaire. Les protéases responsables du clivage extracellulaire *in vivo* sont mal connues. On parle notamment d'une « protéase 3 » (PR3), libérée par les neutrophiles activés, mais aussi par les monocytes et les cellules endothéliales. (41)

V.2.2 - IL-1 α

La synthèse de la pro-IL-1 α est localisée au niveau des structures du cytosquelette (microtubules) et non au niveau du réticulum endoplasmique, contrairement à la plupart des protéines. Elle ne possède pas de séquence signal, en conséquence son stockage a lieu dans le cytosol et non dans les organites intracellulaires. La pro-IL-1 α possède déjà en elle-même une réelle activité agoniste et peut agir de manière autocrine, parfois directement en intracellulaire, sans sécrétion. Il en existe une forme membranaire, présente en particulier sur les monocytes et les lymphocytes B, glycosylée et myristylée, qui représente au maximum 5% de la quantité totale de pro-IL-1 α produite. Pour aboutir à l'IL-1 α mature proprement dite (17 kDa), un clivage est réalisé par une protéase membranaire calcium-dépendante appelée calpain, activée par une petite molécule calcium-ionophore. Lors de la mort cellulaire, la pro-IL-1 α contenue dans la cellule est libérée et peut subir, comme la pro-IL-1 β , un clivage extracellulaire.

V.2.3 - IL-1ra

La protéine immature (pro-IL-1ra), qui possède une séquence leader, est clivée et stockée dans l'appareil de Golgi, contrairement à l'IL-1 α et l'IL-1 β . La protéine mature, de 22 kDa, est

glycosylée. Il en existe une forme recombinante de 17 kDa, non glycosylée, utilisée pour les études *in vitro*. « icIL-1ra » est la forme intracellulaire, « sIL-1ra » est la forme sécrétoire.

V.3 - Sécrétion (49, 41)

Le processus permettant à l'IL-1 β de franchir la membrane cytoplasmique dépend sans doute de la PhosphatidylCholin-specific PhosphoLipase C (PC-PLA-C). La phospholipase A2 calcium-indépendante (iPLA2) est, elle, indispensable au fonctionnement de la caspase-1.

Un petit peptide, LL37, est sécrété par les neutrophiles activés et par les cellules épithéliales. LL37 est un ligand du récepteur P2X7. L'activation de P2X7, par le LL37 ou par un autre moyen inconnu, déclenche un flux sortant de potassium, suivi de près par la formation d'un lysosome sécrétoire englobant de la caspase-1 et de la pro-IL-1 β (illustration 6). Un flux entrant de calcium est alors observé suite à la sortie de potassium, ce qui active les phospholipases calcium-dépendantes, et donc l'exocytose.

Le processus de maturation de l'IL-1 et de son excrétion sont donc intimement liés, ils se déroulent quasiment en même temps. Il serait intéressant d'approfondir ces mécanismes pour pouvoir corriger d'éventuels déséquilibres.

Certains auteurs proposent un modèle avec un canal excréteur, en contradiction avec la théorie de l'exocytose. (49)

Le processus d'excrétion de la pro-IL-1 β , en dehors de la mort de la cellule, est lui totalement inconnu.

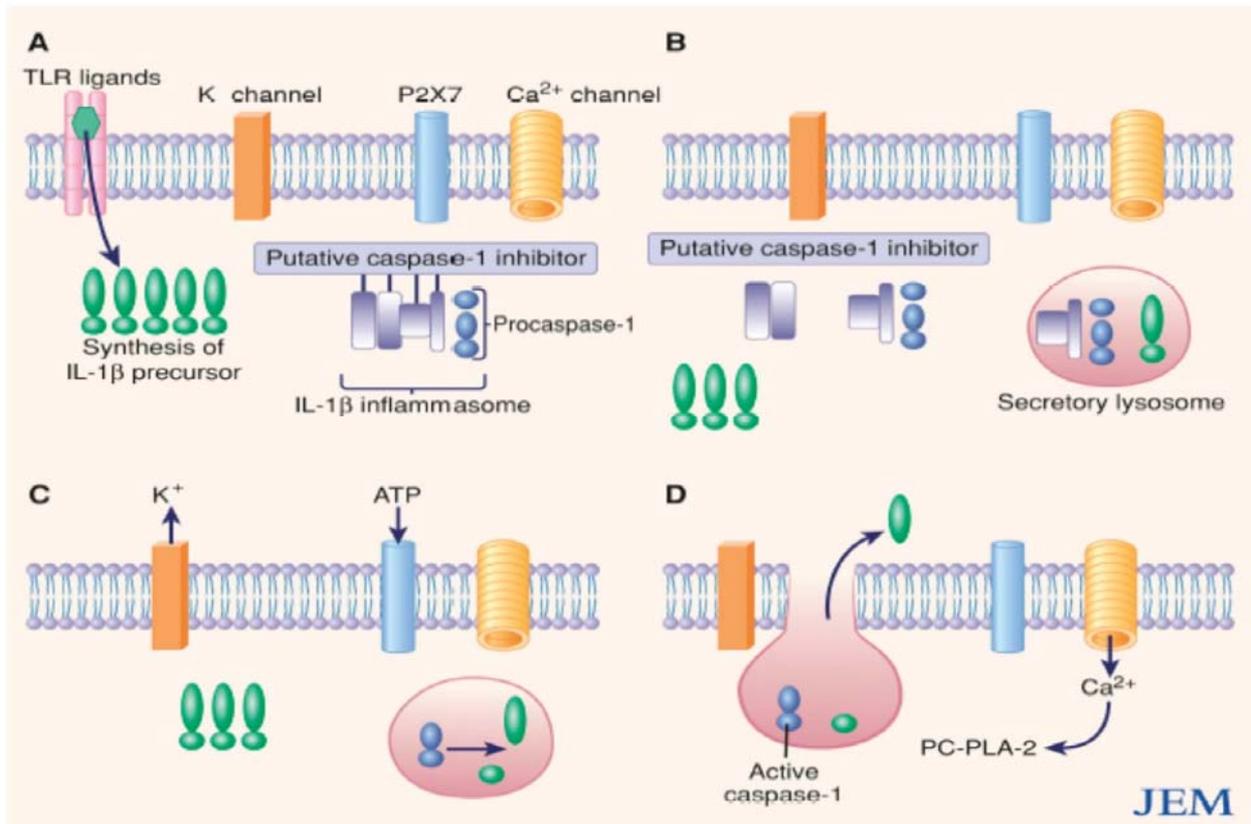


Illustration 6 : Maturation et sécrétion de l'IL-1 β , d'après Dinarello (49)². (A) La liaison d'un ligand de type TLR (endotoxine par exemple) induit l'expression du gène et la synthèse du précurseur de l'IL-1 qui reste dans le cytosol. Dans la même cellule, la procaspase-1 inactive se lie aux composants de l'IL-1 β inflammasome, qui contient les produits du gène NALP-3. L'IL-1 β inflammasome est maintenu dans un état inactif par la liaison d'une molécule inhibitrice. (B) Après le signal TLR, la protéine inhibitrice et les produits du gène NALP-3 se détachent de la procaspase-1, qui se rapproche des lysosomes sécrétoires de l'IL-1 β . (C) L'activation du récepteur P2X7 par l'ATP induit une sortie de potassium de la cellule par un canal potassique. La sortie de potassium active le processus autocatalytique de la procaspase-1. La caspase-1 active clive le précurseur de l'IL-1 β , ce qui rend la cytokine mature. (D) La sortie de potassium induit une entrée d'ions calcium, qui activent des phospholipases. La phospholipase phosphatidylcholine-spécifique C (PC-PLA-2) facilite l'exocytose du lysosome et la sécrétion de l'IL-1.

V.4 - Régulation

V.4.1 - Généralités

La question de la régulation de la production et de la sécrétion de l'IL-1 n'est pas encore éclaircie en détail. La plupart des expérimentations publiées à ce jour sont réalisées de la manière suivante : *in vitro*, un principe actif est ajouté selon différentes modalités à un milieu de culture cellulaire, et l'on mesure l'éventuelle variation de la concentration en IL-1 (β le plus souvent) dans

² Reproduced from **The Journal of Experimental Medicine**, 2005, 201:1355–1359. Copyright 2005 The Rockefeller University Press

le milieu de culture. Les interactions entre les différents facteurs sont difficiles à étudier *in vitro*, encore plus *in vivo*. Aussi, même si un grand nombre de facteurs (bactériens, cellulaires, moléculaires etc.) sont connus, la compréhension de cette régulation reste partielle.

V.4.2 - Facteurs non microbiens

V.4.2.1 – Facteurs inducteurs

Les facteurs non microbiens inducteurs d'IL-1 ont déjà été énumérés de manière quasiment exhaustive en 1996 par Dinarello. Les voici rassemblés dans le tableau 5.

Facteurs de stress	Substances neuro-actives	Substances inflammatoires	Protéines de la matrice cellulaire
hyperosmolarité, hypoxie/hyperoxie*, ischémie/reperfusion, rayons ultraviolets B, laser*, irradiation γ *, blessure thermique.	substance P, isoproterenol, méthamphétamine, acide kainique, (convulsivant)*, phénytoïne*, mélatonine.	C5a*, C5b-9*, facteur H*, urée, acide rétinoïque*, pyrophosphate de Ca, produits de glycosylation avancés, phthalate, dioxine, polynucléosides, CRP, α -1-antitrypsine, antigènes tabagiques, amphotéricine-B.	Fibronectine, collagène.
			Lipides
			Acide 9-hydroxyoctadéca-diénoïque, LDL oxydées, PAF.

Facteurs de coagulation	Cytokines	Autres
produits de dégradation de la fibrine, plasmine, thrombine.	IL-1, TNF, IL-2, IL-3, IL-12, GM-CSF, M-CSF, stem cell factor, PDGF.	Esters de phorbol, bléomycine, ricine, taxol/colchicine, intégrines β -1, LFA-3, anti-HLA-DR, antibiotiques (arbakacin, ciprofloxacine*) phytohemagglutinine (CD2), concanavaline A anti-IgM (cellules B), anti-CD3 (cellules T) globuline antithymocyte, sCD23, globules rouges sensibilisés, inhibiteurs des Coox ¹ , ATP ² .

Tableau 5 : Inducteurs non microbiens de l'IL-1, d'après Dinarello en 1996, ¹(128), ²(41). Ces données découlent d'expérimentations sur des cultures de cellules animales ou humaines, certains résultats peuvent être spécifiques à une espèce donnée. * stimulent l'expression du gène mais pas la synthèse de la protéine.

On remarque que l'IL-1 possède un effet auto-stimulant, selon un mode autocrine, sur sa propre transcription et sa propre traduction, même à très faible concentration (41).

Certains facteurs (hyperoxie et C5a notamment) stimulent fortement la transcription sans pour cela que l'augmentation de la traduction soit significative. L'ARNm produit sous l'effet de cette stimulation est finalement dégradé. Cette dissociation de la transcription et de la traduction est caractéristique de l'IL-1 β et du TNF- α .

V.4.2.2 - Facteurs inhibiteurs

Les corticostéroïdes, appliqués *in vitro* avant la stimulation, quelle qu'elle soit, préviennent la transcription et la traduction de l'IL-1. (128)

Les prostaglandines (PG) bloquent la traduction mais pas la transcription. De même pour les prostacyclines. (128)

V.4.3 - Facteurs d'origine bactérienne

V.4.3.1 - LPS membranaire

Trois espèces bactériennes sont regroupées sous l'appellation de « complexe rouge » (152). Il s'agit de *Porphyromonas gingivalis* (« Pg »), *Tannerella forsythia* (« Tf », anciennement *Bacteroides forsythus*) et *Treponema denticola* (« Td »). Ces trois bactéries sont capables, isolées ou associées, de stimuler *in vitro* des macrophages et des cellules épithéliales, ce qui amène ces cellules à augmenter leur production d'IL-1 β . L'effet est particulièrement important avec Pg seule ou associée à Tf (18). Bodet et coll. constatent *in vitro* en 2005 que le lipopolysaccharide (LPS) soluble, principale toxine produite par ces bactéries, ne déclenche aucune sécrétion d'IL-1 β , contrairement au LPS membranaire des bactéries. Ils avancent comme explication que, d'une part, dans la forme soluble du LPS, le lipide A est exposé aux cellules immunitaires qui le neutralisent, et, d'autre part, que les protéines membranaires des bactéries sont nombreuses et interagissent sans doute avec les cellules concernées. Aucune explication plus précise n'est proposée. Il en est probablement différemment de l'IL-1 α , qui n'a pas été étudiée dans l'étude de Bodet et coll., mais qui, elle, est sensible à la stimulation par le LPS membranaire.

V.4.3.2 - LPS soluble

Le LPS du *Fusobacterium nucleatum* (Fn) et du *Porphyromonas gingivalis* (Pg) est capable d'induire l'augmentation de la production d'IL-1 α (et de TNF- α) par des monocytes/macrophages de souris (70). La polymyxine B (PMB) est un inhibiteur du LPS. Ce peptide cationique se lie au lipide A (anionique) qui est la principale partie active du LPS, et empêche son activité. L'ajout de PMB au

milieu entraîne la diminution de la production d'IL-1 α , ce qui montre pour ces auteurs que le LPS est bien le responsable. Dans cette étude, l'IL-1 β n'est pas détectable, mais les auteurs de cette étude suggèrent qu'il en aurait été probablement autrement avec des cellules d'origine humaine. Selon d'autres auteurs, le LPS microbien peut, même à très faible concentration, stabiliser l'ARNm de l'IL-1 β , ce qui induit la traduction de fortes quantités d'IL-1 β (46).

L'IL-1ra serait, elle aussi, hautement sensible au LPS (46), selon des modalités qu'il reste à approfondir.

V.4.3.3 - La cytolethal distending toxin (Cdt)

L'*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) dispose, dans son arsenal de destruction tissulaire, d'une toxine appelée « Cytolethal distending toxin » (Cdt). En plus d'induire la production du RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand), responsable par la suite de résorption osseuse pathologique, elle est capable de stimuler *in vitro* les fibroblastes gingivaux humains et d'induire la production d'ARNm de médiateurs de l'inflammation, dont IL-1 β , IL-6 et TNF- α . Il est vrai que parmi ces médiateurs seule l'IL-6 est détectée en tant que protéine, les autres le sont seulement à l'état d'ARNm (10).

V.4.3.4 - Le polysaccharide capsulaire Y4 (Y4CP)

Le polysaccharide capsulaire Y4 (Y4CP) est produit aussi par l'Aa. Il provoque, sur des cellules humaines de la lignée monocyttaire, l'augmentation d'ARNm de l'IL-1 β de manière temps et dose-dépendante, ainsi que de TNF- α . (83)

V.4.3.5 - Msp

Les spirochètes, tels que *Treponema maltophilum* (Tm) ou *Treponema lecithinolyicum* (Tl), ont des protéines de surface regroupées sous l'appellation de Major Surface proteins (Msp). Ces protéines sont capables de stimuler *in vitro* des cellules humaines monocytaires de type THP-1 et des cellules du ligament parodontal (PDL), ce qui induit, par le biais de l'InterCellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), la production de cytokines proinflammatoires telles que IL-6, IL-8 et IL-1 β , quoiqu'en faible quantité. L'activité endotoxine des Msp reste 6 000 fois inférieure à celle du LPS de *E. coli*. Le TPCK, inhibiteur de l'I κ B protéase, abolit complètement ce phénomène, ce qui démontre l'implication du NF- κ B. (105)

V.3.2.6 - Facteurs bactériens non précisés

La mise en présence de *Porphyromonas gingivalis* sur de l'épithélium oral gingival induit la

production, par les cellules épithéliales, de cytokines proinflammatoires, dont l'IL-1 β . La viabilité des bactéries n'est pas forcément nécessaire pour qu'elles induisent une réponse cytokinaire. Les facteurs modulant cette réponse appartiennent aux facteurs de virulence des bactéries : adhérence et invasion. Aucune précision quant aux modes d'action n'est donnée. (144)

V.4.4 - Facteurs génétiques

V.4.4.1 - Polymorphisme du gène de l'IL-1

Comme détaillé plus haut, la présence de l'allèle 2 dans le gène de l'IL-1 β , ou mieux encore la présence du génotype composite de Kornman, aurait tendance à favoriser une augmentation de la sécrétion de l'IL-1 β (134). Le fait lui-même est très discuté et le détail des mécanismes est inconnu. Si un allèle rare augmente la production d'IL-1, on peut émettre l'hypothèse qu'un autre allèle rare pourrait la diminuer.

V.4.4.2 - Mutation de NALP-3

Le gène NALP-3 code pour des protéines qui sont indispensables l'activation de la caspase-1 dans l'« IL-1 β inflammasome ». Une mutation de ce gène entraîne une augmentation de la sécrétion d'IL-1 β *in vitro*. Cette mutation pourrait être responsable d'un grand nombre de syndromes auto-inflammatoire chroniques, telle que l'arthrite juvénile systémique idiopathique précoce (SoJIA). (49)

De plus, des stress relativement mineurs comme une exposition au froid peuvent augmenter la sécrétion d'IL-1 β s'il y a un facteur prédisposant, comme cette mutation (49).

V.4.4.3 - Mutations de *Pyrin*

Des mutations du gène *Pyrin* chez les souris, similaires à celles observées chez des humains atteints de Familial Mediterranean Fever (FMF), ont pour conséquence une accélération de l'activité des caspases-1, donc une sécrétion accrue d'IL-1 β . (49)

V.4.4.4 - Régions régulatrices

L'ARNm de l'IL-1 β contient des régions riches en adénosine-uridine (AU) dans la région 3' non traduite. Cela permet des régulations post-transcriptionnelles de la même manière que pour de nombreuses autres cytokines et oncogènes (41).

Le fragment -2782 à -2729 du gène de l'IL-1 β contient, lui, des éléments de réponse à

l'AMPC et un site NF- κ B-like. Il existe aussi des sites pouvant répondre à l'Activating Protein-1 (AP-1) (46), ainsi qu'au facteur de transcription myéloïde spécifique Spi-1/PU.1 (157). Ce sont autant de moyens de régulation au niveau de la transcription (46). Il apparaîtrait que le facteur nucléaire de l'IL-6 (NFIL6), qui est aussi un facteur de transcription, a aussi un rôle de régulation de la transcription de l'IL-1B, de façon synergique avec le Spi-1/PU.1 (157).

La séquence promotrice proximale, située entre -131 et +14, contient les sites de liaison du facteur nucléaire NF β A. On retrouve ces mêmes sites sur la séquence promotrice du gène de l'IL-1ra (46).

Le gène de l'IL-1 α contient lui plusieurs sites de liaison pour l'AP-1 ainsi que pour le NF- κ B (157).

VI - LES RECEPTEURS

VI.1 - Le récepteur à l'IL-1 de type 1 (IL-1RI) (47)

VI.1.1 - Description et rôle

VI.1.1.1 - Description

Appelé aussi « CD122a », il a été cloné pour la première fois en 1988. L'étude cristallographique aux rayons X montre une forme de tonneau ouvert d'un côté seulement (17). C'est une glycoprotéine de 552 acides aminés (111) qui pèse 80 kDa, avec trois domaines extracellulaires de type immunoglobuline (Ig) (22), un segment transmembranaire unique et un domaine cytoplasmique (illustration 7). Ce dernier ne possède apparemment pas d'activité tyrosine-kinase, bien que la phosphorylation de la MAP kinase p38 prenne part à la transduction du signal (47)

Le domaine cytosolique de l'IL-1RI possède 45% d'acides aminés en commun avec le gène de la partie cytosolique du *Drosophila melanogaster* ou *Toll*, qui est une protéine membranaire agissant comme un récepteur, bien que son ligand ne soit pas connu. L'existence d'un ancêtre commun à ces deux gènes est supposée. On parle de la famille des « Toll-like receptor » (TLR) pour tous les récepteurs dont le gène descend de cet ancêtre commun. Ils partageraient des homologies non seulement de séquence, mais aussi de fonction. Le domaine conservé est le domaine cytoplasmique. Il est appelé « Toll/IL-1 Receptor-like » ou « TIR » (17).



Illustration 7 : Représentation de la structure moléculaire de l'IL-1RI d'après RANDOX®(54).

VI.1.1.2 - Rôle

Ce récepteur, lorsqu'il est membranaire, peut recevoir comme ligands IL-1 α , IL-1 β et IL-1ra. Lorsque le ligand est un agoniste (IL-1 α ou IL-1 β), sa liaison avec IL-1RI déclenche la transduction d'un signal qui, par une cascade d'événements intracellulaires, est transmis jusqu'au noyau. Lorsque le ligand est un antagoniste (IL-1ra), aucun signal n'est transmis.

VI.1.1.3 - Localisation

Il est présent en particulier sur les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les cellules épithéliales, les hépatocytes, les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules dendritiques de l'épiderme, et sur les lymphocytes T.

VI.1.1.4 - Quantification

Selon les cellules, le nombre de récepteurs par cellule varie de moins de 200 pour la plupart, jusqu'à 5000 dans les cas extrêmes. La transduction d'un signal est possible, expérimentalement, avec moins de 10 IL-1RI par cellule.

VI.1.1.5 - Régulation

De la régulation de la quantité d'IL-1RI présente à la surface de la cellule dépend sa sensibilité à la stimulation par l'IL-1 β . Cette régulation a lieu au niveau du gène, de la transcription et de la traduction. Comme pour l'IL-1 β , la cellule peut renfermer beaucoup d'ARNm de l'IL-1RI et pourtant une faible quantité de protéines finies.

In vitro, plusieurs molécules augmentent l'expression de l'IL-1RI à la surface des cellules. Il s'agit de l'ester de phorbol, de la prostaglandine E₂ (PGE₂), de la dexaméthasone, de l'epidermal growth factor (EGF), de l'IL-2 et de l'IL-4

Dans les cellules qui ont la capacité de synthétiser la PGE₂, l'IL-1 stimule l'expression de l'IL-1RI via la PGE₂. Par contre, si la synthèse de PGE₂ est inhibée, l'IL-1 a pour effet de diminuer l'expression de son propre récepteur.

VI.1.1.6 - Forme soluble

Il existe également une forme soluble (IL-1sRI) qui est capable de fixer, par ordre d'affinité décroissant, IL-1ra, puis IL-1α, puis IL-1β. Elle fixe l'IL-1 circulante et l'empêche de parvenir jusqu'aux récepteurs membranaires qui sont les seuls à pouvoir être à l'origine d'un signal efficace. IL-1sRI diffère de la forme membranaire car le clivage de la protéine accessoire est effectué à un endroit différent. Elle est retrouvée dans les fluides corporels à des concentrations de l'ordre de 10 à 20 pM. Il n'existe aucune étude publiée à ce jour concernant sa régulation et son éventuelle utilisation expérimentale.

VI.1.2 - Fonctionnement

VI.1.2.1 - IL-1RAcP

Le fonctionnement de IL-1RI, schématisé illustration 8, est lié à une protéine accessoire transmembranaire appelée IL-1RAcP. Elle est exprimée constitutivement par les cellules répondant à l'IL-1 (46). Son domaine extra-cellulaire est composé de trois fragments membres de la superfamille des immunoglobulines, comme IL-1RI et IL-1RII. Il existe, comme pour l'IL-1RI et l'IL-1RII, une forme soluble de IL-1RAcP, dont la fonction n'est pas connue.

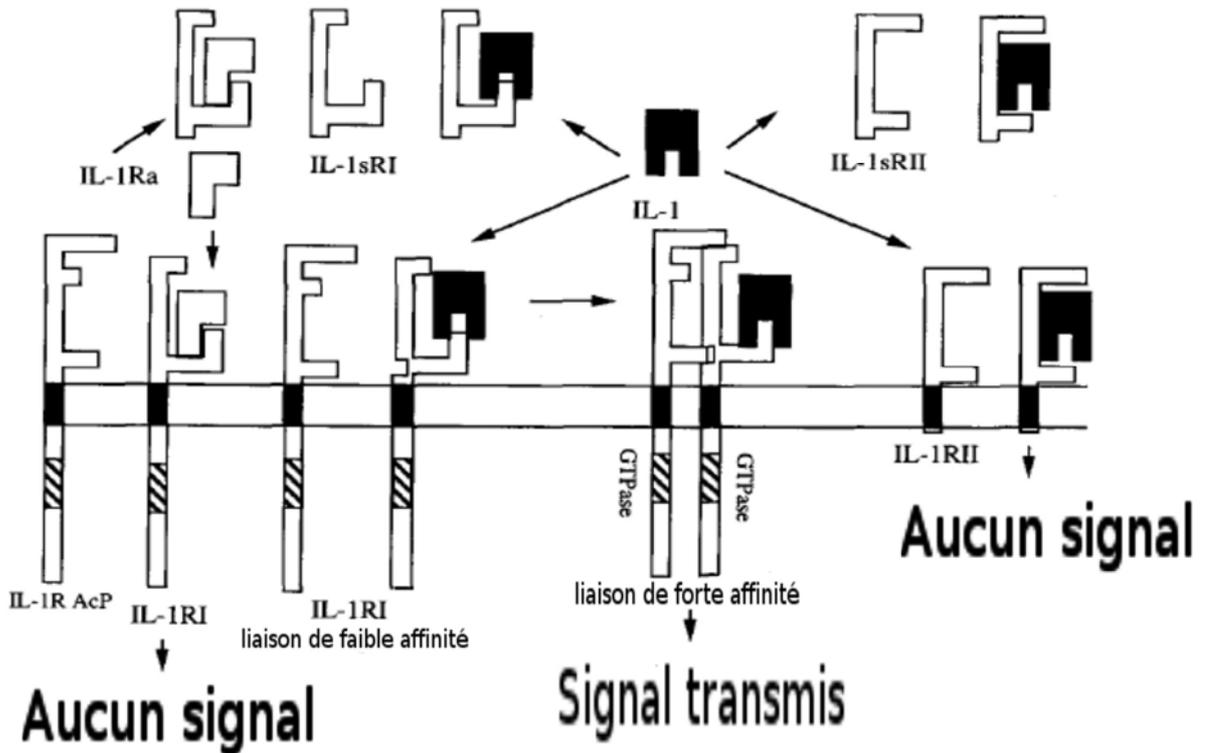


Illustration 8 : Modes de fonctionnement des récepteurs à l'IL-1, d'après Dinarello en 1997. Lorsque l'IL-1ra se lie avec l'IL-1RI, aucun signal n'est déclenché. L'IL-1 peut se fixer aux récepteurs solubles IL-1sRI et IL-1sRII sans qu'aucun signal ne soit déclenché. Lorsqu'elle se lie au récepteur membranaire IL-1RII, aucun signal n'est transmis. Lorsqu'elle se lie au récepteur membranaire IL-1RI, c'est par une liaison de faible affinité. L'IL-1RAcP se rapproche alors du complexe récepteur/ligand, et la liaison entre l'IL-1 et l'IL-1RI devient de forte affinité. A partir des domaines transmembranaires de l'IL-1RI et de l'IL-1RAcP se transmet le signal.

VI.1.2.2 - Formation du complexe IL-1 β /IL-1RI/IL-1RAcP

La liaison entre l'IL-1 β et l'IL-1RI est, dans un premier temps, de faible affinité. Elle a lieu sur deux sites, correspondant aux chaînes une et trois. Le premier site initie la liaison et déclenche un changement dans la rigidité de la troisième chaîne de l'IL-1RI, qui vient entrer en contact avec le second site de l'IL-1 β . L'IL-1 β , elle, ne se déforme pas. Cela entraîne une véritable dimérisation des séquences gp130, situées dans le domaine cytoplasmique de l'IL-1RI et de l'IL-1RAcP, impliquant probablement une protéine G (47). Il se forme alors un complexe IL-1 β /IL-1RI/IL-1RAcP, sans lequel il n'y a pas de transduction. La liaison entre le récepteur (IL-1RI) et son ligand (IL-1 β) devient, par changement de conformation du récepteur, de forte affinité.

VI.1.2.3 - Interaction avec IL-1ra

L'IL-1ra ne possède qu'un seul site de liaison avec son récepteur. Le troisième domaine de l'IL-1RI n'entre jamais en contact avec le ligand. Par conséquent, il ne se forme pas de complexe avec l'IL-1RAcP, la liaison reste de faible affinité, et la transduction du signal n'est jamais déclenchée.

VI.1.3 - Pathologie

Il a été montré que l'expression de l'IL-1RI est augmentée dans les sites actifs d'un désordre gynécologique : l'endométriose (104).

VI.2 - IL-1RII (47, 46)

VI.2.1 - Description

Appelé aussi CD121b, cette protéine de 386 acides aminés (111) pèse 60 kDa et possède trois domaines de type immunoglobuline (Ig) (22). Son domaine cytosolique est court et ne comporte chez l'homme que 29 acides aminés. Membranaire, l'IL-1RII peut recevoir comme ligands, par ordre d'affinité décroissant, l'IL-1 β , puis l'IL-1 α , et enfin l'IL-1ra. Ses affinités sont donc différentes de celles de l'IL-1RI. Notons en particulier que l'IL-1 β est plus affine pour l'IL-1RII que pour IL-1RI, et de manière plus durable.

VI.2.2 - Rôle

Même si le ligand est un agoniste, ce récepteur ne déclenche jamais de transduction. Récepteur non fonctionnel, il est considéré comme un « leurre » car il capte de l'IL-1 qui, étant fixée par une liaison de forte affinité, ne peut plus se lier à IL-1RI pour déclencher un signal (voir illustration 8). Cela est particulièrement vrai pour l'IL-1 β pour laquelle IL-1RII a une affinité particulièrement forte. Lorsque les deux types de récepteurs sont exprimés à la surface d'une cellule, il y a compétition entre les deux pour se lier à IL-1.

Selon Chou et coll. en 2000, le rôle de l'IL-1RII est sous-estimé. Ces auteurs affirment que la stimulation de l'IL-1RII est à l'origine de phosphorylations de protéines intra-cellulaires, l'une d'entre elle, protéine de 66 kDa, pourrait être l'IL-1RAcP.

VI.2.3 - Régulation

L'augmentation du nombre d'IL-1RII à la surface d'une cellule réduit l'impact d'une stimulation à l'IL-1 β . La régulation a lieu au niveau génique par des séquences promotrices. Un des facteurs de transcription le plus impliqué, dans les cellules de lignée hématopoïétique, est le « PU.1 ». De plus, en surface, la dexaméthasone et l'IL-4 augmentent le nombre d'IL-1RII présents.

VI.2.4 - Forme soluble

Un clivage protéolytique de IL-1RII à la surface de la cellule libère le domaine extramembranaire qui, soluble, prend le nom de IL-1sRII. Il est retrouvé dans la circulation sanguine et l'urine, ainsi que le liquide synovial inflammatoire et dans d'autres fluides pathologiques, dans une quantité proportionnelle à celle des IL-1RII membranaires, de l'ordre de 100 à 200 pM, soit environ dix fois plus que IL-1sRI et que IL-1 β . Son rôle n'a jamais été vraiment précisé. Il pourrait avoir un rôle de tampon pour l'IL-1 β , rôle qui pourrait, pour IL-1 α , être assuré par des auto-anticorps-anti-IL-1 α .

VII - TRANSDUCTION DU SIGNAL

VII.1 - Introduction

La transduction du signal de l'IL-1 est intéressante à étudier puisqu'il suffit qu'une dizaine de récepteurs par cellule soit occupés par leur ligand pour induire une forte réponse de la cellule à la stimulation (46). Une réponse biologique est observée dès que 2 à 3% des récepteurs sont occupés. Il s'agit donc d'un signal d'une puissance élevée, probablement auto-amplifié, c'est à dire que l'une des conséquences immédiates du signal est d'augmenter sa propre sensibilité. Cela peut se faire en augmentant le nombre de récepteurs, ou bien leur affinité pour le ligand.

VII.2 - Schéma général

L'essentiel du mécanisme de la transduction du signal est résumé dans le schéma ci-dessous.

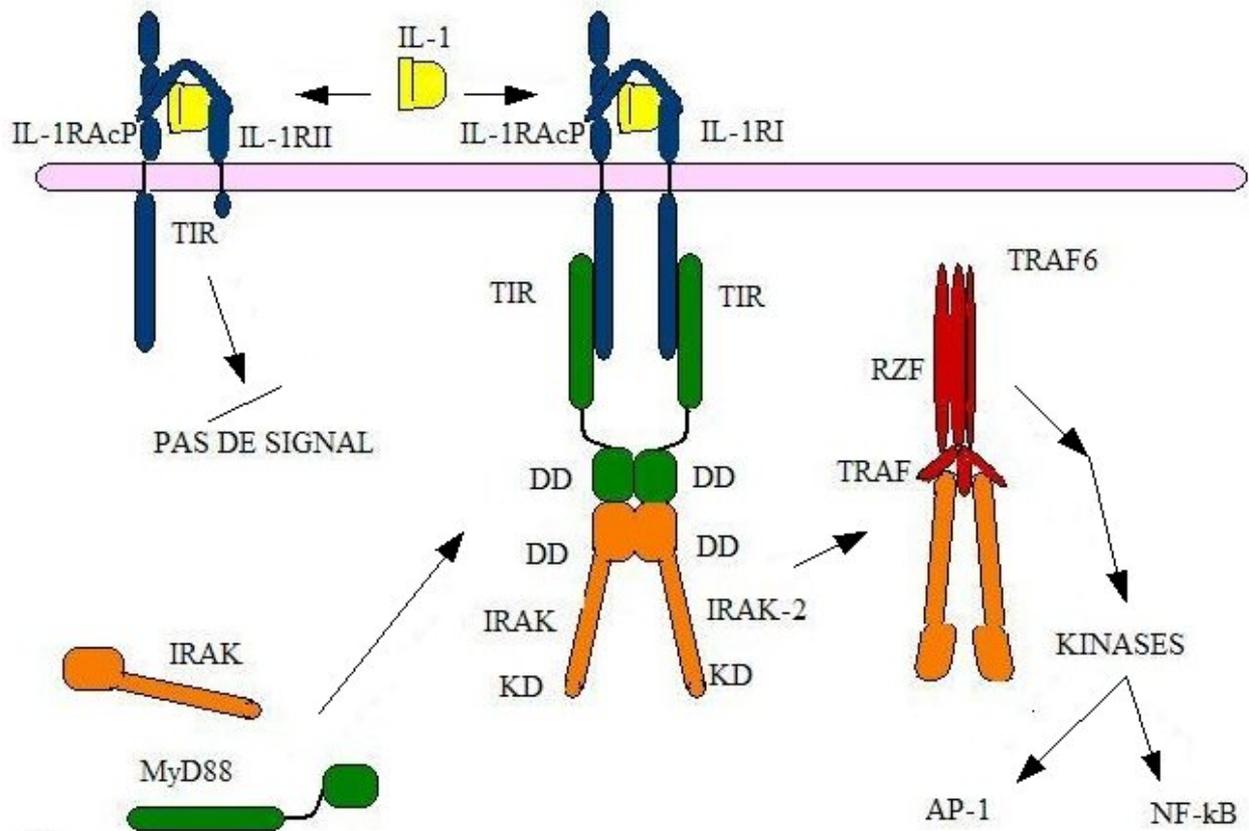


Illustration 9 : Schématisation de la transduction du signal de l'IL-1, d'après Boch et coll. en 2001. L'interleukine-1 (jaune) se lie au domaine extra-cellulaire IgG-like (violet) de chaque composant du récepteur, ce qui entraîne la formation d'un complexe stable avec IL-1RAcP. Par suite, les domaines cytoplasmiques TIR de chaque composant du récepteur changent de conformation et recrutent MyD88 (vert) par des interactions homophiliques. Des domaines particuliers (Death Domain, DD) recrutent, par homophilie, IRAK et IRAK2 (orange), qui sont rapidement phosphorylés et dégradés. Avant d'être dégradés, les molécules IRAK permettent l'oligomérisation de TRAF6 (rouge). L'oligomérisation de TRAF6 permet son association avec différents molécules effectrices (cascade de phosphorylations), ce qui aboutit finalement à l'activation de facteurs de transcription tels que NF- κ B et AP-1. L'IL-1RII fixe IL-1 mais, étant dépourvu de domaine cytoplasmique TIR, il agit comme un récepteur leurre. Sigles : IL-1RI (IL-1 type I Receptor), IL-1RII (IL-1 type II Receptor), IL-1RAcP (IL-1 Receptor Accessory Protein), TIR (Toll/IL-1 Receptor domain), DD (Death Domain), KD (Kinase Domain), RZF (Ring-Zinc Finger domain), TRAF (TRAF domain).

VII.3 - Acteurs de la transduction (17)

VII.3.1 - Le complexe IL-1 β /IL-1RI/IL-1RAcP

L'IL-1 β , se liant au IL-1RI, est à l'origine de la dimérisation de celui-ci avec l'IL-1RAcP, ce qui forme un complexe stable (voir ci-dessus). L'existence de ce complexe est nécessaire et est à l'origine de l'induction de la transduction du signal.

D'après Dinarello (1996), l'IL-1RI et l'IL-1RAcP disposeraient de domaines GTPase qui leur sont propres. Cela les rendrait capables d'activer directement la MAP kinase p38, et de court-circuiter ainsi la chaîne de transduction détaillée ci-après.

VII.3.2 - MyD88

Le facteur de différenciation myéloïde 88 (Myeloid Differentiation factor 88, MyD88) est ainsi nommé car il fut d'abord décrit comme responsable de la différenciation primaire de la lignée myéloïde. Il est caractérisé par un « Death Domain » (DD) N-terminal, une séquence intermédiaire, et un domaine cytoplasmique *Toll*/IL-1 Receptor (TIR).

Son rôle est de servir d'intermédiaire pour lier le récepteur à l'IL-1 à d'autres molécules nécessaires à la transmission du signal. Le domaine TIR interagit de manière homophile d'une part avec les domaines TIR du complexe IL-1 β /IL-1RI/IL-1RAcP, d'autre part avec les « death domains » des IL-1 Receptor associated Kinase (IRAK). MyD88 étant lié à IRAK, le domaine kinase de cette dernière n'est pas fonctionnel, ce qui prévient sa phosphorylation et son éventuelle dégradation. La liaison MyD88/IRAK est probablement de courte durée et régulée par des phosphorylations.

VII.3.3 - IRAK

L'Interleukin-1 Receptor Associated Kinase (IRAK) est, comme son nom l'indique, une protéine kinase associée à l'IL-1RI. Son gène est situé sur le chromosome X. Elle présente une séquence N-terminale « Death Domain » (DD) pouvant interagir avec d'autres protéines (notamment MyD88), et, à l'autre extrémité C-terminale, un domaine kinase.

Sa phosphorylation, dont on ne connaît pas la protéine responsable, est vite suivie non pas de son activation mais de sa dégradation par le protéasome. Ainsi, la phosphorylation de l'IRAK a un effet inhibiteur sur la transmission du signal de l'IL-1.

Des souris déficientes en IRAK présentent quand même une activation des facteurs de transcription NF- κ B, ainsi que de la JNK et de la kinase p38 par l'IL-1. Il se pourrait qu'une autre protéine, l'IRAK-2, compense l'absence d'IRAK dans la chaîne de transduction. L'IRAK est plus souvent retrouvée liée à l'IL-1RI, et l'IRAK-2 à IL-1RAcP, néanmoins leur fonctionnement serait identique, c'est à dire que la liaison serait brève et que l'IRAK-2, comme l'IRAK, serait vite dégradée.

Le rôle des IRAK est de se lier avec l'extrémité C-terminale de TRAF6.

VII.3.4 - TRAF6

Le Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor Associated Factor 6, ou TRAF6, fut originellement décrit comme un facteur inducteur de l'IL-1. Son extrémité N-terminale est constituée de « Ring-Type Finger » (RZF), son extrémité C-terminale est une région TRAF.

Son rôle est de déclencher une cascade complexe de phosphorylations, qui aboutit à la régulation de certains gènes.

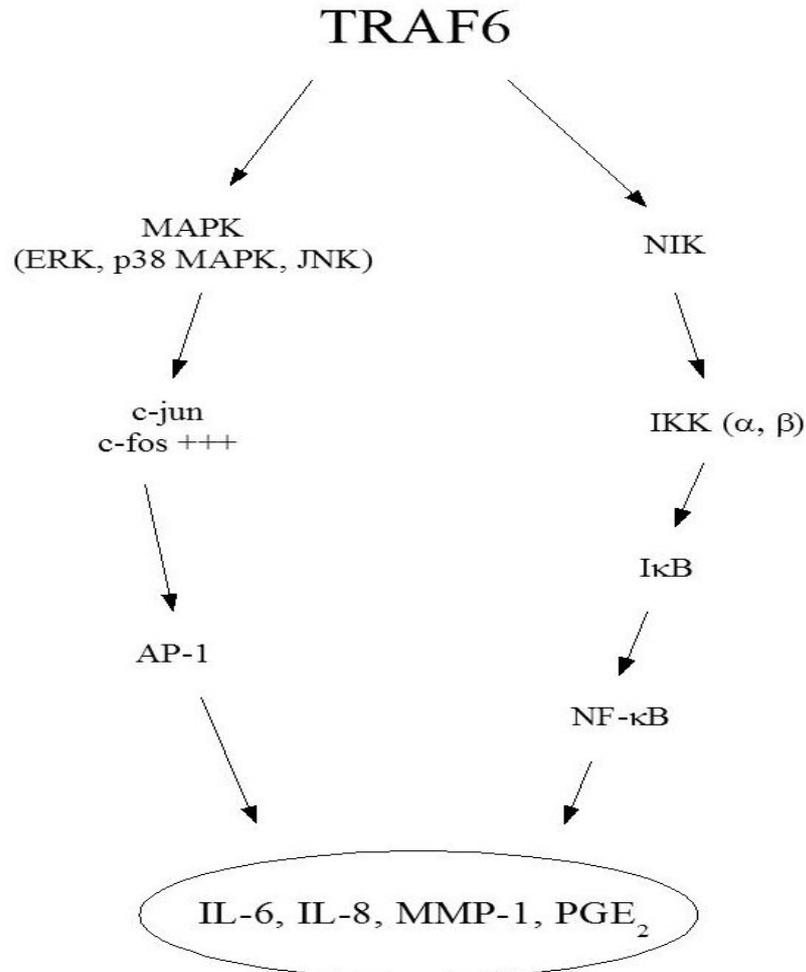


Illustration 10 : Schéma des deux voies la transduction du signal de l'IL-1, selon Kida et coll. (90). Les MAP kinases agissent via l'AP-1 (Activator Protein 1), tandis que la deuxième voie implique la NIK (NF-κB Inducting Kinase) et, en bout de chaîne, le NF-κB

VII.4 - Conclusion (17)

TRAF6, activé par le complexe IL-1 β /IL-1RI/IL-1RAcP par l'intermédiaire de MyD88 et des IRAK, est au sommet d'une cascade d'interactions et de (dé)phosphorylations dont le résultat est d'une part l'amplification du signal, d'autre part la modification (activation, répression) de facteurs de transcription, comme AP-1 et NF- κ B. Ceux-ci sont transloqués jusqu'au noyau où ils activent l'expression de certains gènes cibles, ce qui a des conséquences directes sur l'activité cellulaire. Ainsi, *c-jun*, fortement activé par IL-1 et JNK, a-t-il une activité régulatrice sur des gènes codant pour des collagénases et pour des inhibiteurs tissulaires de MMP (Matrix MetalloProteinases).

VIII - SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Les caractéristiques de l'IL-1 α , de l'IL-1 β , de l'IL-1ra et de leurs récepteurs sont rassemblés dans le tableau 6.

<i>Molécule</i>	<i>IL-1α</i>	<i>IL-1β</i>	<i>IL-1ra</i>	<i>IL-1RI</i>	<i>IL-1RII</i>
<i>Poids moléculaire</i>	17 kDa	17 kDa	22 kDa	80 kDa	68 kDa
<i>Nombre d'acides aminés (de la forme mature)</i>	271	269	152	552	386
<i>Nom du gène</i>	IL-1A	IL-1B	IL-1RN	IL-1RI	IL-1RII
<i>Localisation du gène</i>	2q13/14			2q14	2q12
<i>Subdivisions et isoformes</i>	Pro-IL-1 α	Pro-IL-1 β	IcIL-1ra	IL-1RI membr.	IL-1RII membr.
	IL-1 α mature	IL-1 β mature	SIL-1raII		
<i>Propriété principale</i>	Agoniste	Agoniste	Antagoniste	Transduction	Absence de transduction

Tableau 6 : Synthèse des caractéristiques des molécules membres de la famille de l'interleukine-1.

L'interleukine-1 est au coeur de nombreux processus pathologiques. La compréhension des modalités de sa synthèse, de son stockage, de sa sécrétion et de sa régulation met en évidence des molécules qui ont un rôle clef, et sur lesquelles il pourrait être intéressant d'agir afin d'obtenir certains effets à visée thérapeutique (83, 46). Cependant, ces processus pathologiques sont complexes et le traitement local d'une affection peut avoir des conséquences systémiques.

Il a été proposé d'utiliser l'IL-1ra en compétition avec l'IL-1 β , ou bien l'IL-1RII en compétition avec l'IL-1RI (46). De plus, *in vitro* il est possible d'inhiber chacune des protéines impliquées dans les chaînes de synthèse, de sécrétion, de transduction de l'IL-1, mais cela est le plus souvent impossible à reproduire *in vivo*.

Selon Iwata et coll. en 2005, la voie de la JNK stimulée par la toxine Y4 Capsular Polysaccharide (Y4CP) de l'*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) pourrait être une cible privilégiée d'une future stratégie thérapeutique car elle joue un rôle fondamental dans la régulation de l'ARNm de l'IL-1 β .

Toutes ces connaissances fondamentales concernant cette cytokine majeure peuvent être appliquées à un grand nombre de processus inflammatoires, au premier rang desquels prennent place les maladies parodontales. En tant que maladies inflammatoires, elles sont particulièrement concernées par l'interleukine-1. L'objectif des chercheurs et des cliniciens est de mettre en pratique les avancées de la recherche fondamentale, afin de parvenir à comprendre, diagnostiquer, traiter et prévenir à tous les niveaux, pour mieux prendre en charge les patients.

DEUXIEME PARTIE :
ROLES DE L'IL-1 DANS LES
PARODONTITES

I - RAPPELS ET DEFINITIONS

I.1 - Le parodonte (11, 26, 166)

I.1.1 - Description anatomique et histologique

Le parodonte est défini comme l'ensemble des structures tissulaires qui entourent la dent (l'odonte) et lui servent de soutien. Il est constitué de quatre éléments :

I.1.1.1 - La gencive

On décrit la gencive libre ou marginale, le sillon marginal, la gencive attachée, et la papille gingivale. Le tissu gingival présente une composante épithéliale, kératinisée ou non selon sa localisation, dans laquelle on retrouve, même à l'état sain, des cellules inflammatoires (polymorphonucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules de Langerhans), et une composante conjonctive ou chorion, dans laquelle sont présents des fibroblastes mais aussi des cellules immunitaires (polymorphonucléaires neutrophiles, monocytes, mastocytes, macrophages, lymphocytes, plasmocytes). L'insertion des fibres gingivales dans le ciment constitue l'attache conjonctive.

I.1.1.2 - L'os alvéolaire ou procès alvéolaire

Les procès alvéolaires sont constitués d'une corticale externe, d'une corticale interne, d'os spongieux médian, et de la paroi alvéolaire, fasciculée, appelée aussi lame cribiforme ou *lamina dura*, sur laquelle s'ancrent les fibres de Sharpey qui constituent l'attache ligamentaire de l'odonte. La partie coronaire de l'alvéole est appelée crête alvéolaire et se situe à une distance comprise entre 2 et 3 mm apicalement à la jonction amélo-cémentaire, ce qui correspond à l'attache épithélioconjonctive.

I.1.1.3 - Le ligament alvéolo-dentaire ou parodontal

Appelé aussi desmodonte, ses fibres de collagène attachent la dent à la paroi alvéolaire. Il contient un grand nombre de fibroblastes, et est richement innervé et vascularisé.

I.1.1.4 - Le ciment

Ce tissu calcifié, cellulaire ou acellulaire suivant sa localisation, non vascularisé, recouvre la

racine dentaire en une couche mince dans laquelle s'ancre l'autre extrémité des fibres de Sharpey.

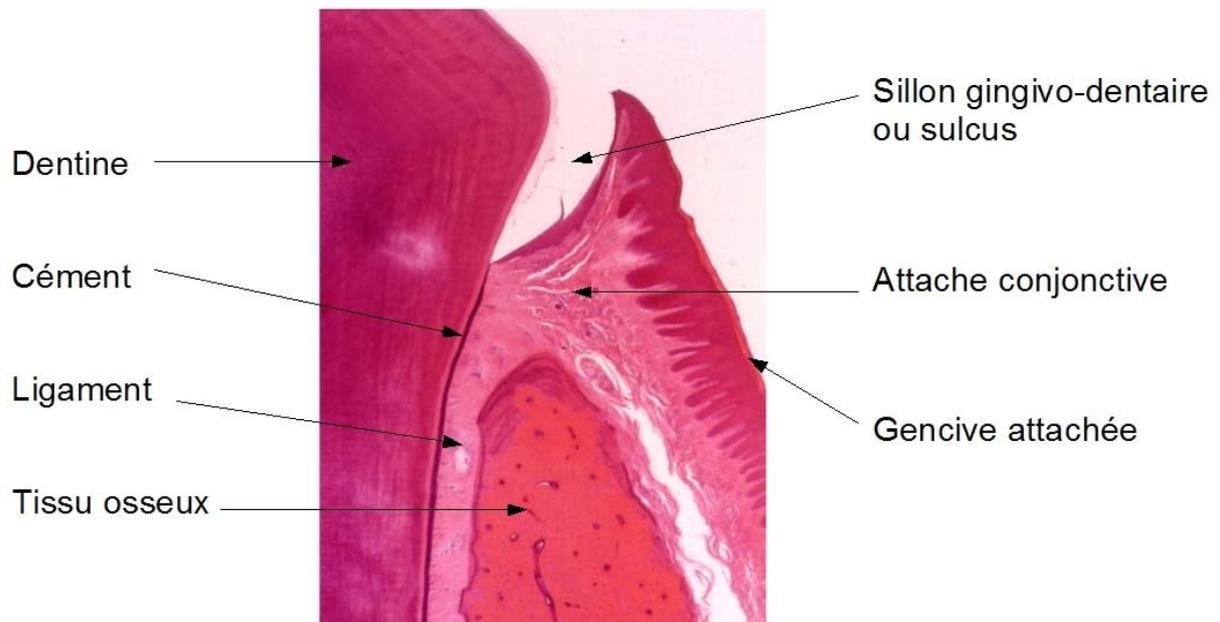


Illustration 11 : Coupe histologique d'une dent et de son parodonte dans la région de la jonction gingivo-dentaire. (Document : Dr A. Soueidan)

1.1.2 - Physiologie

Le parodonte maintient les dents solidement et durablement attachées aux maxillaires et les met en relation avec le reste de l'organisme (Charon et coll., 2003). Chacun de ses composants a sa propre importance.

1.1.2.1 - La gencive

La muqueuse gingivale protège le parodonte profond. La gencive kératinisée résiste aux stimulations mécaniques, mais aussi thermiques, chimiques et infectieuses. La jonction gingivodentaire est assurée par un épithélium de jonction dont le *turn over* est extrêmement rapide. Il est perméable aux leucocytes et au fluide gingival. L'infiltrat inflammatoire dont la gencive est en permanence le siège atteste des sollicitations continues auxquelles sont soumis les tissus parodontaux (bactéries, virus, stimulations mécaniques)

1.1.2.2 - L'os alvéolaire

L'os alvéolaire assure la rigidité et la solidité, et obéit aux lois de la physiologie osseuse. On

y trouve des lacunes de Howship, signes d'activité de résorption/apposition. Il fixe les fibres ligamentaires qui lient la dent, par l'intermédiaire du ciment, à son alvéole, et assure un soutien pour le tissu gingival. Son existence est liée à celle de la dent.

I.1.2.3 - Le ciment

Le ciment a une composition proche de celle du tissu osseux. Par l'intermédiaire des fibres de Sharpey, il assure l'ancrage de la dent et du chorion gingival.

I.1.2.4 - Le ligament alvéolo-dentaire ou parodontal

Les nombreux plexus fibreux qui forment le ligament alvéolo-dentaire assurent une attache solide et souple de la dent dans son alvéole. Le ligament joue aussi un rôle d'amortisseur des forces occlusales, notamment grâce au contenu hydraulique de l'espace desmodontal, et il distribue vers le tissu osseux les forces générées par la mastication, l'élocution, les parafunctions, les forces orthodontiques *etc.* Les nombreuses cellules présentes en son sein participent aux remaniements osseux et cémentaire. La présence du ligament prévient la migration de l'épithélium gingival le long de la racine ainsi que l'ankylose ou la résorption de l'organe dentaire, et participe à la cicatrisation des tissus parodontaux. Enfin les fibres nerveuses et les nombreux capteurs sensoriels dont il est pourvu jouent un rôle capital dans la proprioception.

I.1.2.5 - Le fluide gingival

Le fluide gingival est défini comme le liquide qui suinte en permanence du sillon gingivo-dentaire ou sulcus. Sa quantité est corrélée à l'inflammation gingivale. On observe dans ce fluide des cellules et des protéines. Il participe à la défense antibactérienne (mécanique et immunologique) du parodonte.

I.2 - Les parodontites

I.2.1 - Histopathologie (11, 26, 166)

Même dans un état parodontal considéré comme sain, un infiltrat inflammatoire modéré est présent dans la partie subépithéliale du chorion gingival. Il est constitué notamment de leucocytes. Quelques bactéries libres, non organisées, sont détectables à l'entrée du sulcus.

L'accumulation dans le sulcus de plaque dentaire ou biofilm, constitué essentiellement de bactéries, déclenche en deux à quatre jours une réponse inflammatoire qui se manifeste par la dilatation des vaisseaux sanguins, suivie d'une diapédèse de polymorphonucléaires neutrophiles, de

monocytes et de quelques lymphocytes. Des protéines sériques sont exsudées, de la fibrine se dépose dans le tissu conjonctif. C'est la **lésion initiale**, visible seulement au niveau microscopique.

Si le contrôle de plaque ne s'améliore pas, le stade de la **lésion précoce** est atteint en quatre à sept jours. L'envahissement bactérien sous-gingival est alors la cause de l'amplification des signes de l'inflammation (qui sont l'oedème, l'érythème, l'hyperthermie et la douleur) et de la multiplication des cellules inflammatoires (polymorphonucléaires neutrophiles, macrophages, monocytes, lymphocytes B et T) qui représentent alors plus de 50% de la population cellulaire.

L'apparition éventuelle d'une poche gingivale par prolifération et décollement de l'épithélium, l'ulcération et le saignement du tissu conjonctif gorgé de capillaires néoformés sont caractéristiques de la **lésion établie**, après deux semaines de contrôle de plaque déficient ou d'inefficacité des mécanismes de défense. Chronique, elle peut durer des années, en passant par des phases plus ou moins aiguës. Les tissus (collagène, substance fondamentale) sont soumis à une destruction et sont infiltrés par des cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, plasmocytes).

En l'absence d'élimination de l'agent agresseur, la réaction inflammatoire se perpétue et commence la destruction des fibres supracrestales ainsi que de la crête de l'os alvéolaire. La lésion est dite **avancée** et la parodontite proprement-dite débute. Les raisons du passage de la lésion établie à la lésion avancée ne sont pas précisément connues. L'épithélium prolifère en direction apicale : la poche parodontale prend forme. Les altérations du tissu conjonctif s'observent dans sa partie la plus apicale, la lésion s'étend dans l'os et dans le ligament qui reculent devant le front inflammatoire.

1.2.2 - Sémiologie clinique (11, 26, 166)

L'inflammation du parodonte superficiel est appelée **gingivite**. Sa survenue est systématique en cas de contrôle de plaque déficient; elle est spontanément réversible en cas de suppression du biofilm bactérien. Histopathologiquement, elle correspond à la lésion précoce puis à la lésion établie (gingivite chronique). Ses symptômes sont le saignement, spontané ou au sondage, et une augmentation de volume sécrété du fluide gingival, avec parfois même une suppuration. La gencive est douloureuse, rouge, molle, lisse et oedématiée, ou au contraire bleutée et fibreuse (gingivite chronique).

L'atteinte du parodonte profond est la **parodontite** à proprement parler. Conséquence et suite *a priori* logique de la gingivite, elle n'est pourtant pas systématique. L'inflammation et la destruction des tissus (collagène et tissu osseux, mais jamais la racine, protégée par le cément) sont responsables d'une perte de l'attache (épithéliale, conjonctive) de l'organe dentaire, décelable par le sondage parodontal. Le cément est infiltré de composés organiques et inorganiques d'origine

bactérienne et/ou salivaire. Un front inflammatoire est constitué par les bactéries, et il progresse en direction apicale en stimulant la résorption osseuse. A ce stade, les dégâts tissulaires ne sont pas tous réversibles même avec un traitement; la restauration *ad integrum* de l'os et du ligament n'est possible que par des techniques de régénération. La parodontite a pour conséquences la diminution du niveau osseux, des récessions gingivales (et donc des sensibilités dentinaires), le saignement sulculaire spontané ou au sondage, des suppurations, l'halitose, des mobilités dentaires ou des migrations, et dans les cas extrêmes la perte d'une ou plusieurs dents.

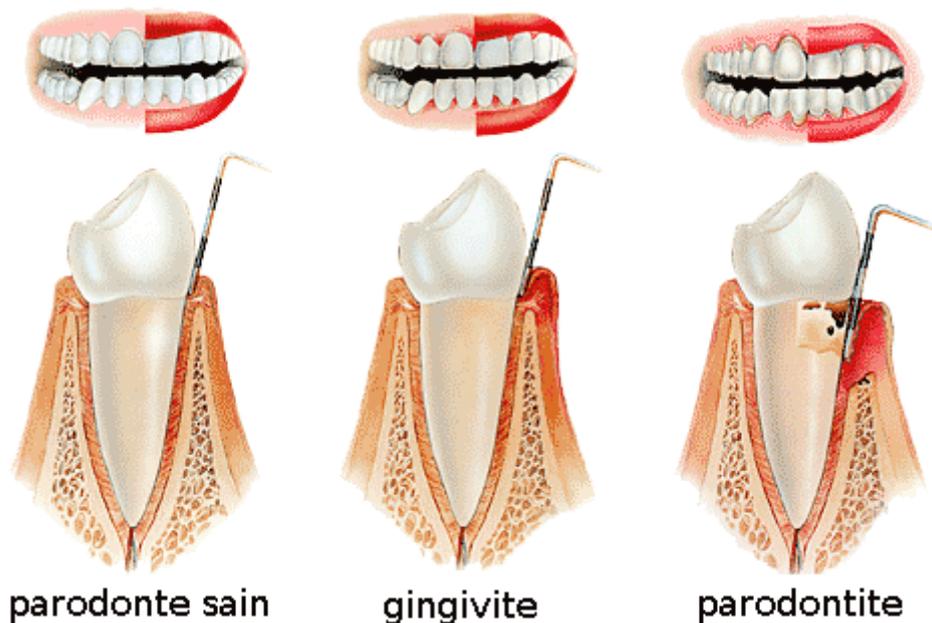


Illustration 12 : Illustration de l'aspect clinique du parodonte sain, de la gingivite et de la parodontite, d'après Hospital Lane Dental Practice (72).

1.2.3 - Classification des parodontites

Il n'y a pas une mais des parodontites. Chacune d'elle concerne une certaine catégorie de patients et répond à une symptomatologie spécifique, à des étiologies parfois différentes les unes des autres et à un traitement approprié. La classification d'Armitage qui date de 1999 (6, 7), ici succinctement résumée, fait aujourd'hui référence. On distingue les catégories suivantes, citées par Wolf et coll. en 2005 :

- les gingivopathies
 - gingivopathies liées à la plaque ou autres étiologies,
- les parodontites chroniques
 - localisée ou généralisée,

- les parodontites agressives
 - localisée ou généralisée,
- les parodontites en tant que manifestation d'un désordre systémique,
- les maladies parodontales nécrosantes aiguës,
- les autres types de pathologies.

1.2.4 - Epidémiologie

Moins connue du grand public que la maladie carieuse, la maladie parodontale est pourtant extrêmement répandue. Les études épidémiologiques sont difficilement comparables les unes avec les autres car leur conception ainsi que les indices utilisés sont très variables d'une étude à l'autre, et la classification des parodontites et de leur sévérité évolue régulièrement. Les résultats de telles études sont donc hétérogènes (166). Elles montrent néanmoins une prévalence de 44 à 92% pour la gingivite, et une prévalence allant de 15 à 50% chez les adultes pour la parodontite modérée (11, 58). Selon d'autres auteurs (26), la parodontite chronique (de l'adulte), peu invalidante, touche environ 80% de la population. Les parodontites sévères touchent elles 1 à 8% de la population adulte active, 2 à 5% pour les formes très agressives (166), ce qui suggère l'existence de patients à risque.

La prévalence de la maladie parodontale, en particulier dans les pays industrialisés, dont la population âgée est croissante, est donc importante. Selon une étude suédoise récente (1), la moitié d'une population d'adolescents souffre de gingivite et moins de 1% de parodontite, mais d'après une autre étude récente (69), près de la moitié d'une population âgée de plus de 80 ans est atteinte de maladie parodontale sévère. C'est la pathologie osseuse la plus fréquente chez l'humain (58) et elle est responsable d'un grand nombre d'édentements.

I.3 - L'inflammation

1.3.1 - Immunologie (22)

La réaction inflammatoire est définie d'un point de vue immunologique comme « un mécanisme défensif non spécifique important qui, par une concertation de composants cellulaires et solubles, facilite une concentration des forces défensives en réponse aux événements ». Elle se déroule de la façon suivante : « Initialement, le relargage de médiateurs dilate les vaisseaux sanguins et augmente la perméabilité des parois capillaires. Ensuite, les granulocytes envahissent le foyer avant que les macrophages prennent le relais. Les granulocytes représentent le premier front

défensif qui élimine une grande partie des agents intrus. Les agents pathogènes restants et les résidus de cette première réaction sont finalement phagocytés par les macrophages. ». La réaction inflammatoire prépare le terrain pour la réaction immunitaire spécifique. Elle possède un potentiel de destruction tissulaire, qui est normalement suivi d'une réparation.

1.3.2 - Sémiologie

Les conséquences cliniques de la dilatation des vaisseaux sanguins liée à l'inflammation d'un tissu sont les « quatre points cardinaux de l'inflammation » qui sont connus depuis l'antiquité (160) : « *calor, dolor, rubor, tumor* », c'est à dire la chaleur, la douleur, la rougeur (ou « énanthème » pour la muqueuse buccale) et l'oedème.

La gencive inflammée est oedématiée (l'oedème peut être à l'origine de la présence de pseudopoches) et prend une teinte rougeâtre au lieu de sa couleur saine qui est le rose. La douleur est souvent présente, notamment au brossage. La hausse de la température dans les sites inflammatoires du milieu buccal est délicate à mesurer; le système PerioTemp[®] permet de détecter toute hausse de la température sous-gingivale moyenne qui est de 35,5°C (166).

Les symptômes les plus révélateurs de l'activité de l'inflammation parodontale sont l'exsudation, le saignement et la suppuration. La diminution de l'inflammation entraîne un affermissement du parodonte, une rétraction ou une récession des tissus gingivaux et, de ce fait, une réduction plus ou moins prononcée des poches. (166)

II - ROLES DE L'IL-1

II.1 - Importance de l'IL-1 dans la défense de l'hôte

L'IL-1 est un médiateur produit physiologiquement en réponse à une agression de quelque nature que ce soit. Elle est sécrétée notamment par les fibroblastes (156). L'inflammation qu'elle déclenche et entretient permet à l'organisme de se défendre. Ainsi, la vasodilatation et le chimiotactisme permettent l'arrivée sur le site de cellules de défense. La réaction immunitaire peut ainsi avoir lieu.

Parmi les cytokines ayant un rôle majeur dans l'initiation et la régulation de la réponse immunitaire, on trouve le TNF- α , l'IL-10 et surtout l'IL-1 (157). Produite lors de la réponse non spécifique, cette dernière stimule l'activité de la réponse adaptative. Dans un grand nombre d'études, des souris déficientes en IL-1 (ou dont on a délété le récepteur à l'IL-1) présentent des réponses

inflammatoires affaiblies et sont plus susceptibles à plusieurs types d'infections (58). Il en est ainsi selon Graves et coll. en 2003 : les plaies orales de souris déficientes en récepteur à l'IL-1 cicatrisent moins vite car la protection antibactérienne n'est pas aussi efficace que chez les souris dont le récepteur à l'IL-1 est fonctionnel. L'administration d'antibiotiques permet de compenser cela et de rétablir l'équilibre.

Dans une étude citée précédemment (28), des souris déficientes en récepteurs pour l'IL-1 (IL-1RI) et pour le TNF (TNFRp55 et TNFRp75) sont plus atteintes par une attaque bactérienne anaérobie mixte. Le recrutement de cellules inflammatoires n'est pas altéré, mais l'activité de ces cellules est fortement diminuée.

Les mêmes auteurs, dans une autre étude (57), ont comparé l'importance relative de l'IL-1 et du TNF en délétant l'IL-1RI et/ou les récepteurs au TNF, et en exposant la pulpe dentaire des souris à une infection polymicrobienne anaérobie. Ils confirment les résultats de leur étude précédente, et ajoutent que les souris déficientes en IL-1RI présentent une morbidité et une mortalité significativement supérieures aux souris déficientes seulement en récepteurs au TNF. Ils en concluent que l'IL-1 a un rôle plus important que le TNF pour la protection antibactérienne.

II.2 - Stimuli bactériens

Le biofilm bactérien, qui est l'initiateur de la maladie parodontale, est une grande source d'antigènes détectés par l'organisme. Parmi les facteurs de virulence de ces bactéries figurent les toxines, antigènes par excellence. L'introduction de tout antigène dans l'organisme est suivi d'une réponse cytokinaire (157). Le lipopolysaccharide, composant membranaire de nombreuses bactéries parodontopathogènes, est un antigène particulièrement puissant et est souvent le point de départ pour la sécrétion de grandes quantités d'IL-1, dont la production s'autoamplifiera par la suite. *In vitro*, 1 ng de LPS par mL conduit au relargage de 100 ng d'IL-1 pour 10^6 monocytes par 24h (128). *Porphyromonas gingivalis*, bactérie fortement parodontopathogène, fabrique un LPS qui stimule fortement (*in vitro*), à une concentration optimale de 5 mg/L, la sécrétion en IL-1 des cellules mononucléées du sang périphérique ainsi que les cellules gingivales humaines (29).

Actinobacillus actinomycetemcomitans, autre bactérie hautement parodontopathogène, stimule la sécrétion d'IL-1 par son LPS mais aussi, dans une moindre mesure, par une autre toxine : la Cdt (Cytolethal distending toxin), sur des cellules sanguines monocytaires (10).

II.3 - Défense antibactérienne

Graves et coll. ont étudié en 2003 le rôle de l'IL-1 dans la cicatrisation tissulaire. Ils ont

constaté que des souris déficientes en IL-1RI ont un retard de cicatrisation par rapport aux souris sauvages, et que l'administration d'antibiotiques permet de restaurer une cicatrisation physiologique. De plus, sur une lésion cutanée, moins favorable à la prolifération bactérienne, la cicatrisation est plus rapide. Ils en déduisent que la cicatrisation est retardée par la présence de bactéries, et que l'inflammation liée à l'IL-1 a un rôle protecteur contre ces mêmes bactéries.

Dans une autre étude, un modèle de pulpe dentaire de souris témoins et d'autres souris déficientes à la fois en récepteurs à l'IL-1 (IL-1RI) et en récepteurs au TNF (TNFRp55 et TNFRp75) a été exposée par Chen et coll. en 1999 à six espèces de bactéries anaérobies différentes. La nécrose des tissus a été plus rapide chez les souris déficientes; l'ostéoclastogenèse a augmenté plus rapidement, et les ostéoclastes produits ont été plus actifs. Chez ces mêmes souris, l'invasion bactérienne a été beaucoup plus importante bien que le recrutement de cellules inflammatoires a été identique. Cependant, ces cellules (polymorphonucléaires, phagocytes mononucléés) ont été beaucoup moins actives car elles n'ont pas pu s'opposer à la nécrose des tissus. D'autres études confirment qu'en cas d'inefficacité de l'IL-1, la réponse inflammatoire est atténuée (revue 58). Chen et coll. en tirent deux conclusions.

1°) La première est que l'IL-1 et le TNF, avec des récepteurs fonctionnels, sont indispensables aux réactions de défense tissulaires contre une infection anaérobie mixte. L'IL-1 a donc bien un rôle protecteur de l'hôte contre les bactéries.

2°) La deuxième est qu'il y a d'autres voies que celle de l'IL-1 qui mènent à la destruction des tissus et à la résorption osseuse.

II.4 - Actions sur les cellules immunitaires

II.4.1 - Adhérence, recrutement, activation

L'IL-1 provoque le déploiement de protéines d'adhérence cellulaire telle que ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales (58), ce qui a pour effet d'attirer des cellules immunitaires (polymorphonucléaires neutrophiles, monocytes) et de les recruter (60, 128). Une production locale d'IL-1 est associée à l'hyperréactivité des polymorphonucléaires neutrophiles parodontaux de patients atteints de parodontite à progression rapide (108).

II.4.2 - Stimulations de sécrétions

Sous l'effet de l'IL-1, les macrophages augmentent leurs propres synthèse et sécrétion d'IL-1 (feed back positif), mais aussi de PGE₂, médiateur de l'inflammation (128). Des chémokines sont

aussi libérées, contribuant à recruter les leucocytes (58). La synthèse de l'immunoglobuline G2 (IgG2), qui joue un rôle critique dans la réponse immunitaire à certains antigènes de bactéries parodontales, est régulée par l'IL-1 (157).

II.5 - Induction de la calprotectine par l'IL-1

La calprotectine est considérée comme une molécule immunogénique car, en plus de sa capacité à capter le zinc nécessaire aux bactéries (120) et de les empêcher d'adhérer aux cellules épithéliales, elle participe au chimiotactisme des neutrophiles. Elle a aussi un rôle de stimulation de la production des cytokines au cours de la maturation des monocytes (91). Sa présence a été montrée dans le tissu parodontal malade (140). Exprimée de façon constitutive par certaines cellules comme les kératinocytes (140), il a été montré que son expression est stimulée *in vitro* par l'IL-1 β (120, 91).

II.6 - Relations avec les autres cytokines

On parle d'un véritable réseau de cytokines (57, 157), dont IL-1 est un des composants majeurs. Elle est en effet essentielle à la physiologie de l'organisme, et joue un rôle majeur dans la pathologie du parodonte. Le schéma ci-dessous (illustration 13) synthétise et résume les relations de l'IL-1 avec les autres cytokines et médiateurs immunitaires ou inflammatoires.

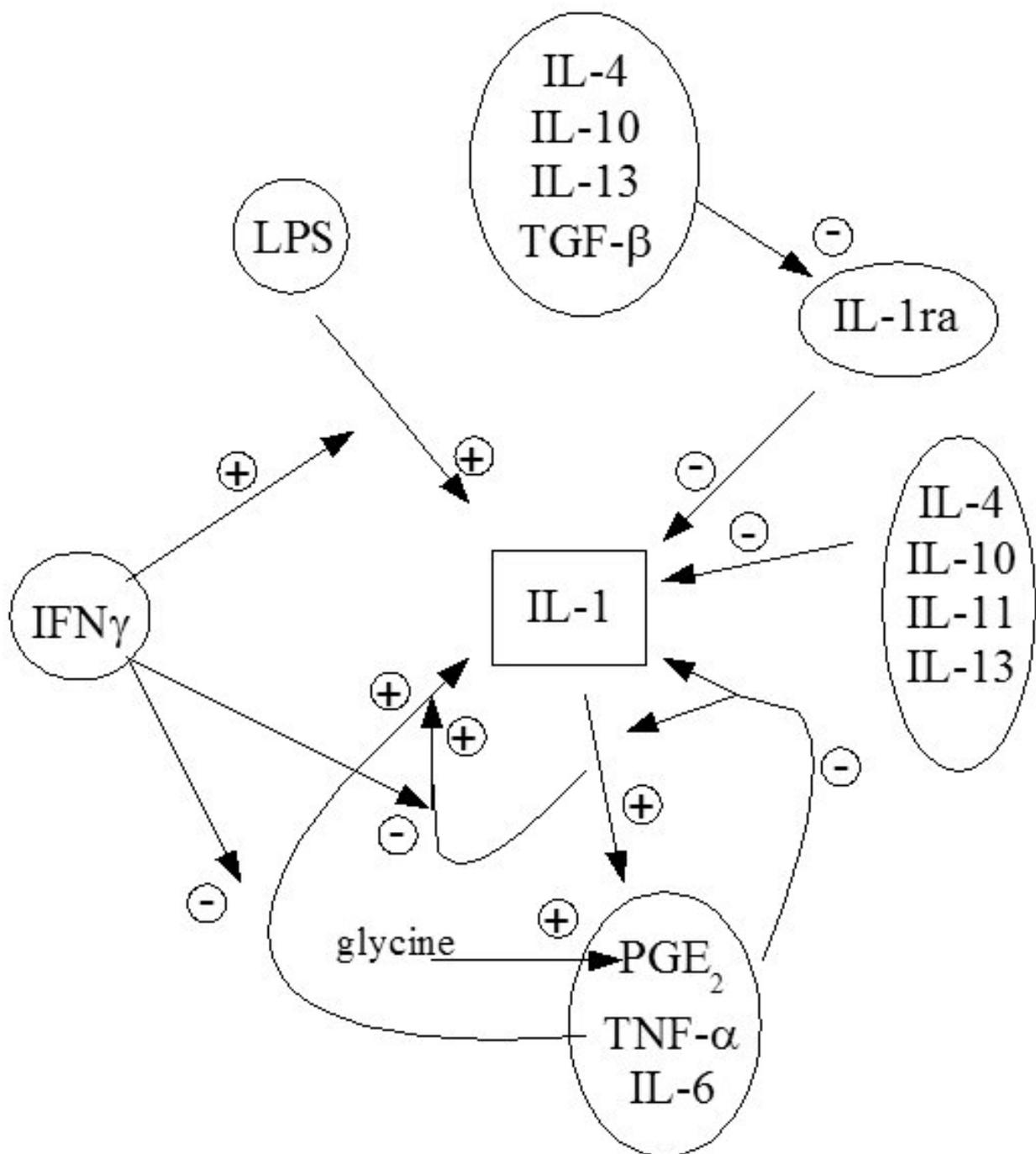


Illustration 13 : Relations entre IL-1 et les autres cytokines et médiateurs, d'après Page (1991), Dinarello (1996), Graves et coll. (2003), Taylor et coll. (2004), Rausch-Fan et coll. (2005) et Noguchi et coll. (2005). L'IL-1 est produite sous stimulation du LPS, de manière encore plus importante quand IFN γ est présent. Elle s'autostimule, et déclenche la sécrétion d'IL-6 (cytokine proinflammatoire) (125) et de PGE $_2$ (128), grâce aux cyclooxygénases (58). La PGE $_2$ exerce un feed back négatif tant sur la production d'IL-1 que sur l'induction de la sécrétion d'IL-6 (125). L'IL-1 déclenche également la production de TNF- α , qui exerce un feed back positif, sauf en présence d'IFN γ (67). De plus, l'IFN γ supprime la production d'IL-1 induite par IL-1 et par TNF- α (128). Expérimentalement, la glycine augmente in vitro la production de PGE $_2$ par des fibroblastes gingivaux humains (137). L'IL-1ra, dont la sécrétion est stimulée par l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13 et le TFG- β (24), est un antagoniste puissant de l'IL-1 (46); l'IL-4 et l'IL-10, cytokines anti-inflammatoires, ont aussi des effets s'opposant à ceux de l'IL-1 (58). L'IL-10, l'IL-11 et l'IL-13 peuvent en diminuer la production (157, 24).

III - ROLE DE L'IL-1 DANS LA PATHOLOGIE DU PARODONTE

III.1 - Association entre l'IL-1 et la maladie parodontale

III.1.1 - IL-1 α

L'association entre la surproduction d'IL-1 α par des souris transgéniques, appelées TgIL-1.2, et la survenue d'une maladie parodontale a été montrée par Dayan et coll. en 2004. Les cellules basales de l'épithélium oral de ces souris ont comme caractéristique principale de sécréter quarante-sept fois plus d'IL-1 α que celles de la souche sauvage. Les souris transgéniques présentent une perte osseuse alvéolaire significativement supérieure à celle des souris de la souche sauvage, ainsi qu'une augmentation des lésions typiques des maladies parodontales (profondeur de poche, perte d'attache, prolifération et migration apicale de l'épithélium, résorption du ciment). L'analyse des prélèvements bactériens réalisés dans les deux groupes de souris ne montrent pas de différence significative entre les espèces de bactéries ayant colonisé le parodonte, et l'administration d'un traitement antibiotique à spectre large ne modifie pas les différences observées sur le plan clinique entre les deux groupes. Le stimulus bactérien étant le même, les auteurs en concluent que les souris sécrétant plus d'IL-1 α présentent une réponse exagérée à l'agression bactérienne, réponse qui est réellement responsable de la maladie parodontale.

III.1.2 - IL-1 β

La gingivite expérimentale, obtenue par un défaut de contrôle de plaque associé ou non à des ligatures du parodonte, est connue pour être associée à une augmentation de la concentration en IL-1 β dans le fluide gingival (97), bien qu'il y ait de fortes variations inter-individuelles.

Hou et coll. ont comparé en 2003, à l'aide de biopsies du tissu gingival, la quantité d'IL-1 β dans les tissus prélevés et sa concentration moyenne, ainsi que le PICI (Pourcentage d'Infiltration de Cellules Inflammatoires), chez des patients parodontalement sains et chez des patients atteints de parodontite. Leurs résultats indiquent que l'IL-1 β est présente en quantité et en concentration plus importantes chez les patients malades, et que le PICI est plus important. L'augmentation des indices parodontaux (indice gingival GI, indice de plaque PII et profondeur de poche au sondage PD) est corrélée à la quantité d'IL-1 β , de même que les altérations tissulaires.

La présence de l'IL-1 β dans le tissu parodontal peut aussi être détectée dans le fluide gingival. Faizuddin et coll. ont montré en 2003 que la quantité d'IL-1 β dans le fluide gingival

augmente avec la sévérité de la maladie (tableau 7). Il y a une différence significative entre la quantité d'IL-1 β mesurée dans le fluide gingival des patients sains (groupe I) et celle mesurée dans celui des patients atteints de gingivite (groupe II), et il y a, de même, une différence significative entre les patients atteints de gingivite et ceux atteints de maladie parodontale sévère (groupe III). Cependant les valeurs d'écart-type sont importantes, ce qui suggère l'existence de fortes variations interindividuelles.

	<i>Valeur minimum d'IL-1β (pg/L)</i>	<i>Valeur maximale d'IL-1β (pg/L)</i>	<i>Moyenne (pg/L)</i>	<i>Médiane (pg/L)</i>	<i>Écart-type (pg/L)</i>
Groupe I (sain)	9	18	13,25	13,5	3,08
Groupe II (gingivite)	20	132	72,35	62,5	36,71
Groupe III (parodontite)	102	890	435	397,5	296,66

Tableau 7 : Concentration du fluide gingival en IL-1 β selon les patients, d'après Faizuddin et coll. en 2003. (Groupe I : patients sains, groupe II : patients atteints de gingivite, groupe III : patients atteints de maladie parodontale sévère).

Ainsi, comme le suggèrent Offenbacher et coll. en 2005, on peut dire que la présence d'IL-1 β est associée à la présence de la maladie parodontale, et que plus la quantité d'IL-1 β est importante, plus la sévérité de la maladie est grande. Elle est révélatrice de l'inflammation des tissus plus que d'un état inflammatoire général (52).

III.1.3 - Distinction entre le rôle de l'IL-1 dans la parodontite chronique et dans la parodontite agressive

Parkhill et coll. constatent en 2000 que dans la parodontite agressive (appelée alors parodontite à progression rapide), il y a moins de facteurs liés à l'environnement que dans la parodontite chronique (alors appelée parodontite de l'adulte). Les mécanismes de la parodontite agressive sont donc plus faciles à étudier. Pour ces auteurs, le rôle de l'IL-1 est différent dans ces deux types de maladie. Pour la parodontite agressive, l'IL-1 jouerait un rôle dans la susceptibilité du patient à développer la maladie, tandis que dans la parodontite chronique, c'est l'évolution et la gravité de la maladie qui seraient concernées. Cette hypothèse n'a pas été reprise depuis dans la littérature. En effet, si tous les auteurs s'accordent à dire que le mode d'apparition du processus et l'étiologie de la parodontite chronique et de la parodontite agressive (bactéries spécifiques) sont différents, il semble que les mécanismes de destruction tissulaire restent sensiblement les mêmes.

III.1.4 - Autres formes de pathologies parodontales

III.1.4.1- La lésion périapicale

L'IL-1 α (associé au TNF- α) est détectée en quantités importantes dans les lésions périapicales des souris (70). La sécrétion, expérimentalement stimulée par le LPS de *Fusobacterium nucleatum* et *Porphyromonas endodontalis*, est effectuée de manière particulièrement importante par les macrophages. L'IL-1 β n'est pas détecté dans cette étude et *a priori* n'intervient pas ici, mais les auteurs précisent qu'il en est peut-être différemment chez l'homme.

III.1.4.2 - La cicatrisation de plaies intraorales

Lors de la cicatrisation d'une plaie intraorale large, excisionnelle, trois phases se succèdent :

- la phase inflammatoire,
- la phase de prolifération cellulaire,
- la phase de réparation matricielle.

L'interleukine-1 est associée à ce processus (60). Chez des souris dont le récepteur à l'IL-1 a été délété, la cicatrisation est ralentie.

III.2 - IL-1 et inflammation parodontale

L'interleukine-1 est la cytokine proinflammatoire par excellence (128).

Elle agit sur les cellules endothéliales pour favoriser l'adhérence des polymorphonucléaires neutrophiles et des monocytes, suivie de leur diapédèse et du recrutement d'autres cellules inflammatoires.

Elle induit la production et la sécrétion de nombreux médiateurs de l'inflammation par plusieurs types de cellules. Ainsi, les macrophages et les fibroblastes gingivaux en particulier sécrètent la prostaglandine E₂ (PGE₂). Celle-ci a pour conséquences directes, en plus de ses effets cataboliques, une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui maintient et amplifie la réaction inflammatoire (58).

Sous l'effet de l'IL-1, les ostéoblastes libèrent d'autres cytokines inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-7 et le TNF- α , ainsi que d'autres médiateurs inflammatoires : la PGE₂ et le monoxyde d'azote NO (76).

En période d'inflammation parodontale aiguë, la concentration en IL-1 dans le fluide gingival augmente dans les proportions détaillées dans le tableau ci-dessous. L'ARNm étant détecté dans le tissu gingival biopsié, on peut en déduire que la production d'IL-1 a lieu *in situ*, par des

cellules du parodonte.

	Parodonte sain	Inflammation parodontale aiguë
Concentration en IL-1α du fluide gingival	0,23 mM	13,9 mM
Concentration en IL-1β du fluide gingival	0,04 mM	5,28 mM

Tableau 8 : Concentration en IL-1 α et en IL-1 β du fluide gingival en fonction de l'état inflammatoire du parodonte, cité par Page (1991). 17 échantillons ont été prélevés chez 6 patients.

Enfin, au niveau général, on peut utiliser des marqueurs de l'inflammation pour mettre en évidence le lien entre IL-1 et inflammation. Ainsi, la protéine C-réactive (CRP) est une protéine présente dans la circulation générale et est un marqueur reconnu de l'inflammation. On constate que son taux augmente parallèlement à celui de l'IL-1 (13).

III.3 - Induction d'enzymes lytiques

Les cellules mésenchymateuses de l'hôte sécrètent, sous l'induction de l'IL-1, des protéinases, parmi lesquelles les Matrix Metallo Proteases (MMPs) qui sont des enzymes lytiques particulièrement actives dans le tissu conjonctif du parodonte. Elles ont comme fonctions de moduler l'adhérence cellulaire et d'activer la protéolyse. Ceci contribue au fonctionnement normal des tissus, notamment lors de l'angiogenèse. L'activité des MMPs est contrôlée par des inhibiteurs spécifiques appelés TIMPs (Tissue Inhibitor of Metallo Proteases) ou bien par des inhibiteurs non spécifiques comme l'alpha-2 macroglobuline ou l'alpha₁-antiprotéase (58). Il existe une vingtaine de MMPs différentes, classées en six groupes (25) :

- les collagénases (type IV, ou MMP-2),
- la stromelysine,
- la gélatinase (MMP-9),
- la matrilysine,
- l'élastase,
- la membrane-bound MMP.

En plus des MMPs, d'autres protéinases sont sécrétées à cause de l'IL-1. On peut citer la prostomélysine, la procollagénase, la sérine protéinase et l'urokinase-type plasminogen activator (u-PA). Celle-ci transforme le plasminogène en plasmine, ce qui conduit à une cascade d'activations de métalloprotéinases. Les protéoglycanes et le collagène de la matrice extra-cellulaire subissent de ce

fait des altérations. On a pu constater qu'à l'expression d'IL-1RI par les fibroblastes de la diploé correspond une altération de la matrice collagénique. Les collagénases se retrouvent, comme l'IL-1, dans le fluide gingival, et leur concentration est en rapport avec l'inflammation (128).

L'IL-1 α est particulièrement efficace pour déclencher la production de MMP-9 *in vitro* sur des cellules d'ostéosarcome (25), ainsi que, toujours *in vitro*, de MMP-1 par des monocytes/macrophages issus de lésions périapicales de souris (70). L'IL-1 β , en synergie avec PGE₂, déclenche la sécrétion de MMP-3 sur des cultures de fibroblastes gingivaux humains (141).

MMPs et TIMPs sont en équilibre physiologique. En plus du déclenchement de la sécrétion de métalloprotéases, l'IL-1 a un effet inhibiteur sur la production des TIMPs (128), ce qui accentue le déséquilibre en faveur d'une augmentation de la destruction tissulaire.

III.4 - IL-1 et résorption osseuse

L'IL-1 α induit sur des tissus hématopoïétiques murins la formation de cellules TRAP+, cellules qui sont considérées comme ostéoclastiques (55). Cette induction se fait par l'intermédiaire de la PGE₂ (141) sécrétée par les macrophages et les fibroblastes gingivaux (128). L'expression du RANKL est alors stimulée, tandis que l'expression de l'ostéoprotégérine est inhibée (55). Ces deux molécules sont normalement en équilibre car le RANKL a pour effet l'augmentation de la différenciation et de l'activité des cellules ostéoclastiques, tandis que l'ostéoprotégérine a l'effet inverse (161). L'équilibre rompu induit la surproduction de cellules ostéoclastiques actives, ce qui a pour conséquence la progression de la destruction de l'os alvéolaire. De plus, l'IL-1, agissant en synergie avec le TNF- α et la PTH (128), augmente le nombre et l'activité des cellules ostéoclastiques (29), ce qui, conjugué à l'altération de la matrice conjonctive, conduit aussi à une exacerbation de l'ostéoclasie (128, 57) ou résorption osseuse.

L'interleukine-1 intervient dans la diminution de la densité osseuse suite à une absence de stimulation mécanique du tissu osseux. En effet, un os alvéolaire qui n'est plus soumis aux forces de mastication voit ses cellules augmenter leur expression en IL-1, ce qui est corrélé avec la désorganisation de la structure du ligament parodontal, mais aussi avec une résorption osseuse diffuse qui conduit à une raréfaction des trabécules (171).

Les effets de l'IL-1 sur les ostéoblastes sont encore mal connus. Il semblerait que, de manière habituelle, l'IL-1 soit la cause d'une augmentation de la prolifération des ostéoblastes et donc d'une diminution de la formation osseuse, ainsi que de l'inhibition de la production d'ostéocalcine et de collagène de type I. Cependant, en fonction de différents paramètres tels que le stade de différenciation de la cellule, la prolongation de la période de culture et la concentration du

milieu en cytokine, il semble que l'IL-1 soit capable de diminuer la prolifération des ostéoblastes et d'augmenter la formation osseuse, en activant la phosphatase alcaline et la formation de nodules osseux (76).

III.5 - Autres voies pour la destruction des tissus

III.5.1 - Le stress oxydatif (163)

L'IL-1 est connue pour stimuler la production de Reactive Oxygen Species (ROS), qui sont des molécules impliquées dans le stress oxydatif. La glutathione peroxydase, la lactoferrine et la myéloperoxydase en sont trois marqueurs. Wei et coll. ont prélevé en 2004 des échantillons de fluide gingival d'un groupe de patients atteints de parodontite chronique et d'un autre groupe de patients sains. Ils ont mesuré le taux d'IL-1 β ainsi que celui des trois molécules précitées. Ils ont constaté que la quantité et la concentration des trois molécules sont corrélées d'une part avec les signes cliniques (indice de plaque PII, indice gingival GI, indice de saignement PD, profondeur de sondage), d'autre part avec la quantité et la concentration d'IL-1 β .

III.5.2 - Action sur les protéoglycanes

L'acide hyaluronique (ou hyaluronane) est un glycosaminoglycane (GAG) constitutif du ligament parodontal. Il joue normalement un rôle structurel, ainsi que dans les phénomènes d'adhésion, de migration et de différenciation cellulaires. Ijuin et coll. ont montré en 2001 que l'ajout d'IL-1 β (ou de TNF- α) dans un milieu contenant des cellules ligamentaires augmentait la production de Human Hyaluronan Synthase (HAS) de type 2 (x 2,2) et de type 3 (x 10). HAS 3 est responsable de la production d'acide hyaluronique de bas poids moléculaire, moins à même de remplir ses fonctions habituelles, qui s'accumule dans le tissu conjonctif.

De plus, l'IL-1, même à faible dose, a tendance à faire diminuer *in vitro* la synthèse des protéoglycanes en général (172).

III.5.3 - La MCP-1

La MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), protéine très impliquée dans la progression de la maladie parodontale, est sécrétée indépendamment de l'IL-1 (30). En effet, l'étude réalisée *in vitro* sur des cellules endothéliales montre que l'ajout d'IL-1ra, antagoniste de l'IL-1, n'empêche pas l'expression de MCP-1 induite par *Porphyromonas gingivalis*.

III.5.4 - Autres médiateurs

L'altération du tissu conjonctif et la résorption osseuse peuvent se faire indépendamment de l'IL-1. Une infection anaérobie mixte est susceptible d'induire d'autres médiateurs capables d'avoir les mêmes effets (28). Parmi ces médiateurs, on cite l'IL-3, l'IL-6, l'IL-11, le GM-CSF, les métabolites de l'acide arachidonique, l'Osteoclast Differentiation Factor (appelé aussi TRANCE ou RANKL (169)) et bien sûr le TNF. L'infiltrat inflammatoire qui en résulte est aussi important mais moins protecteur pour les tissus.

III.6 - Conclusion

Les mécanismes par lesquels l'IL-1 contribue, lorsqu'elle est produite en excès, à la destruction des tissus parodontaux, ont été résumés dans un schéma par Graves et coll. en 2003 (illustration 14). Cependant, même si l'IL-1 a un rôle central et majeur dans ces mécanismes, d'autres voies existent.

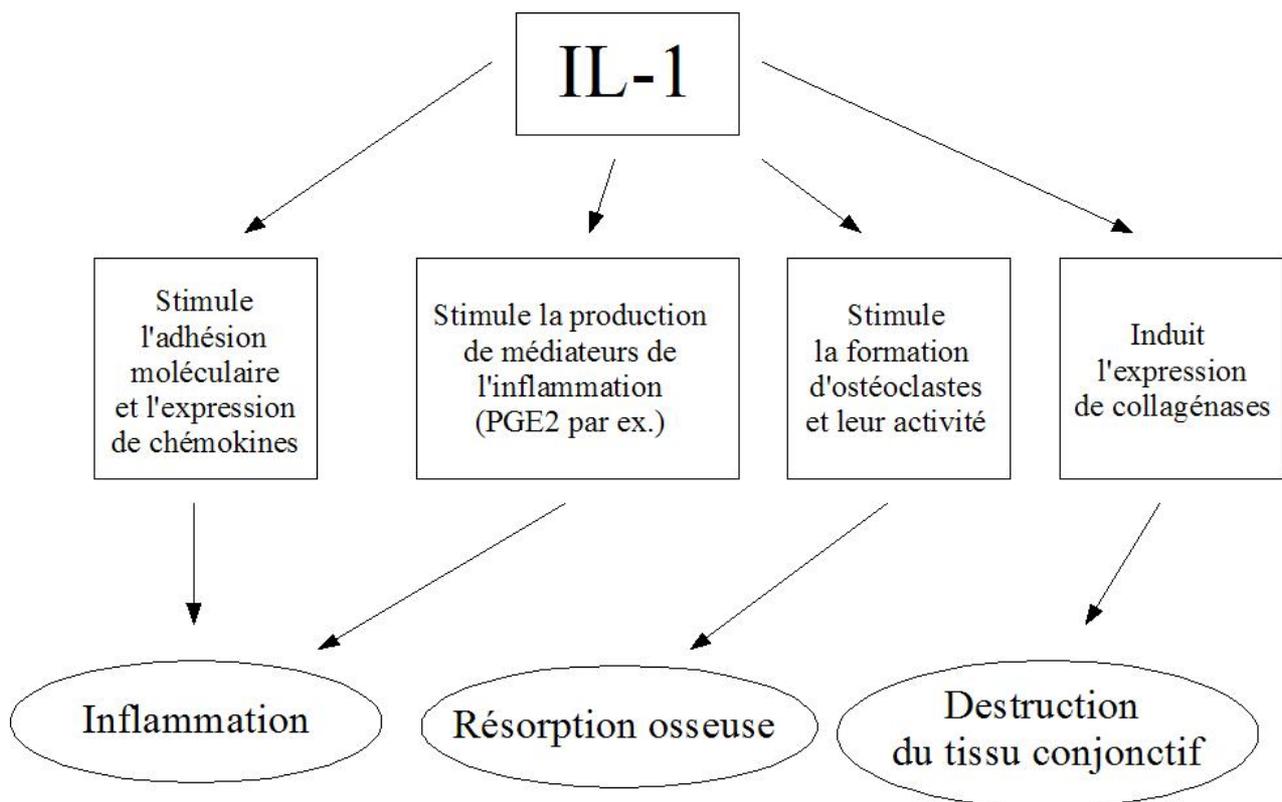


Illustration 14 : Mécanismes par lesquels l'IL-1 participe à la destruction des tissus parodontaux, d'après Graves et coll. (58).

IV - BACTERIOLOGIE

IV.1 -Bactéries à l'origine de la sécrétion d'IL-1

Socransky et coll. ont, en 1998, systématisé les bactéries retrouvées dans le parodonte en les organisant en complexes, en fonction de leur potentiel pathogène. Le tableau 9 présente les bactéries les plus parodontopathogènes.

Complexe rouge (bactéries très fortement parodontopathogènes)	Complexe orange (bactéries fortement parodontopathogènes)	Complexe jaune (bactéries modérément parodontopathogènes)
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa), Porphyromonas gingivalis (Pg), Bacteroides forsythus (Bf), synonyme de Tannerella forsythensis (Tf).</i>	<i>Prevotella intermedia (Pi), Treponema denticola (Td).</i>	<i>Prevotella nigrescens, Peptostreptococcus micros, Fusobacterium nucleatum, Campylobacter rectus, Eikenella corrodens.</i>

Tableau 9 : Théorie des complexes bactériens (simplifiée), d'après Socransky et coll. (153, 152).

Les bactéries à l'origine de la sécrétion d'interleukine-1 par les cellules de l'hôte sont toutes les bactéries parodontopathogènes, au premier rang desquelles *Porphyromonas gingivalis (Pg)*. Elle est la bactérie la plus fréquemment associée à l'IL-1, devant l'*Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa)* et le *Prevotella intermedia (Pi)* (36). La viabilité de *Pg* n'est pas forcément nécessaire à l'induction d'une réponse cytokinaire, notamment pour la sécrétion d'IL-1 β par les cellules épithéliales orales (144), ce qui montre l'efficacité des toxines qu'elle produit. La quantité d'IL-1 sécrétée varie suivant les facteurs de virulence (adhérence, invasion) bactériens; quoiqu'il en soit, le pic de sécrétion est atteint rapidement (une demi-heure après la mise en présence des toxines et des cellules) (65).

Il est intéressant de noter que, selon une étude de Han et coll. publiée en 2005, le xylitol (édulcorant souvent employé dans l'industrie alimentaire), en plus de limiter la croissance bactérienne, inhibe la sécrétion d'IL-1 β (et de TNF- α) quand cette sécrétion est due au *Pg*. Cette étude a été réalisée sur un modèle *in vitro* de cellules macrophagiques de souris.

Bodet et coll. en 2005 ont montré, sur des cocultures de cellules épithéliales et de macrophages, que les bactéries du complexe rouge (*Aa*, *Pg*, *Tf*) sont responsables de la forte augmentation de la quantité d'IL-1 β . Les résultats sont particulièrement significatifs pour *Pg*, en

association ou non avec *Tf*. Dans cette étude, le LPS bactérien isolé ne déclenche aucune sécrétion, ni d'IL-1 β , ni de TNF- α , ni d'IL-6. Les auteurs avancent comme explication que les bactéries ont beaucoup d'autres moyens de stimuler l'IL-1 β , en particulier par les protéines associées à la membrane bactérienne, y compris le LPS membranaire. En effet, le lipide A du LPS libre est exposé aux défenses immunitaires de l'organisme et peut subir des altérations qui limitent sa toxicité.

De façon contradictoire, Mark et coll. en 2000, dans une étude ne portant que sur 20 patients, constatent que les bactéries parodontopathogènes (*Pg*, *Bf* et *Pi*) ne stimulent pas plus la sécrétion d'IL-1 que les bactéries associées au parodonte sain (*V. parvula*, *S. sanguis*). Néanmoins, les auteurs notent qu'il existe de fortes variations interindividuelles.

Enfin, nous avons déjà cité le LPS (128), les Msp (105) et la Cdt (10) comme étant les principales toxines bactériennes responsables de la stimulation de la sécrétion d'IL-1. Les Msp sont présentes à la surface des spirochètes (*Treponema maltophilum* et *Treponema lecithinolyicum*), responsables de gingivites ulcéronécrotiques, tandis que la Cdt est produite par une bactérie hautement parodontopathogène : l'*Aa*.

IV.2 - effets de l'IL-1 sur les bactéries

IV.2.1 - effets avantageux pour les bactéries

IV.2.1.1 - croissance

Kanangat et coll. en 1999 ont cultivé trois espèces de bactéries avec des cytokines proinflammatoires en présence de monocytes humains. Il s'agissait de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter sp.* Ils ont constaté que la croissance intracellulaire des trois bactéries est augmentée par toutes les cytokines, dont l'IL-1, administrées à fortes concentrations, tandis qu'elle est diminuée par les cytokines quand elles sont présentes à faible concentration, car les monocytes sont alors normalement activés et sont capables de s'opposer à la croissance bactérienne. Les auteurs en concluent que des bactéries peuvent profiter d'une surabondance de cytokines proinflammatoire, dont l'IL-1, pour amplifier leur croissance.

De plus, selon Socransky et coll. en 2000, la production d'IL-1, suscitant une inflammation, est la cause d'une augmentation du volume du fluide gingival. Les bactéries pourraient profiter des nutriments présents dans cet exsudat (138).

IV.2.1.2 - génotype associé à des bactéries

Dans cette même étude (153), une association a été montrée entre l'existence du génotype

composite (de Kornman) chez 108 patients atteints de parodontite chronique, et la présence en quantité anormalement importante, par rapport aux patients témoins, de 14 bactéries différentes (sur les 40 espèces dont la présence a été recherchée) : *F. periodonticum*, *C. gracilis*, *S. constellatus*, *F. nucl. ss vincentii*, *T. denticola*, *B. forsythus*, *F. nucl. ss nucleatum*, *C. showae*, *C. gingivalis*, *C. sputigena*, *C. ochracea*, *S. intermedius*, *S. gordonii*.

Ces bactéries font toutes partie des complexes rouge et orange décrits par Socransky et coll. en 1998, fortement associés à l'inflammation parodontale. Les causes de la présence de ces bactéries sont probablement liées, selon les auteurs, à la surproduction d'IL-1 due au génotype composite, bien que cette surproduction soit contestée (150). La présence d'IL-1 en forte quantité créerait un environnement favorable, directement (action de l'IL-1 sur les bactéries) ou indirectement (augmentation de l'inflammation des tissus et du volume du fluide gingival), au développement de ces bactéries.

Cependant, une autre étude (130), réalisée sur 132 patients atteints de maladie parodontale modérée à sévère et 73 patients sains, soit 205 sujets au total, ne montre aucune association entre la charge bactérienne et le fait d'être porteur du génotype composite.

IV.2.2 - effets délétères de l'IL-1 pour les bactéries

Les bactéries subissent la réponse immunitaire dont la mise en place est liée à l'inflammation déclenchée physiologiquement par l'IL-1. Quand il n'y a plus d'IL-1 ou que ses récepteurs sont délétés (*in vivo*), l'invasion bactérienne se fait plus rapidement (28) ou bien, étant plus efficace, elle peut retarder un processus de cicatrisation (60). Certes, d'autres cytokines participent aux défenses de l'hôte. Le TNF- α peut presque compenser un déficit en IL-1. Ainsi, face à une invasion de *Mycobacter tuberculosis*, des souris déficientes en IL-1 α et β arrivent tout de même à former un granulome. Leurs macrophages activés produisent quand même IL-12 et TNF- α , mais l'efficacité des défenses n'est pas aussi grande. L'IL-1 reste importante pour l'initiation de la phase précoce de la réponse immunitaire contre une infection mycobactérienne (168).

V - FACTEURS DE RISQUE POUR LA PARODONTITE LIES A L'IL-1

V.1 - le polymorphisme de l'IL-1

V.1.1 - relation entre le polymorphisme de l'IL-1 α et β et la maladie parodontale

V.1.1.1 - avec la gingivite

Jusqu'à présent, peu d'études se sont penchées spécifiquement sur l'influence du polymorphisme de l'IL-1 sur la gingivite sans atteinte du parodonte profond. Dans l'étude de Jepsen et coll. en 2003, la gingivite a été obtenue de façon expérimentale par une absence d'hygiène pendant 21 jours chez seulement 20 jeunes adultes volontaires, au parodonte préalablement sain. La moitié d'entre eux était porteur du génotype composite de Kornman, l'autre non. Aucun lien n'a pu être établi entre le portage de ce génotype et la gravité de la gingivite, évaluée en mesurant le volume du fluide gingival ainsi que le saignement au sondage. Il n'y a donc dans cette étude a priori pas de lien entre le polymorphisme de l'IL-1 et la gingivite. Cette affirmation est à pondérer du fait de la petite taille de l'échantillon. Scapoli et coll. ont réalisé plus récemment (en 2005) une étude sur la gingivite expérimentale obtenue dans les mêmes conditions, mais avec 96 sujets issus de la population générale. Ils ont testé le polymorphisme de l'IL-1A+4845, de l'IL-1B-511, de l'IL-1B+3953 et de l'IL-1RN (IL-1VNTR intron 2). Confirmant en partie les résultats de Jepsen et coll., les auteurs ont montré l'absence de lien entre la gravité de la gingivite et la présence de l'allèle 2 de l'IL-1A associé à celle de IL-1B (ce qui équivaut au génotype composite). Par contre, ils ont détecté un lien entre la gravité de la gingivite expérimentale et la présence de l'allèle 2 de l'IL-1B-511 seul, ainsi qu'un lien entre la gingivite et la présence du polymorphisme de l'IL-1RN. A contrario, il semble que l'allèle 2 protège de l'oedème gingival induit par la ciclosporine A chez des patients greffés rénaux traités par corticoïdes (20).

Il y aurait bien un lien entre le polymorphisme de l'IL-1 et la gravité de la gingivite. Cependant, il n'y a pas d'association systématique entre une susceptibilité à la gingivite et la susceptibilité à la parodontite (86), ce qui modère l'importance d'une telle découverte.

V.1.1.2 - lien entre polymorphisme de l'IL-1 et sévérité de la maladie parodontale, agressive ou chronique.

Kornman et coll. ont été les premiers à montrer, en 1997, une association entre la sévérité de l'atteinte parodontale et la présence du génotype composite, chez des patients non fumeurs, d'origine caucasienne, sans critère d'âge. La sévérité de l'atteinte parodontale est mesurée par la profondeur de poche au sondage, la perte d'attache clinique, le saignement au sondage, la perte osseuse et l'indice de plaque. Le génotype composite est défini, par convention, comme la présence d'au moins un allèle rare (allèle 2) pour le gène de l'IL-1 α (IL-1A-889) et au moins un allèle rare pour le gène de l'IL-1 β (IL-1B+3953). L'étude a été faite sur 49 sujets considérés comme sains, 42 sujets présentant une maladie parodontale modérée et 43 sujets présentant une maladie parodontale sévère. Les patients porteurs du génotype composite ont des symptômes plus sévères. Pour obtenir une association statistiquement significative, il a fallu d'une part écarter les fumeurs, ce qui diminue la taille de l'échantillon, d'autre part associer les allèles entre eux. En effet, il n'y a pas d'association allélique, c'est à dire que l'allèle 2 d'un gène unique n'est pas associé à la sévérité de l'atteinte parodontale. Cette étude reste une référence pour beaucoup d'articles de la littérature scientifique, malgré les critiques qui lui ont été faites. Kinane (en 2000) ainsi que Hodge et coll. (en 2001) remarquent que le groupe de patients atteints de parodontite sévère et non fumeurs n'est constitué que de 18 individus, ce qui est très peu pour obtenir des résultats hautement significatifs.

Pourtant, d'autres auteurs ont suivi la piste ouverte par Kornman et coll. Lang et coll. ont constaté en 2000, sur 323 sujets caucasiens anciennement traités pour une parodontite (dont le type n'est pas précisé) et suivis pendant un an, que les patients négatifs pour le génotype composite, nommés IL-1-, présentaient une amélioration du score BOP (Bleeding On Probing, c'est à dire saignement au sondage), tandis que les patients positifs pour le génotype composite, notés IL-1+ et représentant 35,5% de l'échantillon, voyaient leur score BOP se détériorer. Encore une fois, l'association n'est significative que pour les patients non fumeurs. McDevitt et coll. (en 2000), sur un échantillon constitué de 90 sujets non fumeurs, confirment le lien entre la sévérité de la maladie parodontale (évaluée radiologiquement par seulement un paramètre : la perte osseuse) et le portage du génotype composite. Papapanou et coll. relèvent en 2001 que 42,9% des 205 sujets étudiés (132 patients atteints de maladie parodontale modérée à sévère, et 73 patients sains dans le groupe contrôle) sont porteurs du génotype composite et présentent des signes cliniques (perte d'attache) plus sévères. Dans cette étude, le lien existe entre le nombre total d'allèles 2 chez les malades et la sévérité des signes cliniques, contrairement aux deux études précédentes. Par contre, il n'y a pas d'association entre le fait d'être IL-1+ et l'appartenance au groupe « parodontite ». Cullinan et coll.

ont publiés en 2005 une étude longitudinale du suivi pendant 5 ans de 295 sujets caucasiens représentatifs, selon les auteurs, de la population générale. 38,5% d'entre eux sont IL-1+. Une association a été montrée sur cet échantillon entre le portage de l'IL-1+ et l'augmentation des profondeurs de poche chez les patients non-fumeurs de plus de 50 ans seulement. Cette association est moins forte quand le nombre des sites de perte d'attache augmente, et est plus évidente quand les atteintes sont localisées. Guzman et coll. ont eux mis en évidence (en 2003) une association monoallélique entre la maladie parodontale et l'allèle 1 de l'IL-1B-511 chez une centaine de patients afro-américains diabétiques, indépendamment du statut tabagique. Cette relation est isolée dans l'ensemble de la littérature, car il semble qu'à quelques exceptions près (162, 45), c'est l'allèle rare (allèle 2) qui est associé à la maladie parodontale. Si le rôle du polymorphisme n'est ici pas contesté, les modalités sont donc discutées. Enfin, Meisel et coll. montrent en 2003 chez plus d'un millier de patients une association entre le génotype composite et l'augmentation du risque de perte d'attache. Cette association n'existe que chez les patients fumeurs, contrairement à d'autres études où l'inverse prévaut (98, 102, 114, 130, 36).

Seuls Konig et coll. en 2005, dans une étude rétrospective concernant 53 patients non fumeurs, tous soignés pour une parodontite chronique, ont montré que le génotype composite n'a pas de lien avec une aggravation des symptômes (profondeur de sondage et perte dentaire).

Néanmoins, malgré les disparités entre les différentes études, il semble bien qu'il existe un lien entre le polymorphisme de l'IL-1 et la sévérité de la maladie parodontale.

V.1.1.3 - avec la parodontite chronique

V.1.1.3.1 - liée au génotype composite

Lopez et coll. ont montré dans une étude menée en 2005 sur 441 sujets caucasiens, issus d'une population présentée comme homogène mais provenant d'un pool de patients fréquentant un centre de soins hospitalier, que la présence du génotype composite de Kornman est associée à la présence (et non à la sévérité) d'une parodontite chronique. En effet, le taux moyen d'IL-1+ parmi les patients est de 21,76%; alors qu'il atteint 26,06% pour les patients atteints de parodontite, et descend à 9,90% pour les patients sains. Selon ces auteurs, la valeur prédictive positive du génotype composite de Kornman pour la parodontite chronique est de 89%, la valeur prédictive négative est de 90%. L'étude récente (2006) de Agrawal et coll. confirme, dans une étude sur une population issue d'une ethnie indienne, cette valeur prédictive positive du génotype composite de Kornman pour la parodontite chronique sévère uniquement, pas pour la parodontite chronique modérée.

Laine et coll. (2001 et 2002) partagent cet avis, mais leur définition du génotype composite est différente de celle de Kornman. En effet, ils relèvent une association, chez les patients non

fumeurs, entre la présence d'une parodontite sévère de l'adulte, qui correspond à la parodontite chronique, et la présence de l'allèle 2 dans les gènes de l'IL-1A, de l'IL-1B et de l'IL-1RN. Pour ces auteurs, le polymorphisme de l'IL-1 α et de l'IL-1 β est donc indissociable de celui de l'IL-1ra pour pouvoir être lié à une augmentation de la prévalence de la parodontite chronique. De plus, cette association n'existe que chez les patients dépourvus de bactéries spécifiques : *Aa* et *Pg*. Cela signifierait que ces deux bactéries, par leur potentiel hautement parodontopathogène, masquent tout effet lié au polymorphisme de l'IL-1. Ceci est surprenant car l'IL-1, nous l'avons vu, est très sensible aux stimulus bactériens.

V.1.1.3.2 - liée à l'allèle 2

L'association entre le polymorphisme de l'IL-1 et la présence de parodontite chronique est, pour certains auteurs, de type allélique simple. Pour Galbraith et coll. (en 1999), l'allèle rare (allèle 2) de l'IL-1 β est présent en quantité plus importante chez les patients caucasiens porteurs d'une parodontite chronique que chez les patients sains. Les patients porteurs de l'allèle 2 ont trois fois plus de risque que les autres d'être touchés par la maladie. Moreira et coll. ont étudié cela en 2005 sur 129 patients brésiliens, indifféremment d'origine caucasienne et africaine, et ils arrivent aux mêmes conclusions que Galbraith et coll., en excluant les patients fumeurs. Pour Brett et coll. (en 2005), les patients atteints de parodontite agressive sont plus souvent porteurs de l'allèle 2 de l'IL-1A-889 que les patients atteints de parodontite chronique. Cependant, ils ne trouvent pas de différence statistiquement significative avec les patients sains.

Le polygénisme est aussi envisagé, notamment par Huang et coll. en 2004. Ces auteurs, étudiant dans un article publié en chinois une population asiatique de 271 individus, trouvent une corrélation entre la prévalence de la parodontite chronique sévère avec le portage de l'allèle 2 de l'IL-1A-889, de l'IL-1B+3953, de l'IL-1B-511, de l'IL-1A-889 associé à l'IL-1B-511 (ce qui peut correspondre avec le génotype composite de Kornman), et de l'IL-1B+3953 associé à l'IL-1B-511.

V.1.1.3.3 - pas d'association

D'autres auteurs, peu nombreux, ayant recherché le lien entre polymorphisme de l'IL-1 et parodontite chronique, ont conclu à l'absence de ce lien. Ainsi Sakellari et coll. en 2003. Chez environ 150 patients caucasiens non fumeurs, les auteurs ne trouvent aucune association entre la prévalence de la parodontite chronique et la présence de l'allèle 2 ou bien celle du génotype composite. De même pour Jansson et coll. en 2006 sur 20 patients atteints de parodontite chronique et 31 patients dans le groupe contrôle.

V.1.1.4 - avec parodontite agressive

V.1.1.4.1 - association avec l'allèle 2

Sur une population chinoise, Li et coll. ont montré en 2005 que les patients mâles atteints de parodontite agressive sont plus fréquemment porteurs de l'allèle 2 de l'IL-1A+4845 que les patients du groupe contrôle. Armitage et coll. ont pourtant montré depuis 2000 que, sur ce type de population, le polymorphisme de l'IL-1 présente des caractéristiques particulières difficilement exploitables à cause de la prédominance de l'allèle 1. *A contrario* de Li et coll., Brett et coll. montrent en 2005 une association entre la parodontite agressive et le portage de l'allèle 2 pour l'IL-1B+3954 seulement et non pour l'IL-1A.

V.1.1.4.2 - association avec l'allèle 1

Cependant, un plus grand nombre de publications associe la parodontite agressive à l'allèle 1. Cela vient en contradiction avec l'association généralement observée dans le cas de la parodontite chronique. Ainsi Parkhill et coll. ont publié en 2000 une étude portant sur 142 patients caucasiens, fumeurs ou non, dont 70 sont atteints de parodontite agressive. 21 d'entre eux sont porteurs de parodontites agressives localisées. Les auteurs ont montré que les patients homozygotes pour l'allèle 1 de IL-1B+3953 étaient plus touchés par la maladie que les autres patients. L'association persiste lorsque l'on sélectionne les patients atteints de la forme localisée; par contre elle n'existe plus dès lors que les patients fumeurs sont exclus. Le tabagisme agirait donc avec ce polymorphisme allélique, c'est un cofacteur pour la parodontite agressive. Quappe et coll., en 2004, confirment cette association de l'allèle 1 de l'IL-1B avec la parodontite agressive chez des patients d'origine chilienne, sans donner d'information sur le statut tabagique.

Dans une autre étude (45), sur 28 familles afro-américaines et 7 familles américaines caucasiennes dont au moins deux membres sont atteints de parodontite agressive, on retrouve la même association allélique. Elle est expliquée par un probable déséquilibre de liaison entre le gène IL-1B et d'autres gènes, non identifiés.

V.1.1.4.3 - pas d'association

De façon contradictoire par rapport aux études précédentes, un certain nombre d'auteurs nie toute implication du polymorphisme de l'IL-1 dans la parodontite agressive. Walker et coll. ont étudié en 2000 un petit échantillon de patients d'origine afro-américaine. Dans cet échantillon, l'allèle 1 est porté par plus de 99% des patients sains et par 100% des patients malades. Le génotype composite est moins présent chez les patients atteints de parodontite agressive, mais l'association n'est pas significative. De même selon Hodge et coll. en 2001. Ils ont étudié 112 patients

caucasiens, la moitié ayant un parodonte sain et l'autre moitié étant atteinte de parodontite agressive. Avec ou sans tabac, il n'y a aucun lien entre l'appartenance à un groupe ou à un autre et le portage de l'allèle 1, ni celui de l'allèle 2, ni celui du génotype composite. Brett et coll. (en 2005) contestent la moindre relation entre la parodontite agressive et le génotype composite. Enfin, Moreira et coll., qui faisaient le lien entre la parodontite chronique et l'allèle 2 de l'IL-1B+3954, constatent dans la même étude en 2005 qu'on ne peut pas reproduire la même association avec la parodontite agressive.

V.1.2 - relation entre le polymorphisme de l'IL-1ra et la parodontite

Un certain nombre de publications montrent l'existence d'un lien entre le polymorphisme du gène codant pour l'IL-1ra (IL-1RN) et la sévérité ou la prévalence de plusieurs maladies inflammatoires, dont la polyarthrite rhumatoïde (33), la sclérose multiple (148), des maladies hémopoïétiques malignes (44), la colite ulcéreuse (159), la polymyalgie (19), l'athérosclérose (99), la fibrose alvéolaire (164), la myasthénie grave (74), la néphropathie diabétique et la maladie de Graves (79), et même la méningite à méningocoques (139). De même, plusieurs publications mettent en évidence un lien entre la parodontite et le polymorphisme de l'IL-1RN et une (146) pour la gingivite. L'allèle 2 pourrait être à l'origine d'une diminution (16) ou d'une augmentation (79) de l'IL-1ra circulante, selon les auteurs. L'allèle 2 semble être lié à l'augmentation de la prévalence de la parodontite agressive dans une population japonaise (154), y compris dans la sous-population non fumeur. De même, dans une population de turcs caucasiens non fumeurs (Berdeli et coll., 2005), l'allèle 2 du gène de l'IL-1ra (noté IL-1RN*2) est associé à la sévérité de la parodontite chronique (et non de la parodontite agressive). Il est proposé l'explication suivante : l'IL-1RN est en déséquilibre de liaison avec l'IL-1B-511, donc le polymorphisme de l'IL-1RN est lié à celui de l'IL-1B-511, ce qui a pour conséquence une augmentation de la sécrétion d'IL-1 β (134). En effet, comme nous l'avons dit précédemment, les gènes codant pour les membres de la famille de l'IL-1 semblent être en déséquilibre de liaison (94, 147, 34). Santilla et coll. (en 1998) vont dans ce sens en montrant que les patients porteurs de l'IL-1RN*2 portent aussi l'allèle 2 du gène IL-1B+3953; de même Hurme et Santilla (en 1998) pour qui l'IL-1RN*2 est lié au polymorphisme de l'IL-1A et à celui de l'IL-1B-511. Berdeli et coll. ajoutent que le gène causal, avec lequel l'IL-1RN est en déséquilibre de liaison, n'est pas forcément localisé dans le cluster de l'IL-1. Enfin, pour Meisel et coll. (en 2003 et 2004), le polymorphisme de l'IL-1RN doit absolument être associé à celui de l'IL-1A et celui de l'IL-1B pour que l'association soit significative.

En revanche, d'autres auteurs (142) plaident pour l'absence totale de relation entre le polymorphisme de l'IL-1RN et la sévérité ou la susceptibilité du parodonte aux maladies.

V.1.3 - discussion

Il apparaît donc des contradictions qui empêchent de déterminer avec certitude quel allèle est associé à quel type de parodontite. Une étude parue en 2003, menée sur 192 sujets caucasiens, s'inscrit en faux contre tous les auteurs qui défendent l'hypothèse qu'il existe bien un facteur de risque génétique pour la parodontite lié au polymorphisme de l'IL-1. Sakellari et coll. ont typé les gènes suivants : IL-1A+3954, IL-1B+4845, IL-1RN intron 2, TNFA-308, ainsi qu'un gène codant pour le collagène de type I. Le parodonte des patients a été examiné cliniquement et les indices de profondeur au sondage (PD), de perte d'attache (PAL) et de saignement au sondage (BOP) ont été relevés pour caractériser la maladie parodontale et classer les patients en trois groupes. Le parodonte était soit sain, soit atteint de parodontite chronique, soit atteint de parodontite agressive. Les auteurs n'ont trouvé aucune association entre un quelconque polymorphisme et l'appartenance à l'un des trois groupes. Pour déterminer s'il existe réellement un facteur de risque génétique pour la parodontite lié à l'IL-1, il est nécessaire de faire la synthèse des travaux précédemment réalisés.

L'existence d'un facteur de risque génétique pour les parodontites a été prouvée par Michalowicz et coll. en 1991, grâce à des études réalisées sur des jumeaux. Cela n'est pas contesté aujourd'hui. Cependant, la recherche fondamentale et la recherche clinique n'ont pas encore permis d'identifier avec certitude le ou les gène(s) responsable, chez un patient ou un groupe de patients, d'une élévation du risque de contracter la maladie, ou bien responsable d'une accentuation de sa gravité.

L'interleukine-1, médiateur fondamental de la réaction inflammatoire, était particulièrement indiqué pour tenir ce rôle (133). Après Kornman et coll., un certain nombre d'études sont allées dans ce sens. Cependant les contradictions sont nombreuses. Shapira et coll. ont réalisé à ce sujet une revue de la littérature (en 2005) analysant toutes les publications portant sur l'existence d'un facteur de risque pour les parodontites liées au polymorphisme des médiateurs de l'inflammation, au premier rang desquels l'IL-1. Selon ces auteurs, la majorité des études concluent à une absence d'association entre les signes cliniques de l'inflammation parodontale (perte d'attache, saignement au sondage, inflammation gingivale, taux de cytokines dans le fluide gingival, production de cytokines par les cellules inflammatoires) et la variabilité génique des cytokines. Ils relèvent de grandes lacunes dans la conception des études (effectifs faibles, indices utilisés variables, *etc.*) qui nuisent à leur crédibilité scientifique et leur accordent un niveau de preuve bas. La notion de relation entre la présence de l'allèle 2 et l'augmentation de la sécrétion de l'IL-1, défendue par Pociot et coll. depuis 1992 reste discutée. Shapira et coll. concluent que les données actuelles

suggèrent mais en aucun cas ne prouvent une influence des facteurs génétiques sur la production des médiateurs inflammatoires. Kinane et coll. ont remarqué en 2005 que si la quantité d'IL-1 β sécrétée était réellement augmentée par l'influence du génotype composite, les conséquences devraient se faire sentir sur l'organisme tout entier. De plus, l'IL-1 dispose de multiples moyens de contrôle et de régulation. Heitz-Mayfield, en 2005, a réalisé une revue de la littérature pour tenter d'identifier les facteurs de risque individuels et collectifs de la parodontite. Il abonde dans le sens de Shapira et coll., c'est à dire que l'effet du polymorphisme de l'IL-1 n'est pas prouvée, et qu'il faudrait plus d'investigations de type étude longitudinale prospective. Une autre revue, menée par Loss et coll., publiée en 2005, s'est penchée sur les mécanismes d'action d'un possible facteur de risque génétique pour la parodontite. Ces auteurs concluent, eux, à une évidence « limitée » pour l'existence de ce facteur de risque. Ils notent qu'il existe de grandes variations interethniques du taux de portage de l'allèle rare (allèle 2), le cas extrême étant représenté par la population d'origine chinoise (8). Tonetti (82) fait d'ailleurs remarquer à ce sujet que, malgré un taux très faible de porteur d'IL-1+, la population chinoise n'est pas moins atteinte par la maladie parodontale que la population mondiale, ce qui pour lui montre bien que le polymorphisme de l'IL-1 peut ne pas jouer un rôle important dans l'apparition ou la sévérité de la maladie. Loos et coll. ajoutent que les études disponibles sont sous-dimensionnées et prennent mal en compte les autres facteurs de risques pertinents de parodontite, et que les études futures doivent inclure des cohortes plus larges, définir clairement les phénotypes étudiés, contrôler les autres facteurs de risque et enfin développer d'autres stratégies que celles qui découlent de la théorie du gène candidat unique. Il faudrait avoir une approche oligogénique; la contribution de l'IL-1 est essentielle mais pas exclusive (45). Taylor et coll., dans une revue parue en 2004, concluent eux aussi que l'intérêt de l'étude du polymorphisme génique pour la parodontite agressive n'est pas démontrée. Curieusement, il semble que les allèles de l'IL-1 mis en cause dans une élévation du risque de parodontite agressive soient ceux qui confèrent une protection contre la parodontite chronique (45).

Dans la dernière revue parue à ce jour (2006), Takashiba et Naruishi notent que, parmi les études qu'ils ont retenues concernant l'IL-1, environ 2/3 montrent une corrélation et 1/3 n'en montrent pas. Les auteurs mettent l'accent sur les rapports étroits qu'entretiennent les facteurs génétiques et les facteurs comportementaux. Selon eux, la génétique seule n'est pas suffisante pour déterminer une susceptibilité à la parodontite. La prise en charge préventive (primaire, secondaire et tertiaire) doit être multifactorielle (157).

L'existence de déséquilibres de liaison dans toute la région du gène 2q13-14 pourrait expliquer que certains polymorphismes puissent être associés à certains critères cliniques, sans que le lien direct puisse être établi (147, 93). D'autre part, il se pourrait que le bon niveau d'hygiène

constaté dans les groupes de patients parodontalement sains, utilisés comme contrôles, masque une éventuelle prédisposition génétique à la parodontite (68).

En ce qui concerne l'IL-1ra, plusieurs hypothèses sont émises. Son polymorphisme cause, selon les auteurs, une augmentation (79) ou une diminution (16) de sa sécrétion. De plus, par l'intermédiaire d'un déséquilibre de liaison, il pourrait indirectement provoquer une augmentation de la sécrétion de l'IL-1 (12). Dans l'hypothèse où le polymorphisme de l'IL-1RN conduit à une diminution de l'IL-1ra circulante, les conséquences en faveur d'une exacerbation des destructions tissulaires sont donc doubles. Dans l'autre cas, l'une pourrait compenser l'autre.

A l'heure actuelle, nous pouvons donc conclure, avec Kinane et coll. en 2005, que l'utilisation du génotype composite, ainsi que le polymorphisme allélique, pour détecter une susceptibilité à la parodontite, est un non-sens pour la parodontite agressive mais peut être utile pour la parodontite chronique, sur des populations ciblées en terme d'ethnie et de facteurs de risque. Il existe peut-être un déséquilibre de liaison avec le gène apportant une susceptibilité à la parodontite chronique, mais il faut prendre en compte les autres facteurs. Toutes ces notions doivent être confirmées par d'autres études bien construites, et leur utilisation clinique est pour l'instant prématurée. De plus, d'autres gènes sont de plus en plus montrés du doigt. Citons les gènes du TNF, des MMP, des FcR (récepteurs immunitaires) (88), de la cathepsine C, et le HLA (155), l' $\alpha 2$ intégrine et TGF- β -1 (20), le collagène de type I (142), le VDR-1056, le TLR-4 et l'IL-6 (21).

V.2 - IL-1 et diabète

Le diabète est un facteur de risque reconnu pour la maladie parodontale (11, 26, 166). Dans une étude sur une centaine de patients diabétiques, Guzman et coll. ont mis en évidence en 2003 un lien entre la maladie parodontale, sans préciser laquelle, chez les diabétiques d'origine afro-américaine et le portage de l'allèle 1 de l'IL-1B-511, ainsi que sur les patients diabétiques d'origine caribéenne pour l'allèle 1 de l'IL-1B +3954, bien que cette dernière association soit à peine significative. Les auteurs se bornent à décrire leurs observations et n'en donnent pas d'explication. Il faut faire le rapprochement avec l'association observée entre cet allèle 1 et la parodontite agressive (131, 45, 135).

Blakemore et coll. (en 1996) se sont penchés sur les complications inflammatoires du diabète, tant insulino-dépendant (DID) que non insulino-dépendant (DNID). Il s'agit des néphropathies, des rétinopathies et des neuropathies, avec à chaque fois la présence de microangiopathies inflammatoires. L'IL-1 y est impliquée, en particulier dans la prolifération des cellules endothéliales, avec hypertrophie de la membrane basale et augmentation de la production

de collagène de type IV. L'étude porte sur 128 patients DID et 125 DNID, avec 261 patients sains dans le groupe contrôle. Les résultats indiquent que le taux d'allèle 2 du gène IL-1RN (IL-1RN*2) est significativement supérieur dans le groupe des patients porteurs de complications, notamment de néphropathies. La présence de l'allèle IL-1RN*2 pourrait être à l'origine d'une diminution de l'IL-1ra circulante donc d'une plus grande liberté d'action pour l'IL-1 avec un déséquilibre en sa faveur. Il ne s'agit que d'une hypothèse. Il pourrait aussi s'agir d'un déséquilibre de liaison avec un autre gène, qui pourrait tout à fait appartenir à la famille de l'IL-1, y compris IL-1RI (16). Il serait intéressant de rechercher la présence d'IL-1RN*2 chez des patients avec la présence de maladie parodontale qui pourrait être favorisée par la baisse de l'IL-1ra.

V.3 - IL-1 et tabagisme

V.2.1 - généralités

Le tabagisme est depuis longtemps reconnu comme un facteur de risque important de la maladie parodontale (11, 26, 166). On peut se demander, d'une part, quelle est son influence sur l'interleukine-1 et si celle-ci est concernée (et comment) par les méfaits du tabac sur le parodonte, d'autre part s'il y a des interférences entre le facteur de risque tabagisme et le supposé facteur de risque génétique.

V.2.2 - relation entre IL-1 et tabac

V.2.2.1 - potentialisation des effets de l'IL-1 par le tabac dans les parodontites

Pour Meisel et coll. (en 2003), il existe un risque d'avoir des pertes d'attache plus importantes pour les patients fumeurs et qui portent le génotype composite de Kornman (susceptible d'être à l'origine d'une surproduction de la cytokine), par rapport aux patients non fumeurs et non porteurs du génotype composite. L'association « tabac-génotype composite » n'existe pas pour les patients non fumeurs. Selon les auteurs de l'étude, les effets des toxiques contenus dans la fumée du tabac se conjuguent avec ceux de l'interleukine-1, dont la production serait augmentée par le génotype composite. Ainsi, la nicotine stimule, comme l'IL-1, la libération de cytokines proinflammatoires; le tabac, comme le portage du génotype composite, sont liés au niveau plasmatique de la CRP et du fibrinogène, donc de l'inflammation. Les conséquences du tabagisme, en particulier lorsqu'il est récent et intense (116), agissent donc en synergie avec l'interleukine-1 (en

particulier lorsqu'elle est présente en quantité anormalement importante) pour augmenter l'intensité de l'inflammation, et par conséquent la sévérité des atteintes parodontales.

V.2.2.2 - atténuation des effets de l'IL-1 par le tabac dans la parodontite agressive

L'étude de Meisel et coll. citée précédemment ne fait pas la distinction entre les patients atteints de parodontite chronique et ceux atteints de parodontite agressive, alors que les effets de l'IL-1 pour l'une et l'autre semblent ne pas avoir la même importance (131).

En 2004, Li et coll. ont montré une association entre les patients homozygotes pour l'allèle 2 de l'IL-1B-511 (notés IL-1B-511^{2/2}) et fumeurs, et une augmentation du risque de développer une parodontite agressive généralisée. Ils en concluent, sans avancer d'explication, que le tabac et le polymorphisme de l'IL-1B-511 ont un effet combiné qui augmente la survenue d'une parodontite agressive. On peut s'interroger sur les conséquences du polymorphisme isolé de l'IL-1B-511. En effet, si celui-ci est, comme le génotype composite de Kornman, susceptible d'induire une augmentation de la production d'IL-1, Li et coll. sont en contradiction avec Parkhill et coll. qui, en 2000, ont montré une association entre le portage du gène IL-1B+3953^{1/1} chez des fumeurs et la présence de parodontite agressive (à l'époque « parodontite à progression rapide »). Selon Li et coll., le portage de l'allèle 1, en particulier chez les patients homozygotes pour cet allèle, a tendance à diminuer la production d'IL-1. De même, le tabac qui, globalement, diminue les défenses des tissus notamment en diminuant leur vascularisation (113), a un effet inhibiteur sur la sécrétion (et non sur la synthèse) de l'IL-1. Cette hypothèse est validée par une étude qui précise les effets de la nicotine sur des cellules gingivales (15). Cette double inhibition de l'IL-1 est à l'origine d'une diminution de la réponse immunitaire, et par conséquent d'une augmentation de la susceptibilité à la parodontite agressive, dont on sait qu'elle s'installe facilement sur un terrain immunodéprimé (166). Les fumeurs porteurs de l'allèle 2 de l'IL-1B+3953 sont donc moins atteints par la parodontite agressive que ceux qui ne le portent pas (131).

V.2.2.3 - équivocité de la relation

Les effets du tabac sur l'interleukine-1 sont donc discutés. Il est difficile de savoir dans quel cas les conséquences du tabac induisent une augmentation ou bien une diminution de la sécrétion d'IL-1. Il a été montré, dans une étude réalisée sur seulement 13 patients gros fumeurs et 10 patients non fumeurs (138), que la quantité d'IL-1 β détectée dans le fluide gingival des fumeurs est inférieure à celle détectée dans le fluide gingival des patients non fumeurs. Cependant, cette différence n'est significative que pour les prélèvements effectués dans les sites profonds et avec

saignement, c'est à dire les sites actifs de la maladie parodontale (11); il n'y a aucune différence statistique pour les prélèvements réalisés dans des sites sains, ou bien dans des sites profonds sans saignement. La vasoconstriction due à la nicotine pourrait diminuer les apports en cytokine. De plus, qu'il y ait moins d'IL-1 β détectée ne signifie pas qu'il y ait moins d'IL-1 β produite, sécrétée et active. En effet, il peut y avoir de grandes quantités d'IL-1 retenues dans le compartiment intracellulaire, ou bien liées à des récepteurs (46).

V.2.3 - interférences entre les deux facteurs de risque : polymorphisme et tabagisme

V.2.3.1 - arguments pour l'indépendance relative des deux facteurs de risque

Dans l'étude de Lopez et coll. réalisée en 2005 sur 330 malades et 101 patients dans le groupe contrôle, le lien mis en évidence entre le portage du génotype composite de Kornman et la présence de parodontite n'est pas modifié par le facteur « tabagisme ». Selon ces auteurs, le polymorphisme de l'IL-1 et le tabagisme sont des facteurs de risque entièrement indépendants l'un de l'autre. C'est une position marginale dans la littérature. Les auteurs précisent que la population étudiée est jeune (30 ans en moyenne), et que par conséquent, l'exposition du tabac sur le parodonte de ces patients, même fumeurs, est restée limitée dans le temps. Cela explique que l'impact des toxiques du tabac sur le parodonte soit mineur dans cette étude.

V.2.3.2 - arguments pour une relation étroite entre les deux facteurs de risque

Dans plusieurs études (119, 98, 114, 100, 102), parmi lesquelles l'étude fondatrice de Kornman et coll. en 1997, il existe chez les patients non fumeurs un lien entre le polymorphisme de l'IL-1 et la présence soit d'une parodontite chronique (119, 100) soit d'une inflammation gingivale (102), ou bien le lien est établi entre le polymorphisme de l'IL-1 et la sévérité de l'atteinte parodontale (98). Le polymorphisme associé est soit le génotype composite de Kornman (98, 114, 102), soit la présence de l'allèle 2 selon diverses modalités (119, 100). Quoiqu'il en soit, la relation polymorphisme/parodontite n'existe plus chez les patients fumeurs. Il y a donc bien une interaction entre le facteur de risque « tabagisme » et le facteur de risque « polymorphisme », à supposer que celui-ci existe bien. Cette interaction est caractéristique des relations qui existent entre le facteur de risque « polymorphisme » et l'ensemble des facteurs environnementaux et comportementaux, dont fait partie le tabac (114, 155). Puisque dans ces études les patients fumeurs ne montrent pas de lien entre polymorphisme et parodontite, Moreira et coll. en concluent en 2005 que le tabac a un effet

puissant sur le parodonte, au point de prendre le dessus sur le polymorphisme et de masquer ce facteur de risque. Pihlstrom et coll. abondent dans ce sens en 1998 en disant que le tabac masque toute susceptibilité individuelle. Tous les facteurs de risque peuvent agir en synergie (117), il faut donc tous les prendre en compte; il n'est pas possible de se focaliser sur l'un et d'ignorer les autres. Les études futures doivent intégrer les notions d'ethnie, de localisation géographique, de sexe (106), d'âge, d'éducation, d'hygiène (117), en plus des facteurs génétiques et comportementaux (155).

VI - DIAGNOSTIC ET PREVENTION

VI.1 - introduction

Les méthodes de diagnostic actuelles les plus utilisées ne font que constater la destruction des tissus alors qu'elle a déjà eu lieu (170). Les praticiens ne disposent d'aucun test de prédictibilité fiable, spécifique et sensible (67), ce qui serait pourtant très utile. En effet, parmi tous les patients atteints d'une inflammation du parodonte superficiel (gingivite), seuls quelques-uns développeront une inflammation du parodonte profond (parodontite proprement dite), avec les destructions tissulaires qui s'ensuivent (11). La détection précoce de ces patients susceptibles de développer une parodontite présente donc un grand intérêt clinique. En plus de la détection des principaux facteurs de risque (tabagisme, diabète, stress etc.), la mesure de l'IL-1 dans le fluide gingival, ainsi que l'investigation de son génotype pourraient présenter un intérêt.

VI.2 - mesure de l'IL-1 β dans les tissus

L'IL-1 β joue un rôle dans le mécanisme pathogénique des maladies parodontales; elle est associée à l'état inflammatoire du parodonte. Hou et coll. ont suggéré en 2003 que la détection de quantité anormalement élevée d'IL-1 β dans les tissus permettrait de diagnostiquer la maladie parodontale avant que les destructions tissulaires soient trop avancées. Ils l'ont vérifié sur 28 patients, la moitié d'entre eux étant atteints de maladie parodontale. Ils ont constaté que la quantité d'IL-1 β présente dans les tissus est corrélée aux altérations tissulaires. Pour ces auteurs, la mesure de l'IL-1 est une aide pour le diagnostic, qui permettrait de détecter des parodontites à un stade infraclinique. Cependant, pour vérifier cette théorie, il faudrait pouvoir suivre l'évolution d'un grand nombre de patients et savoir, à long terme, qui développe la maladie.

Pour Keles et coll. en 2005, le niveau d'IL-1 β dans les tissus participe à prouver, de même

que les examens radiologiques et histologiques, la présence d'une inflammation parodontale chronique, déclenchée de façon artificielle sur des rats. Wilton et coll. ont émis en 1992 l'hypothèse que la détection de l'IL-1 β en quantité anormalement élevée dans le sulcus, éventuellement dans les poches gingivales, permet de différencier les sites actifs des sites stables.

Il s'avère donc que la détection de l'IL-1 β dans le tissu parodontal, qui peut se faire facilement en bouche après un prélèvement de fluide gingival, ou bien de façon invasive par biopsie et examen histologique, pourrait être une aide pour le diagnostic de l'état inflammatoire du parodonte. Il faudrait définir des données physiologiques et pathologiques standards, alors que les études ont toujours fonctionné par comparaison. L'avantage de cette méthode par rapport aux méthodes traditionnelles (examen clinique, radiologique, bactériologique) n'est néanmoins pas démontré.

VI.3 - test prédictif lié au polymorphisme de l'IL-1

VI.3.1 - description du test et arguments du fabricant

Tenant pour acquise l'hypothèse de l'existence d'un facteur de risque génétique pour la parodontite lié au polymorphisme de l'IL-1, la firme Interleukin Genetics (Waltham, Etats-Unis) commercialise le test GenoType[®]PST[®], mis au point par Kornman et Newman, depuis le 3 octobre 1997. Il répond au marquage CE. Il se présente sous la forme d'un kit comprenant une bandelette appelée DNA-Strip[®] sensibilisée avec des sondes ADN spécifiques, de l'ADN contrôle d'origine humaine, ainsi que différents matériels et réactifs. Une abondante documentation est disponible sur le site internet du fabricant Interleukin Genetics (82) ainsi que sur le site internet (64) de la filiale allemande Hain Lifescience GmbH in Nehren, et une description en est faite dans l'ouvrage de Wolf et coll. paru en 2005. Ce test génétique permet de détecter la présence du génotype composite (de Kornman) à partir de cellules de l'épithélium jugal, recueillies en frottant une brosse stérile contre la paroi interne de la joue du patient, ou bien à partir de cellules sanguines. Le prélèvement buccal, non invasif, est réalisé par le chirurgien-dentiste ou, le cas échéant, par l'hygiéniste dentaire. L'ADN, présent en faible quantité, doit être amplifié par PCR avant évaluation. Les résultats sont interprétés avec des bandelettes colorées. Seul un laboratoire spécialisé en biologie moléculaire est apte à réaliser les manipulations. Son coût indicatif est d'environ 115 euros, ce qui pour le laboratoire est modéré par rapport aux avantages qui peuvent en être retirés en terme de prédiction, et il n'est réalisé qu'une seule fois pour un patient (26).

Une variante du test PST[®], le test GenoType[®]PST[®]Plus, permet de détecter en plus le

polymorphisme du gène de l'IL-1ra : IL-1RN+2018.

Selon les données de Hain Lifescience, le patient positif au test présente un risque particulier d'être atteint un jour ou l'autre de parodontite sévère. Associé d'une part à un ou plusieurs autres facteurs de risque tels que le tabagisme, une hygiène orale déficiente, la présence d'une maladie systémique particulière, ou le stress, d'autre part à la présence de bactéries parodontopathogènes (pour la détection desquelles Hain Lifescience commercialise un test, le microDent[®]), le risque est grand de voir se développer une parodontite chez ce patient.

Les indications originelles du test selon le fabricant (64, 9) sont les suivantes :

- tout patient, lors d'une évaluation globale des risques,
- parodontite agressive (*sic*), chronique ou réfractaire, afin de planifier un traitement approprié,
- parodontite établie avec perte d'attache, afin d'en prévoir l'évolution,
- présence de parodontite dans la famille,
- présence de patients positifs au test dans la famille,
- avant une chirurgie implantaire,
- avant une thérapeutique orthodontique chez l'adulte.

Les objectifs du test sont de détecter les individus à risque afin

- d'optimiser la thérapeutique,
- d'optimiser la prophylaxie et la maintenance.

Les indications ont été mise à jour d'après les données de la littérature dans le bulletin n°4 d'Interleukin Genetics (82). Elles sont désormais, toujours selon le fabricant, les suivantes :

1) Fumeurs ou anciens fumeurs ayant arrêté récemment le tabagisme pour

- préparation des traitements,
- établissement d'un programme de maintenance parodontale,
- établissement d'un programme de maintenance implantaire,

2) Patients dont le pronostic doit être précisé pour

- des restaurations complexes,
- des dents sévèrement atteintes,
- des dents ne répondant pas au traitement entrepris,

3) Patients avec des signes précoces de maladie, à savoir :

- saignements généralisés au sondage,
- perte osseuse radiographique,

4) Patients devant subir un traitement lourd, afin de mieux prévoir les résultats

- d'une chirurgie parodontale majeure (*sic*),

- d'un traitement implantaire,
- d'un traitement orthodontique,
- d'une chirurgie mucogingivale,

5) Patients porteurs de risques médicaux :

- diabète,
- pathologie cardiovasculaire,
- ostéoporose,
- maladie respiratoire,

6) Femme atteinte de maladie parodontale voulant éviter des complications car elles sont

- actuellement enceintes,
- ou envisagent de l'être,

7) Appartenance à une famille dont certain(s) membre(s) sont porteurs

- d'une maladie parodontale sévère,
- du génotype composite (IL-1+).

VI.3.2 - discussion

VI.3.2.1 - arguments

Charon et Mouton (26) ont passé en revue un certain nombre d'études en faveur de l'utilisation du PST[®]. Ainsi, les patients positifs au test (PST+), donc porteurs du génotype composite, présentent plus d'inflammation et plus de saignement au sondage que les patients négatifs au test (PST-). Les monocytes des patients PST+ produisent *in vitro* 2 à 4 fois plus d'IL-1 β que ceux des patients PST- à charge bactérienne identique (134) et la concentration en IL-1 β dans le fluide gingival et dans les tissus parodontaux est plus élevée chez les patients PST+. Ces patients sont porteurs de plus de bactéries parodontopathogènes (qualitativement et quantitativement) que les patients PST- (153). L'existence du tabagisme chez les patients PST+ est encore plus délétère pour le parodonte que chez les patients PST-. Plus de 80% des parodontites sévères pourraient s'expliquer par la présence du génotype composite associée au tabac. Les auteurs de la revue considèrent que les performances de ce test appellent encore à l'heure actuelle des réserves, étant donné le peu de recul dont disposent les cliniciens, mais qu'il ouvre des perspectives intéressantes.

La validité de ce test repose sur l'existence du facteur de risque génétique lié au polymorphisme de l'IL-1. Or, nous l'avons vu, si l'existence d'un facteur génétique pour la parodontite est reconnue, le rôle du polymorphisme de l'IL-1 est encore très discuté, en particulier

lorsqu'il est cumulé à d'autres facteurs de risque comme le tabagisme. La courbe ci-dessous (illustration 15) représente le nombre de patients atteints de pertes osseuses alvéolaires sévères ($\geq 30\%$) en fonction de l'âge. Elle est présentée par le bulletin n°3 d'Interleukin Genetics (82), et est sensée démontrer l'utilité du test PST[®]. Cependant, ces courbes, qui proviennent de données jamais publiées, sont peu précises. En effet, il ne s'agit probablement pas d'une étude de suivi des patients pendant 20 ans, mais plus probablement d'un état des lieux à un moment donné d'une population donnée. L'effectif par classe d'âge, inconnu, est sans doute très faible, ce qui laisse penser que les résultats sont peu significatifs.

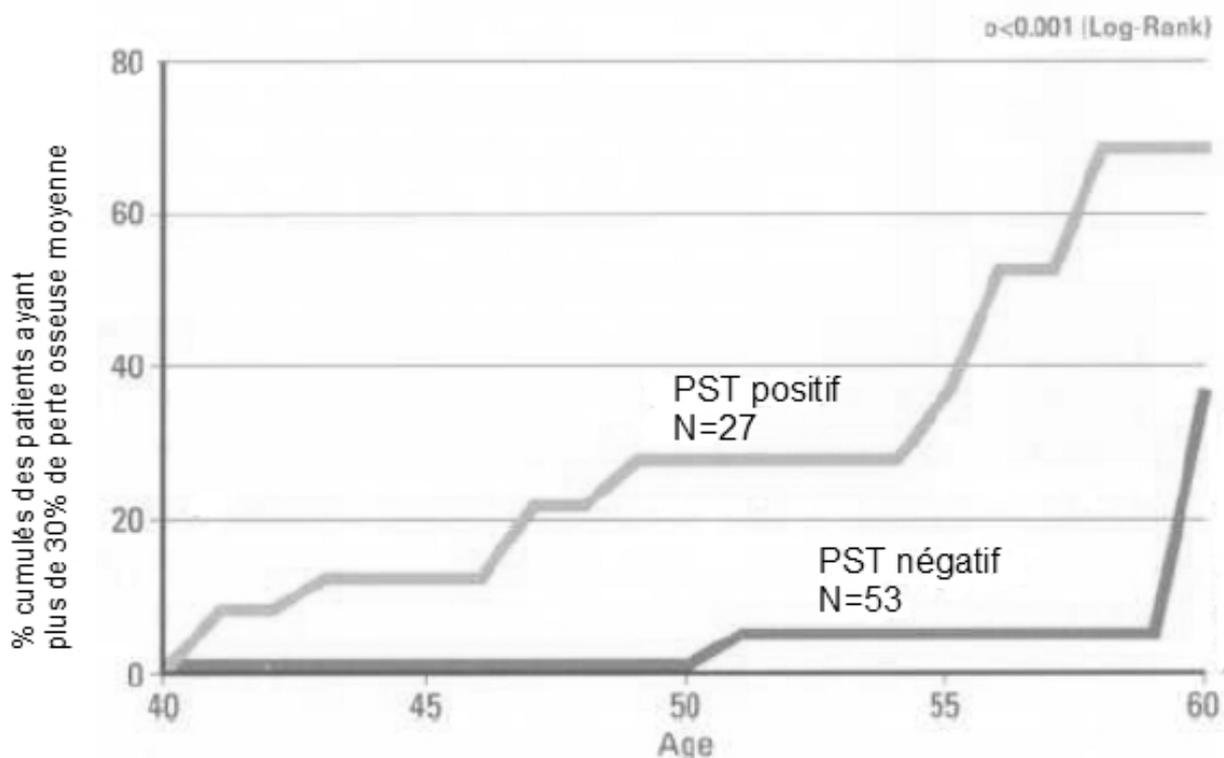


Illustration 15 : Probabilité de développer une parodontite sévère, d'après Kornman et coll. (non publié).

Pour les défenseurs du test, l'influence du polymorphisme de l'IL-1 s'explique non pas par l'existence de déséquilibres de liaison, mais par l'élévation de la production d'IL-1 lorsque le génotype composite est présent (134), ce qui exacerbe l'inflammation et les destructions tissulaires. Cependant, certains auteurs (50) n'ont pas réussi à reproduire ces résultats. Pour Checchi et coll. en 2004, il n'y a pas d'association entre la positivité au test PST[®] et la sévérité de la maladie parodontale (il est vrai que l'échantillon de cette étude est faible : seulement 25 patients). Mark et ses collaborateurs, dont font partie Haffajee, Socransky et Kornman (112), n'ont pas trouvé d'association entre la production d'IL-1 et l'appartenance au groupe PST+ ou PST-. Selon eux, il

existe d'autres loci que ceux qui sont testés par le PST[®] qui ont un rôle de régulation dans la réponse monocytaire en IL-1. Le PST[®] serait donc insuffisant non seulement pour détecter un risque de parodontite, mais même pour détecter une possibilité de réponse anormale en IL-1.

Selon la documentation de Interleukin Genetics (82), le test n'est pas contre-indiqué chez les patients fumeurs. Or il est probable que le tabac ait un effet tellement puissant qu'il masque le facteur de risque génétique (119). Par conséquent, dans une population de patients fumeurs, le test PST[®] ne permettrait pas de distinguer des patients plus exposés que d'autres à la maladie parodontale. En ce qui concerne la parodontite agressive, on trouve dans le troisième bulletin émis par Interleukin Genetics (82) un paragraphe qui relativise l'utilité clinique du test PST[®] pour les patients atteints de parodontite agressive. En effet, conformément à la littérature (93), le génotype composite n'est en aucun cas un facteur de risque pour la parodontite agressive (95), alors qu'il faisait pourtant partie des indications proposées par Interleukin Genetics dans un premier temps (64).

La documentation et l'argumentation fournies par le fabricant pour défendre le PST[®] s'appuient sur les études menées par Kornman et coll. en 1997 et celles qui ont suivi, notamment McGuire et coll. en 1999. Selon cette étude portant sur 42 patients caucasiens atteints de parodontite chronique et suivis pendant 14 ans, les patients porteurs du génotype composite de Kornman, nommés IL-1+ (le terme de PST n'était pas encore utilisé), ont 2,7 fois plus de dent perdues que les autres, les patients gros fumeurs en ont 2,9 fois plus, et le cumul des deux facteurs de risque donne un risque multiplié par 7,7. La valeur prédictive positive du génotype composite pour la parodontite chronique serait de 89%, la valeur prédictive négative de 90% (110). Apparemment, cela valide l'utilité du test. Pourtant, il faudrait aussi prendre en compte les conclusions des revues de Greenstein et coll. en 2002, Taylor et coll. en 2004, Loss et coll. en 2005, Heitz-Mayfield en 2005, Shapira et coll. en 2005, Kinane et coll. en 2005, et Takashiba et Naruishi en 2006. Tous ces auteurs affirment qu'il n'existe aucune preuve scientifique valable qui établit le rôle du polymorphisme de l'IL-1 comme facteur de risque pour la parodontite.

VI.3.2.2 - opinions

Dans un entretien avec Interleukin Genetics (82), Tonetti, parodontologiste internationalement considéré, reconnaît qu'il n'y a encore aucune preuve directe de de l'apport d'un bénéfice réel du PST[®] comme moyen de prévention. Néanmoins, il ajoute que devant une telle lacune des connaissances, le thérapeute peut adopter deux attitudes différentes. Il peut ne pas changer sa manière de prendre en charge les patients, et attendre d'obtenir un jour des réponses plus précises, ou bien il peut raisonnablement choisir de faire profiter le patient de ces nouvelles

techniques (non invasives), ce qui peut, même aléatoirement, leur apporter un certain bénéfice, et contribuer à améliorer les connaissances médicales. Dans le cadre d'une prise en charge globale du patient, il est bon de rassembler le plus d'information possible sur lui, afin de mettre le plus de chance possible de son côté. Citant le mathématicien français Laplace, l'approche clinique du praticien est pour Tonetti forcément probabiliste, sans pour autant qu'elle soit irrationnelle.

Pour Sanders (82), praticien de ville à Phoenix qui utilise le test PST[®] depuis sa commercialisation, celui-ci est un élément essentiel pour l'information du patient, y compris du patient fumeur, et donc pour sa motivation qui est la véritable clef de la réussite de tout traitement parodontal. Cependant, cet avis personnel n'a aucune valeur scientifique, et aucune étude publiée ne s'est penchée sur l'impact du test sur la motivation des patients.

Kornman est le premier à avoir prouvé l'existence d'un lien entre le polymorphisme de l'IL-1, en particulier du génotype composite, et la sévérité des maladies parodontales (98), ce qui a servi de base au développement du test PST[®]. Il est aussi le chef du département scientifique du laboratoire Interleukin Genetics, dont il est un des fondateurs, et pour lequel il a réalisé un entretien, paru dans le bulletin n°4 (82). Comme Tonetti, il réaffirme que la connaissance d'un risque pour le futur ne peut se concevoir qu'en terme de probabilité. Pour lui, la maîtrise des facteurs hygiène, tabac et diabète n'est plus suffisante pour soigner tous les patients, en particulier ceux qui sont atteints de parodontite sévère, notamment compte tenu des interactions avec d'autres problèmes de santé (cardiovasculaire *etc.*). Les fonctions de Kornman au sein de la firme Interleukin Genetics laissent néanmoins soupçonner l'existence possible de conflits d'intérêts, puisqu'il est financièrement intéressé aux résultats commerciaux du PST[®].

Selon Charon (82), la mutation d'un ou de deux nucléotides du gène de l'IL-1 peut avoir des répercussions sur le plan clinique, mais les mécanismes de ces répercussions sont loin d'être simples, et leur compréhension n'est pas complètement acquise. Néanmoins, la connaissance de ces mutations est pour lui le seul moyen de pouvoir tenter de prédire l'avenir d'un patient et d'une maladie, même si tous les facteurs ne sont pas connus ou maîtrisés. Certains patients à risque ne peuvent pas être détectés autrement que par un test génétique, et le PST[®] est le seul disponible (26). Pour ces raisons, Charron ajoute aux indications habituelles du test les patientes enceintes ou prévoyant de l'être, ainsi que les patients à risque cardio-vasculaire. En effet, il s'avèrerait que les maladies parodontales confèrent un risque plus élevé d'accouchements prématurés, de maladies cardiovasculaires et de maladies respiratoires par rapport à la population générale. Charron intègre le PST[®] dans les facteurs de risque à détecter chez un patient. Le risque global est déterminé à partir d'un tableau récapitulatif.

	<i>Risque faible</i>	<i>Risque modéré</i>	<i>Haut risque</i>
polymorphisme de l'IL-1	Négatif	Négatif	Positif
Tabac	Non, ou très ancien	Moins de 10/jours	Plus de 10/jours, ou depuis longtemps
Stress	Non	Occasionnel ou résolu	Stress aigu, anxiété
Passé médical	Non	Oreille, gorge, nez	Virus, diabète, sida, trisomie, chimiothérapie, immunosuppresseurs
Activité carieuse	Plus de 15	Entre 5 et 14	Moins de 5
Antécédent de GUNA³	Non	Gingivite chronique	Oui

Tableau 10 : Etablissement du profil de risque du patient pour la parodontite, d'après Charon (2003) et (82).

VI.3.2.3 - fréquence d'utilisation du test PST[®]

Pour connaître l'utilisation que font du PST[®] les chirurgiens-dentistes ayant une activité de parodontologie, j'ai réalisé un questionnaire⁴ à leur intention. Ce questionnaire a été adressé, par courriel, par l'intermédiaire de la Société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale (SFPIO) à 94 praticiens exerçant en France, et par l'intermédiaire de la Société Belge de Parodontologie (SBP) à 29 praticiens belges francophones. 123 praticiens ont été sollicités au total. Seulement 24 ont répondu, soit un dentiste sur cinq.

On peut interpréter (avec prudence) ce faible taux de réponse en supposant que l'intérêt manifesté pour le PST[®] est faible, puisque l'on peut émettre l'hypothèse que la plupart des dentistes qui n'ont pas répondu ne l'utilise pas.

Parmi les praticiens ayant répondu, 35% des français exercent en parodontologie/implantologie exclusive et le reste en omnipratique; tous les belges sont en parodontologie/implantologie exclusive. Un praticien sur deux utilise le PST, en général moins de 10 fois par an. 80% de ceux qui ne l'utilisent pas ne l'ont jamais testé.

Les indications citées sont les suivantes : l'« existence d'antécédents familiaux » et les « parodontites réfractaires », puis les « parodontites sévères », et enfin l'« établissement d'un plan de traitement global complexe chez des patients avec antécédents parodontaux ».

L'utilisation du PST[®] par les chirurgiens-dentistes reste donc relativement confidentielle. Le test ne fait sans doute pas partie de l'arsenal diagnostique de la majorité des praticiens. Interrogés

³ GUNA : Gingivite Ulcéro-Nécrotique Aiguë.

⁴ Le questionnaire est reproduit dans les annexes, à la fin de cette thèse.

par courriel sur le nombre de tests commercialisés, le fabricant américain (Interleukin Genetics) n'a pas donné de réponse, et le distributeur européen (Hain Lifescience) a refusé de donner ses chiffres. Prudemment, nous pourrions en conclure que le test n'a pas rencontré le succès commercial escompté.

VI.3.2.4 - conclusion

Pour préserver la santé des patients, la survenue des maladies parodontales doit être évitée ou repoussée le plus possible, et leur potentiel destructeur contenu. Pour cela, leur diagnostic doit être réalisé le plus précocement possible. Le test PST[®], peu utilisé et dont l'utilité reste donc discutée, pourrait éventuellement apporter un élément supplémentaire utile à la prise en charge du patient, mais ne peut suffire à lui seul. Dans tous les cas de figure (prévention primaire, secondaire et tertiaire), une prise en charge multifactorielle reste nécessaire (157). De plus, le rapport bénéfice/coût est discutable.

VII - IMPLICATION DE L'IL-1 DANS LA THERAPEUTIQUE

VII.1 - pistes thérapeutiques autour de l'interleukine-1

VII.1.1 - introduction

L'IL-1 se trouvant au centre du processus des maladies parodontales, elle est une cible thérapeutique privilégiée (38). C'est pourquoi un certain nombre d'auteurs a suggéré des pistes thérapeutiques ayant pour objet l'inhibition des actions de l'IL-1, en recherchant une diminution des conséquences néfastes pour le parodonte.

VII.1.2 - IL-1ra

Dinarello a réalisé une revue de la littérature (48) sur les différentes stratégies utilisées pour réduire l'activité de l'IL-1 dans des maladies inflammatoires locales et générales. Sont utilisés les récepteurs solubles (appelés IL-1 trap), les anti-corps monoclonaux anti IL-1 β , l'inhibiteur de la caspase-1, et l'anakinra, qui est une IL-1ra recombinante non glycosylée, utilisée sous le nom de Kineret[®]. La polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire, se prête particulièrement bien à ce type de traitement. Une seule injection d'anakinra diminue la douleur pendant une période allant jusqu'à 30 jours, sans effets indésirables, et une injection toutes les 24h est un traitement efficace.

La progression de la destruction osseuse est ralentie (39). Des expérimentations sur la résorption osseuse d'os long et d'os plats de souris (149) ont montré que l'IL-1ra est efficace pour bloquer la résorption osseuse de manière indirecte, en bloquant l'IL-1 et donc la PGE₂. Pour une neutralisation significative, il faut administrer dix fois plus d'IL-1ra que d'IL-1.

Bien que de nombreux essais aient été effectués, notamment avec l'anakinra, sur un grand nombre de maladies inflammatoires telles que l'arthrite, la colite et la granulomatose pulmonaire (5), aucune expérimentation n'a été publiée à ce jour concernant de tels essais appliqués aux parodontites.

VII.1.3 - récepteurs solubles

Delima et coll. ont injecté en 2001 des récepteurs solubles à l'IL-1 et au TNF dans des papilles interdentaires de *Macaca fascicularis* sur lesquels se développait une parodontite expérimentale. Les récepteurs solubles, en se liant à leur ligand, diminuent la quantité de ligand disponible pour les récepteurs cellulaires qui sont les seuls actifs. Il en résulte une atténuation de l'action physiologique ou pathologique de ces ligands, ici de l'IL-1 et du TNF. Delima et coll. ont constaté, dans le groupe des singes traités, une diminution en 6 semaines de la perte d'attache de l'ordre de 50%, et une diminution de la perte de hauteur de l'os alvéolaire de l'ordre de 90% par rapport au groupe contrôle. Dans une autre étude (42), les mêmes auteurs ont suivi le même protocole, ce qui a permis de préciser les résultats précédents. Le recrutement des cellules inflammatoires est ralenti, ainsi que la progression du front inflammatoire. De plus, le récepteur soluble à l'IL-1 (sIL-1RI) est efficace même quand il n'est pas associé à celui du TNF. Selon Xu et coll. en 2005, le récepteur soluble du TNF (sTNFR) interfère avec les fonctions biologiques de l'IL-1 et pourrait lui aussi être utilisé pour le traitement des parodontites.

L'utilisation des récepteurs solubles pourrait donc être une solution. Cependant il reste du chemin à parcourir avant de mettre au point une application clinique d'usage courant. En effet, il est difficilement envisageable de réaliser des injections quotidiennes dans les papilles interdentaires des patients.

VII.1.4 - autres

VII.1.4.1 - PGE₂

L'action de l'IL-1 sur certaines cellules déclenche la sécrétion de PGE₂, qui participe à la réaction inflammatoire. Rausch-Fan et coll. ont montré en 2005 que la sécrétion de PGE₂ induite par l'IL-1 pouvait être inhibée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs des enzymes

cyclooxygénases (COOX), que sont l'indométacine et le NS-398. Cependant, là aussi, les applications cliniques restent à développer.

VII.1.4.2 - NF-κB

Le NF-κB est un facteur de transcription omniprésent d'une part dans les phénomènes conduisant à l'expression de l'IL-1, d'autre part dans les conséquences du signal induit par la liaison de l'IL-1 à son récepteur. Selon Wei et coll. en 2004, l'inhibition du NF-κB pourrait être une piste thérapeutique, dans le but de diminuer l'activité de l'IL-1. Cependant, les implications du NF-κB sont tellement larges que tout traitement le prenant pour cible aurait forcément des effets indésirables non négligeables.

VII.2 - Implication du polymorphisme dans la thérapeutique initiale et dans la thérapeutique de soutien ou maintenance

VII.2.1 - thérapeutique initiale et plan de traitement

Nous l'avons vu, le test PST[®] est normalement conçu pour être un moyen d'optimiser la thérapeutique des maladies parodontales, en proposant un plan de traitement et un suivi adapté au risque individuel du patient (82). Selon Interleukin Genetics, les patients PST+ répondent bien au traitement, mais celui-ci doit être plus lourd (chirurgie, antibiothérapie locale) que le traitement classique proposé aux patients sans risque génétique, et la thérapeutique de soutien doit être intensive. Il est difficile de préciser dans quelle mesure les soins doivent être particuliers pour les patients à risque. En effet, tout patient est normalement soigné de façon rigoureuse. Les patients à risque doivent être prévenus que leur pronostic est moins bon, et que pour mettre toutes les chances de leur côté ils doivent absolument éliminer les autres facteurs de risque quand c'est possible (comme tout patient est censé le faire). De plus, ils doivent être particulièrement assidus aux séances de maintenance, qui seront plus rapprochées que pour un patient sans risque génétique. Aucun protocole précis n'a été proposé dans la littérature.

VII.2.2 - thérapeutiques chirurgicales

VII.2.2.1 - régénération tissulaire guidée (RTG)

De Sanctis et Zucchelli (en 2000) ont étudié l'influence du génotype composite sur la régénération tissulaire guidée chez 40 patients. Après le traitement de pertes osseuses

interproximales supérieures ou égales à 4 mm, par la mise en place de membranes non résorbables selon un protocole classique, les patients ont été suivis et réévalués à 4 ans. Les 35% de patients IL-1+ ont perdu 50% de l'attache qu'ils avaient gagné pendant la première année, et présentent un défaut d'attache significatif par rapport aux patients IL-1- ayant une bonne hygiène. Le portage du génotype composite s'avère donc un facteur de réussite aussi important que le contrôle de plaque. Tous deux doivent être pris en compte pour établir le pronostic de la régénération tissulaire guidée.

VII.2.2.2 - chirurgie mucogingivale

Caffesse et coll. ont, en 2002, suivi 22 patients traités par chirurgie mucogingivale de recouvrement (greffes conjonctives) pour des récessions gingivales. 5 d'entre eux étaient IL-1+. Les auteurs ont constaté que la réponse globale des tissus (mesurée par le niveau d'attache, l'indice gingival et la profondeur de sondage) était, en moyenne, identique pour tous les patients. Par contre, chez les patients IL-1-, le recouvrement total de la récession est plus souvent obtenu. Le pronostic de l'intervention dépendrait donc du profil génétique du patient, bien que l'effectif de cette étude soit réduit.

VII.2.3 - thérapeutique de soutien (maintenance)

Selon Persson et coll. (en 2003), la réponse aux thérapeutiques de soutien est moins favorable chez les patients IL-1+ que chez les patients IL-1-, bien que les résultats soient peu significatifs.

Selon Agerbaek et coll. en 2006, la thérapeutique de soutien permet d'obtenir les mêmes résultats tant chez les patients IL-1+ que chez les patients IL-1-. Cependant, ils notent qu'une charge bactérienne totale plus faible suffit, chez les patients IL-1+, à développer le même niveau d'inflammation que chez les patients IL-1-. Une vigilance accrue est donc nécessaire chez ces patients pour les maintenir dans un état de santé parodontale satisfaisant.

CONCLUSION GENERALE

En raison de son rôle privilégié au coeur de l'inflammation parodontale, l'interleukine-1 suscite beaucoup d'intérêts. Elle est la véritable initiatrice des mécanismes qui conduisent à la destruction des tissus parodontaux. Quand elle est présente en forte quantité, les symptômes cliniques de la maladie augmentent, et son inhibition conduit à leur régression (42). De plus, les patients porteurs d'une ou plusieurs mutations de son gène pourraient être atteints plus sévèrement que les porteurs de l'allèle normal.

Cependant, les mécanismes pathogéniques de la maladie parodontale sont complexes, et l'interleukine-1 peut être relayée par d'autres cytokines comme le TNF- α . De nombreux mécanismes régulateurs existent, dont certains font appel à l'IL-1ra. Les mutations génétiques ayant traits aux parodontites ne concernent pas que les gènes de la famille IL-1, mais aussi de nombreuses molécules (TNF, MMP, FcR, HLA *etc.*). Certains facteurs, comme le tabac ou le diabète, se surajoutent à un possible dysfonctionnement de l'IL-1. De plus, il faut différencier la place de l'IL-1 dans la parodontite chronique et dans la parodontite agressive. Par conséquent, d'autres études sont nécessaires. Elles devront intégrer des cohortes de patients dont le parodonte doit être suivi pendant plusieurs années. La recherche clinique, en collaboration avec la recherche fondamentale, doit identifier avec plus de certitude le ou les gènes incriminés, qu'ils concernent la famille de l'IL-1 proprement dite ou ses molécules accessoires. La possibilité d'inhibition de l'IL-1 doit être approfondie, en tenant compte des études *in vivo* et *in vitro* pratiquées dans d'autres disciplines comme la rhumatologie.

La quantification de l'IL-1 dans le fluide gingival pourrait être une aide au diagnostic d'une inflammation subclinique. Le rapport coût/bénéfice n'est cependant pas suffisant pour avoir intéressé les praticiens.

En pratique, il pourrait être utile pour les praticiens de disposer d'un test clinique simple qui permette de détecter certains patients à risque par le biais du polymorphisme de l'IL-1. Existe-t-il un réel facteur de risque génétique pour la parodontite lié à ce polymorphisme ? Les données actuelles n'apportent que des présomptions. La plus forte d'entre elles concerne la sévérité de la parodontite chronique, pour laquelle le portage du génotype composite de Kornman (détectée par le test PST[®]) pourrait être un facteur de risque chez les patients caucasiens non fumeurs. Comme nous l'avons souligné, d'autres études avec de grands échantillons sont indispensables pour confirmer cette hypothèse. La fiabilité du test PST[®] reste donc à l'heure actuelle sujette à caution. D'autre part, toute autre conclusion, concernant notamment la parodontite agressive, les patients fumeurs, ou bien les patients d'origine ethnique non caucasienne, est prématurée. Il faudra donc rechercher un ou, vraisemblablement, plusieurs autres gènes « candidats », dont telle ou telle mutation représente un

facteur de risque certain pour la parodontite.

L'interleukine-1 constitue-t-elle une cible thérapeutique valable, susceptible d'améliorer la prise en charge des patients atteints de parodontites ? De nombreux essais ont été conduits avec des antagonistes de l'IL-1, dans le but de développer des traitements contre des pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (39), la réaction allergique cutanée (121), la résorption osseuse (149), et même, dans une moindre mesure, la parodontite (43). Toutefois, il est trop tôt pour en dégager une possibilité de traitement applicable sur nos patients, c'est à dire efficace et dénué d'effets indésirables.

Y a-t-il des applications en parodontologie liées à l'IL-1 autres que la prise en charge des parodontites ? Un parallèle peut être établi entre les tissus qui entourent la dent (le parodonte) et ceux qui entourent un implant dentaire endo-osseux (le « péri-implant ») (53, 84, 62). Dans la thérapie implantaire, le contrôle de l'inflammation et le maintien du niveau osseux sont des préoccupations constantes. Les enseignements de la parodontologie, même hésitants, concernant le rôle de l'interleukine-1, seraient applicables à l'implantologie. Le génotype composite pourrait être un facteur de risque pour l'importance de la perte du niveau osseux (53), pour la non ostéointégration (84) et pour les complications biologiques (62). Cependant, peu d'études sont disponibles, et, comme pour le parodonte, des interrogations subsistent au sujet du rôle des facteurs environnementaux comme le tabac. L'implantologie, en constant développement, pourra prendre à son compte les avancées de la parodontologie, afin, comme elle, de proposer des plans de traitement toujours plus efficaces et plus adaptés aux patients.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1 : ABRAHAMSSON KH, KOCH G, NORDERYD O et coll.

Periodontal conditions in a Swedish city population of adolescents: a cross-sectional study.
Swed Dent J 2006;**30**(1):25-34.

2 : AGERBAEK MR, LANG NP et PERSSON GR.

Microbiological composition associated with interleukin-1 gene polymorphism in subjects undergoing supportive periodontal therapy.
J Periodontol 2006;**77**(8):1397-1402.

3 : AGRAWAL AA, KAPLEY A, YELTIWAR RK et PUROHIT HJ.

Assessment of single nucleotide polymorphism at IL-1A+4845 and IL-1B+3953 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in Maharashtrian ethnicity.
J Periodontol 2006;**79**(9):1515-1521.

4 : ANDERSSON J, BJORK L, DINARELLO CA et coll.

Lipopolysaccharide induces human interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 production in the same cell.
Eur J Immunol 1992;**22**(10):2617-2623.

5 : AREND WP, MALYAK M, GUTHRIDGE C et GABAY C.

Interleukine-1 receptor antagonist: role in biology.
Annu Rev Immunol 1998;**16**:27-55.

6 : ARMITAGE GC.

Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.
Ann Periodontol 1999;**4**:1-6.

7 : ARMITAGE GC.

Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases.
Periodontology 2000 2004;**34**:9-21.

8 : ARMITAGE GC, WU Y, WANG HY et coll.

Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage.

J Periodontol 2000;**71**:164-171.

9 : AXELSSON P.

The role of genetic interleukin-1 polymorphism on tooth loss and periodontal support loss in 50-60 years old smokers and non-smokers. Risk Factor in Dentistry Meeting Day, Berne, mai 2001, Oral Presentation.

10 : BELIBASAKIS GN, JOHANSSON A, WANG Y et coll.

Cytokine responses of human gingival fibroblasts to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin.

Cytokine 2005;**30**(2):56-63.

11 : BERCY P et TENENBAUM H.

Parodontologie, du diagnostic à la pratique.

Bruxelles : De Boeck Université, 1996.

12 : BERDELI A, EMINGIL G, GURKAN A et coll.

Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases.

Clin Biochem 2006;**39**(4):357-362.

13 : BERGER P, MCCONNELL JP, NUNN M et coll.

C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations.

Cytokine 2002;**17**(4):171-174.

14 : BERGHOLDT R, LARSEN ZM, ANDERSEN NA et coll.

Characterisation of new polymorphisms in the 5'UTR of the human interleukin-1 receptor type 1 (IL-1R1) gene: linkage to type 1 diabetes and correlation to IL-1RI plasma level.

Genes Immun 2000;**1**(18):495-500.

15 : BERZWEIG E, PAYNE JB, REINHARDT RA et coll.

Nicotine and smokeless tobacco effects on gingival and peripheral blood mononuclear cells.
J Clin Periodontol 1998;**25**:246-252.

16 : BLAKEMORE AIF, COX A, GONZALEZ AM et coll.

Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL-1RN*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus.
Hum Genet 1996;**97**:369-374.

17 : BOCH JA, WARA-ASWAPATI N et AURON PE.

Interleukin-1 signal transduction – Current concepts and relevance to periodontitis.
J Dent Res 2001;**80**(2):400-407.

18 : BODET C, CHANDAD F et GRENIER D.

Inflammatory response of a macrophage/epithelial cell co-culture model to mono and mixed infections with Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia.
Microbes Infect 2006;**8**(1):27-35.

19 : BOIARDI L, SALVARANI C, TIMMS JM et coll.

Interleukin-1 cluster and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in polymyalgia rheumatica.
Clin Exp Rheumatol 2000;**18**(6):675-681.

20 : BOSTANCI N, ILGENLI T, PIRHAN DC et coll.

Relationship between IL-1A polymorphisms and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving Cyclosporin A.
J Clin Periodontol 2006;**33**:771-778.

21 : BRETT PM, ZYGOGIANNI P, GRIFFITHS GS et coll.

Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis.
J Dent Res 2005;**84**(12):1149-1153.

22 : BURMESTER GR et PEZUTTO A.

Atlas de poche d'immunologie.

Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000.

23 : CAFFESSE RG, DE LA ROSA RM, DE LA ROSA GM et WELTMAN R.

Effect of interleukin-1 gene polymorphism in a periodontal healthy Hispanic population treated with mucogingival surgery.

J Clin Periodontal 2002;**29**(2):177-181.

24 : CAVAILLON JM.

Les cytokines de l'inflammation: cytokines et aspects biochimiques de l'inflammation.

C R Séances Soc Biol Fil 1995;**189**(4):531-544.

25 : CHANG YC, CHU SC, YANG SF et coll.

Examination of the signal transduction pathways leading to activation of gelatinolytic activity by interleukin-1 α and *Porphyromonas gingivalis* in the human osteosarcoma cells.

J Periodontal Res 2004;**39**:168-174.

26 : CHARON J et MOUTON C.

Parodontie médicale.

Rueil-Malmaison : CdP, 2003

27 : CHECCI L, GATTO MR, PATTISON A et FELICE P.

Genetic and microbiologic tests in periodontal disease.

Minerva Stomatol 2004;**53**(6):345-353 (Abstract)

28 : CHEN CP, HERTZBEG M, JIANG Y et GRAVES DT.

Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor receptor signaling is not required for bacteria-induced osteoclastogenesis and bone loss but is essential for protecting the host from a mixed anaerobic infection.

Am J Pathol 1999;**155**(6):2145-2152.

29 : CHEN LL et YAN J.

Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide activated bone resorption of osteoclasts by inducing IL-1, TNF and PGE.

Acta Pharmacol Sin 2001;**22**(7):614-618.

30 : CHOI EK, PARK SA, OH WM et coll.

Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in endothelial cells.

FEMS Immunol Med Microbiol 2005;**44**(1):51-58.

31 : CHOU HH, TAKASHIBA S, MAEDA H et coll.

Induction of intracellular interleukin-1 β signals via type II interleukin-1 β receptor in human gingival fibroblasts.

J Dent Res 2000;**79**(9):1683-1688.

32 : CLORE GM, WINGFIELD PT et GRONENBORN AM.

High-resolution three-dimensional structure of interleukin 1 beta in solution by three- and four-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Biochemistry 1991;**30**:2315-2323.

Protein Database Bank ID : 6IL1B.

33 : COX A, CAMP NJ, CANNINGS C et coll.

Combined sib-TDT and TDT provide evidence for linkage of the interleukin-1 gene cluster to erosive rheumatoid arthritis.

Hum Molec Genet 1999;**8**(9):1707:1713.

34 : COX A, CAMP NJ, NICKLIN MJH et coll.

An analysis of linkage disequilibrium in the interleukin-1 gene cluster, using a novel grouping method for multiallelic markers.

Am J Hum Genet 1998;**62**:1180-1188.

35 : CULLINAN EB, KWEE L, NUNES P et coll.

IL-1 receptor accessory protein is an essential component of the IL-1 receptor.

J Immun 1998;**161**:5614-5620.

36 : CULLINAN MP, WESTERMAN B, HAMLET SM et coll.

A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population.

J Clin Periodontol 2001;**28**:1137-1144.

37 : DABROWSKI MP, STANKIEWICZ W, PLUSA T et coll.

Competition of IL-1 and IL-1ra determines lymphocyte response to delayed stimulation with PHA.

Mediators Inflamm 2001;**10**:101-107.

38 : DAYAN S, STASHENKO P, NIEDERMAN R et coll.

Oral epithelial overexpression of IL-1 α causes periodontal disease.

J Dent Res 2004;**83**(10):786-790.

39 : DAYER JM, FEIGE U, EDWARDS CK 3rd et BURGER D.

Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases.

Curr Opin Rheumatol 2001;**13**(3):170-176.

40 : DE SANCTIS M et ZUCHELLI G.

Interleukin-1 gene polymorphisms and longterm stability following guided tissue regeneration therapy.

J Periodontol 2000;**71**(4):606-613.

41 : DELALEU N et BICKEL M.

Interleukin-1 β and interleukin-18 regulation and activity in local inflammation.

Periodontol 2000 2004;**35**:42-52.

42 : DELIMA AJ, KARATZAS S, AMAR S et coll.

Inflammation and tissue loss caused by periodontial pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists.

J Infect Dis 2002;**186**(4):511-516.

43 : DELIMA AJ, OATES T, ASSUMA R et coll.

Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis.

J Clin Periodontol 2001;**28**:233-240.

44 : DEMETER J, MESSER G, RAMISCH S et coll.

Polymorphism within the second intron of the IL-1 receptor antagonist gene in patient with hematopoietic malignancies.

Cytokines Mol Ther 1996;**2**(4):239-242.

45 : DIEHL SR, WANG Y, BROOKS CN et coll.

Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis.

J Periodontol 1999;**74**(4):418-430.

46 : DINARELLO CA.

Biologic basis for interleukin-1 in disease.

Blood 1996;**87**(6):2095-2147.

47 : DINARELLO CA.

Interleukin-1.

Cytokine Growth Factor Rev 1997;**8**(4):253-265.

48 : DINARELLO CA.

Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation.

Curr Opin Pharmacol 2004;**4**(4):378-385.

49 : DINARELLO CA.

Blocking IL-1 in systemic inflammation.

J Exp Med 2005;**201**(9):1355-1359.

50 : DOMINICI R, MALFERRARI G, MARIANI C et coll.

The interleukin-1 beta exonic (+3953) polymorphism does not alter *in vitro* protein secretion.

Exp Mol Pathol 2002;**73**:139-141.

51 : ENGBRETSON SP, LAMSTER IB, HERRERA-ABREU M et coll.

The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in periodontal tissue and gingival crevicular fluid.

J Periodontol 1999;**70**:567-573.

52 : FAIZUDDIN M, BHARATHI SH et ROHINI NV.

Estimation of interleukin-1 β level in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease.

J Periodontol Res 2003;**38**(2):111-114.

53 : FELOUTZIS A, LANG NP, TONETTI MS et coll.

IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factor for peri-implant bone loss in a well-maintained population.

Clin Oral Implants Res 2003;**14**(1):10-17.

54 : FIND-A-DRUG.

Interleukin-1 beta receptor type 1.

<http://www.find-a-drug.org/1g0y-q1.htm>.

55 : FUKUSHIMA H, JIMI E, OKAMOTO F et coll.

IL-1-induced receptor activator of NF- κ B ligand in human periodontal ligament cells involves ERK-dependant PGE₂ production.

Bone 2005;**36**(2):267-275.

56 : GALBRAITH GM, HENDLEY TM, SANDERS JJ et coll.

Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis.

J Clin Periodontol 1999;**26**:705-709.

57 : GRAVES DT, CHEN CP, DOUVILLE C et JIANG Y.

Interleukin-1 receptor signaling rather than that of tumor necrosis factor is critical in protecting the host from the severe consequences of a polymicrobe anaerobic infection.

Infect Immun 2000;**68**(8):4746-4751.

58 : GRAVES DT et COCHRAN D.

The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction.
J Periodontol 2003;**74**(3):391-401.

59 : GRAVES BJ, HADATA MH, HENDRICKSON WA et coll.

Structure of interleukin 1 alpha at 2.7-A resolution.
Biochemistry 1990;**29**:2679-2684.
Protein Database Bank ID : 2ILA.

60 : GRAVES DT, NOOH N et AMAR S.

Comparaison de l'impact de l'IL-1 dans la cicatrisation des plaies cutanées et intraorales.
J Parodontol Implantol Orale 2003;**22**(4):326-335.

61 : GREENSTEIN G et HART TC.

A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis.
J Periodontol 2002;**73**(2):231-247.

62 : GRUICA B, WANG HY, LANG NP et BUSER D.

Impact of IL-1 genotype and smoking on the prognosis of osseointegrated implants.
Clin Oral Implants Res 2004;**15**:393-400.

63 : GUZMAN S, KARIMA M, WANG HY et VAN DYKE TE.

Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population.
J Periodontol 2003;**74**(8):1183-1190.

64 : HAIN LIFESCIENCE GMBH IN NEHREN (laboratoire).

Dental diagnostics.
<http://www.hain-lifescience.com/index.php>

65 : HAN SJ, JEONG SY, NAM YJ et coll.

Xylitol inhibits inflammatory cytokine expression induced by lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis.
Clin Diagn Lab Immunol 2005;**12**(11):1285-1291.

66 : HARTLAND S, NEWTON JL, GRIFFIN SM et DONALDSON PT.

A functional polymorphism in the interleukin-1 receptor-1 gene is associated with the increased risk of Helicobacter pylori but not with gastric cancer.

Dig Dis Sci 2004;**49**(9):1545-1550.

67 : HEITZ-MAYFIELD LJ.

Disease progression : identification of high-risk groups and individuals for periodontitis.

J Clin Periodontol 2005;**32**(6):196-209.

68 : HODGE PJ, RIGGIO MP et KINANE DF.

Failure to detect an association with IL-1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis.

J Clin Periodontol 2001;**28**:430-436.

69 : HOLM-PEDERSEN P, RUSSEL SL, AVLUND K et coll.

Periodontal disease in the oldest-old living in Kungsholmen, Sweden: findings from the KEOHS project.

J Clin Periodontol 2006;**33**(6):376-384.

70 : HONG CY, LIN SK, KOK SH et coll.

The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion.

J Oral Pathol Med 2004;**33**:162-169.

71 : HORTON JE, LEIKEN S et OPPENHEIM JJ.

Human proliferative to saliva and dental plaque deposits.

J Periodontol 1972;**42**:522-7.

72 : HOSPITAL LANE DENTAL PRACTICE.

What is gum disease ?

http://www.hospitallane.com/treatments_gumtreatments.asp.

73 : HOU LT, LIU CM, LIU BY et coll.

Interleukin-1 beta, clinical parameters and matched cellular histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients.

J Periodontol Res 2003;**38**(3):247-254.

74 : HUANG DR, PIRSKANEN R, HJELMSTROM P et LEFVERT AK.

Polymorphisms in IL-1 β and IL-1 receptor antagonist genes are associated with myasthenia gravis.

J Neuroimmunol 1998;**81**:76-81.

75 : HUANG HY et ZHANG JC.

Investigation on the association of interleukin-1 genotype polymorphism with chronic periodontitis.

Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2004;**22**(5):415-419. (Abstract)

76 : HUGHES F, TURNER W, BELIBASAKIS G et MARTUSCELLI G.

Effects of growth factors and cytokines on osteoblast differentiation.

Periodontol 2000 2006;**41**:48-72.

77 : HULKKONEN J, LAIPPALA P et HURME M.

A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 β plasma levels in healthy individuals.

Eur Cytokine Network 2000;**11**:251-255.

78 : HURME M et HELMINEN M.

Polymorphism of the IL-1 gene complex in Epstein Barr virus seronegative and seropositive adult blood donors.

Scand J Immunol 1998;**48**:219-222.

79 : HURME M et SANTILLA S.

IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1ra and IL-1 β genes.

Eur J Immunol 1998;**28**:2598-2602.

80 : IJUIN C, OHNO S, TANIMOTO K et coll.

Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor- α , interleukin-1 β and interferon- γ .

Arch Oral Biol 2001;**46**(8):767-772.

81 : INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE PÉDAGOGIQUE.

Biologie moléculaire.

<http://www.inrp.fr/Access/biotic/biomol/html/glossair.htm>

82 : INTERLEUKIN GENETICS (site internet de la firme).

PST[®].

<http://www.ilgenetics.com/content/products-services/pst.jsp>

83 : IWATA T, MITANI A, ISHIHARA Y et coll.

Aa Y4 capsular polysaccharide induces IL-1 β mRNA expression through the JNK pathway in differentiated THP-1 cells.

Clin Exp Immunol 2005;**141**(2):261-269.

84 : JANSSON H, HAMBERG K, DE BRUYN H et BRATTHALL G.

Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance.

Clin Implant Dent Relat Res 2005;**7**(1):51-59.

85 : JANSSON H, LYSSENKO V, GUSTAVSSON A et coll.

Analysis of the interleukin-1 and interleukin-6 polymorphisms in patients with chronic periodontitis. A pilot study.

Swed Dent J 2006;**30**(1):17-23.

86 : JEPSEN S, EBERHARD J, FRICKE K et coll.

Interleukin-1 gene polymorphisms and experimental gingivitis.

J Clin Periodontol 2003;**30**(2):102-106.

87 : KANANCAT S, MEDURI GU, TOLLEY EA et coll.

Effects of cytokines and endotoxins on the intracellular growth of bacteria.

Infect Immun 1999;**67**(6):2834-2840.

88 : KANEKO S, KOBAYASHI T, YAMAMOTO K et coll.

A novel polymorphism of Fc α RI (CD89) associated with aggressive periodontitis.

Tissue Antigens 2004;**63**(6):572.

89 : KELES GC, ACIKGOZ G, AVAS B et coll.

Determination of systemically and locally induced periodontal defects in rats.

Indian J Med Res 2005;**121**(3):176-184.

90 : KIDA Y, KOBAYASHI M, SUZUKI T et coll.

Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E₂ and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF- κ B in human gingival fibroblasts.

Cytokine 2005;**29**:159-168.

91 : KIDO J, HAYASHI N, KATOAKA M et NAGATA T.

Calprotectin expression in human monocytes: induction by *Pg* LPS, TNF- α and IL-1 β .

J Periodontol 2005;**76**(3):437-442.

92 : KIMBALLGENETICS (laboratoire).

PST[®] genetic test: susceptibility to periodontal disease.

<http://www.kimballgenetics.com/test-pst.html>

93 : KINANE DF.

Influences génétiques dans la pathogénie des maladies parodontales destructrices. Implications diagnostiques.

J Parodontol Implantol Orale 2000;**19**(2):117-139.

94 : KINANE DF.

Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease.

Crit Rev Oral Biol Med 2003;**14**(6):430-449.

95 : KINANE DF, SHIBA H et HART TC.

The genetic basis of periodontitis.

Periodontol 2000 2005;**39**:91-117.

96 : KONIG J, RUHLING A, PLAGMANN HC et coll.

Influence of interleukin(IL)-1 composite genotype or clinical variable in non-smoking, well-maintained compliant patients with chronic periodontitis.

Swed Dent J 2005;**29**(1):11-16.

97 : KONRADSSON R et VAN DIJKEN JWV.

Interleukin-1 levels in gingival crevicular fluid adjacent to restorations of calcium aluminate cement and resin composite.

J Clin Periodontol 2005;**32**:462-466.

98 : KORNMAN KS, CRANE A, WANG HY et coll.

The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease.

J Clin Periodontol 1997;**24**:72-77.

99 : KORNMAN KS, PANKOW J, OFFENBACHER S et coll.

Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease.

J Periodontal Res 1999;**34**(7):353-357.

100 : LAINE ML, FARRE MA, GARCIA-GONZALES MA et coll.

Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis.

J Dent Res 2001;**80**(8):1695-1699.

101 : LAINE ML, FARRE MA, GARCIA-GONZALEZ MA et coll.

Risk factors in adult periodontitis: polymorphism in the interleukin-1 gene family.

Ned Tijdschr Tandheelkd 2002;**109**(8):303-306. (Abstract)

102 : LANG NP, TONETTI MS, SUTER J et coll.

Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population.

J Periodontal Res,2000;**35**:102-107.

103 : LAURINCOVA B.

Interleukin-1 family: from genes to human disease.

Acta Univ Palacki Olomuc 2000;**143**:19-29.

104 : LAWSON C, AL-AKOUM M, MAHEUX R et AKOUM A.

Increased expression of interleukin-1 receptor type 1 in active endometriotic lesions.

Reproduction 2007;**133**(1):265-274.

105 : LEE SH, KIM KK et CHOI BK.

Upregulation of intercellular adhesion molecule 1 and proinflammatory cytokines by the major surface proteins of *Treponema maltophilum* and *Treponema lecithinolyicum*, the phylogenetic group IV oral spirochetes associated with periodontitis and endodontic infections.

Infect Immun 2005;**73**(1):268-276.

106 : LI QY, ZHAO HS, MENG HX et coll.

Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalised aggressive periodontitis in a chinese population.

J Periodontol 2004;**75**(12):1627-1635

107 : LI QY, ZHAO HS, MENG HX et coll.

Interleukin-1 polymorphisms in patients with aggressive periodontitis.

Shanghai Kou Qiang Yi Xue 2005;**14**(4):333-337 (Abstract)

108 : LIU R, CAO C et MENG H.

The rôle of IL-1 beta and TNF-alpha in hyperreactivity of neutrophils in rapidly progressive periodontitis patients.

Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2000;**35**(5):327-329. (Abstract)

109 : LOOS BG, JOHN RP et LAINE ML.

Identification of genetic risk factor for periodontitis and possible mechanisms of action.

J Clin Periodontol 2005;**32**(suppl. 6):159-179.

110 : LOPEZ NF, JARA L et VALENZUELA CY.

Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease.

J Periodontol 2005;**76**(2):234-343.

111 : MANTOVANI A.

Novel pathways for negative regulation of inflammatory cytokines.

Biotechnologia Aplicada 1998;**15**:137-140.

112 : MARK LL, HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS et coll.

Effect of the interleukin-1 genotype on monocyte IL-1 β expression in subjects with adult periodontitis.

J Periodontal Res 2000;**35**(3):172-177.

113 : MAVROPOULOS A, AARS H et BRODIN P.

Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva.

J Clin Periodontol 2003;**30**(3):214-221.

114 : MCDEVITT MJ, WANG HY, KNOBELMAN C et coll.

Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice.

J Periodontol 2000;**71**(2):156-163.

115 : MCGUIRE MK et NUNN ME.

Prognosis versus actual outcome. IV The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival.

J Periodontol 1999;**70**:49-56.

116 : MEISEL P, SCHWAHN C, GESCH D et coll.

Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease.

J Periodontol 2004;**75**:236-242.

117 : MEISEL P, SIEGEMUND A, GRIMM R et coll.

The interleukin-1 polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population-based SHIP study.

J Dent Res 2003;**82**(3):189-193.

118 : MICHALOWICZ BS, AEPPLI DP, KUBA RK et coll.

A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height.

J Dent Res 1991;**70**(11):1431-1435.

119 : MOREIRA PR, DE SA AR, XAVIER GM et coll.

A functional interleukin-1 β gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of brazilian individuals.

J Periodont Res 2005;**40**:306-311.

120 : MORK G, SCHJERVEN H, MANGSCHAU L et coll.

Proinflammatory cytokines upregulates expression of calprotectine (L1 protein, MRP-8/MRP-14) in cultured human keratinocytes.

Br J Dermatol 2003;**149**:484-491.

121 : MULLARKEY MF, LEIFERMAN KM, PETERS MS et coll.

Human cutaneous allergic late-phase response is inhibited by soluble IL-1 receptor.

J Immunol 1994;**152**:2013-2041.

122 : MUZZI L, NIERI M, CATTABRIGA M et coll.

The potentiel pronostic value of some periodontal factors for tooth: a retrospective multilevel analysis on periodontal patients treated and maintained over 10 years.

J Periodontol 2006;**77**(12):2084-2089.

123: NICKLIN MJH, BARTON JL, NGUYEN M et coll.

A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster.

Genomics 2002;**79**(5):718-725.

124 : NISHIMURA T, ABE H, ITO H et coll.

IL-1ra versus IL-1 levels in prostatic fluid from prostatitis patients.

Urol Internat 1998;**60**:92-96.

125 : NOGUCHI K, MAEDA M, RUWANPURA SM et ISHIKAWA I.

Prostaglandin E₂ (PGE₂) downregulates interleukin (IL) -1alpha-induced IL-6 production via EP2/EP4 subtypes of PGE₂ receptors in human periodontal ligament cells.

Oral Dis 2005;**11**(3):157-162.

126: NOTHWANG HG, STRAHM B, DENICH D et coll.

Molecular cloning of the interleukin-1 gene cluster: construction of an integrated YAC/PAC contig and a partial transcriptional map in the region of chromosome 2q13.

Genomics 1997;**41**:370-378.

127 : OFFENBACHER S, BARROS SP, CHAMPAGNE CME et coll.

Diagnosis of periodontal disease at the periodontal tissue-biofilm interface : biological correlates.

Oral Biosci Med 2005;**2**(3):215-220

128 : PAGE R.

The rôle of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease.

J Periodontal Res 1991;**26**:230-242.

129 : PALMER G, MEZIN F, JUGE-AUBRY CE et coll.

Interferon β stimulates interleukin 1 receptor antagonist production in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts.

Ann Rheum Dis 2004;**63**:43-49.

130 : PAPAPANOU PN, NEIDERUD AM, SANDROS J et DAHLEN G.

Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study.

J Clin Periodontol 2001;**28**:389-396.

131 : PARKHILL JM, HENNIG BJ, CHAPPLE IL et coll.

Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis.

J Clin Periodontol 2000;**27**(9):682-689.

132 : PERSSON GR, MATULIENE G, RAMSEIER CA et coll.

Influence of IL-1 gene polymorphism on the outcome of supportive periodontal therapy explored by a multi-factoriel periodontal risk assessment model (PRA).

Oral Health Prev Dent 2003;**1**(1):17-27.

133 : PIHLSTROM BL et MICHALOWICZ BS.

Maladies parodontales et risque génétique: une perspective clinique.

J Parodontol implantol orale 1998;**17**(2):123-135.

134 : POCIOT F, MOLVIG J, WOGENSEN L et coll.

A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion *in vitro*.

Eur J Clin Invest 1992;**22**(6):396-402.

135 : QUAPPE L, JARA L et LOPEZ NJ

Association of interleukin-1 polymorphism with aggressive periodontitis

J Periodontol 2004;**75**(11):1509-1515.

136 : Randox®.

IL-1ra.

<http://www.randox.com/English/products.cfm?ccs=1289>.

137 : RAUSCH-FAN X, ULM C, JENSEN-JAROLIM E et coll.

Interleukin-1 β -induced prostaglandin E₂ production by human gingival fibroblasts is upregulated by glycine.

J Periodontol 2005;**76**(7):1182-1188.

138 : RAWLINSON A, GRUMMIT JM, WALSH TF et DOUGLAS CWI.

Interleukin-1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers.

J Clin Periodontol 2005;**30**:42-48.

139 : READ RC, CAMP NJ, DI GIOVINE FS et coll.

An interleukin-1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease.

J Infect Dis 2000;**182**(5):1557-1560.

140 : ROSS KF et HERZBERG MC.

Calprotectin expression by gingival epithelial cells.

Infect Immun 2001;**69**(5):3248-3254.

141 : RUWANPURA SM, NOGUCHI K et ISHIKAWA I.

Prostaglandin E₂ regulates interleukin-1 β -induced matrix metalloprotease-3 production in human gingival fibroblasts.

J Dent Res 2004;**83**(3):260-265.

142 : SAKELLARI D, KATSARES V, GEORGIADOU M et coll.

No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a greek population.

J Clin Periodontol 2006;**33**:765-770.

143 : SAKELLARI K, KOUKOUDETSOS S, ARSENAKIS M et KONSTANTINIDIS A.

Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a greek population.

J Clin Periodontol 2003;**30**(1):35-40.

144 : SANDROS J, KARLSSON C, LAPPIN DF et coll.

Cytokine response of oral epithelial cells to Porphyromonas gingivalis infection.

J Dent Res 2000;**79**(10):1808-1814.

145 : SANTILLA S, SAVINAINEN K et HURME M.

Presence of the IL-1RA allele 2 (IL-1RN*2) is associated with enhanced IL-1 β production *in vitro*.

Scand J Immunol 1998;**47**:195-198.

146 : SCAPOLI C, TROMBELLI L, MAMOLINI E et COLLINS A.

Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis.

Genes Immun 2005;**6**:44-52.

147 : SCAPOLI C, TATAKIS ND, MAMOLINI E et TROMBELLI L.

Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis : interleukin-1 gene cluster polymorphisms.

J Periodontol 2005;**76**(1):49-56.

148 : SCHRIJVER HM, CRUSIUS JBA, UITDEHAAG BMJ et coll.

Association of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist genes with disease severity in MS.

Neurology 1999;**52**:595-599.

149 : SECKINGER P, KLEIN-NULEND J, ALANDER C et coll.

Natural and recombinant human IL-1 receptor antagonists block the effects of IL-1 on bone resorption and prostaglandin production.

J Immunol 1990;**145**(12):4181-4184.

150 : SHAPIRA L, WILENSKY A et KINANE DF.

Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection.

J Clin Periodontol 2005;**32**(6):72-86.

151 : SHULER LA.

Interleukin-1.

<http://www.vetmed.wisc.edu/cbs/schuler/il1.jpg>.

152 : SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD, CUGINI MA et coll.

Microbial complexes in subgingival plaque.

J Clin Periodontol 1998;**25**(2):134-144.

153 : SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD, SMITH C et DUFF GW.

Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients.

J Clin Periodontol 2000;**27**(11):810-818.

154 : TAI H, ENDO H, SHIMADA Y et coll.

Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese.

J Clin Periodontol 2002;**29**(10):882-888.

155 : TAKASHIBA S et NARUISHI K.

Gene polymorphisms in periodontal health and disease.

Periodontol 2000 2006;**40**:94-106.

156 : TARDIF F, ROSS G et ROUABHIA M.

Gingival and dermal fibroblasts produce interleukin-1 β converting enzyme and interleukin-1beta but not interleukin-18 even after stimulation with lipopolysaccharide.

J Cell Physiol 2004;**198**(1):125-132.

157 : TAYLOR JJ, PRESHAW PM et DONALDSON PT.

Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease.

Periodontol 2000 2004;**35**:158-182.

158 : THOMSON WM, EDWARDS SJ, DOBSON-LE DP et coll.

IL-1 genotype and adult periodontitis among young New Zealanders.

J Dent Res 2001;**80**(8):1700-1703.

159 : TOUNTAS NA, CASINI-RAGGI V, YANG H et coll.

Functionnal and ethnic association of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in ulcerative colitis.

Gastroenterology 1999;**117**(4):806-813.

160 : TRACY RP.

The five cardinal signs of inflammation: calor, dolor, rubor, tumor... and penuria.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;**61**:1051-1052.

161 : WADA N, MAEDA H, YOSHIMINE Y et AKAMINE A.

Lipopolysaccharide stimulates expression of osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappa B ligand in periodontal ligament fibroblasts through the induction of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha.

Bone 2004;**35**:629-635.

162 : WALKER SJ, VAN DYKE TE, RICH S et coll.

Genetic polymorphisms of the IL-1alpha and IL-1beta genes in african-american LJP patients and an african-american control population.

J Periodontol 2000;**71**(5):723-728.

163 : WEI PF, HO KY, HO YP et coll.

The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal disease.

J Periodontal Res 2004;**39**:287-293.

164 : WHYTE M, HUBBARD R, MELICONI R et coll.

Increased risk of fibrosis alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms.

Am J Respir Crit Care Med 2000;**162**(2Pt1):755-758.

165 : WILTON JMA, BAMPTON JLM, GRIFFITHS GS et coll.

Interleukin-1 beta (IL-1 β) levels in gingival crevicular fluid from adult with previous evidence of destructive periodontitis. A cross sectionnal study.

J Clin Periodontol 1992;**19**:53-57.

166 : WOLF HF, RATEITSCHAK EM et RATEITSCHAK KH.

Parodontologie. 3^e ed.

Paris : Masson, 2005.

167 : XU Y, ZHANG JC et ZHANG YH.

Construction of the eucaryote expression vector of human soluble tumor necrosis factor receptor.

Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2005;**23**(4):335-337 (Abstract).

168 : YAMADA H, MIZUMOS S, HORAI R et coll.

Protective rôle of interleukin-1 in mycobacterial infection in Il-1 α / β double-knockout mice.
Lab Invest 2000;**80**(5):759-767.

169 : YASUDA H, SHIMA N, NAKAGAWA N et coll.

Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL.
Proc Natl Acad Sci USA 1998;**95**(7):3597-3602.

170 : YOSHINARI N, KAWASE H, MITANI A et coll.

Effects of scaling and root planing on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1 β in gingival crevicular fluid and gingival tissues.
J Periodontal Res 2004;**39**:158-167.

171 : YUAN L et ZHOU WD.

Effect of loss of bite force on interleukin-1 β expression in rat periodontium.
Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2002;**22**(10):925-927 (Abstract)

172 : ZHANG Y, AN HS, TOOFANFARD M et coll.

Low-dose interleukin-1 partially counteracts osteogenic protein-1-induced proteoglycan synthesis by adult bovine intervertebral disk cells.
Am J Phys Med Rehabil 2005;**84**(5):322-329.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Représentation de la structure moléculaire de l'IL-1 β	20
Illustration 2 : Représentation de la structure moléculaire de l'IL-1 α	20
Illustration 3 : Représentation de la structure moléculaire de l'IL-1ra sécrétée.....	21
Illustration 4 : Carte du cluster du gène de l'IL-1 d'après Nicklin et coll. en 2002.....	22
Illustration 5 : Arbre phylogénétique probable de l'évolution de CE3 en tous les membres connus de la famille de l'IL-1.....	23
Illustration 6 : Maturation et sécrétion de l'IL-1 β	31
Illustration 7 : Représentation de la structure moléculaire de l'IL-1RI.....	37
Illustration 8 : Modes de fonctionnement des récepteurs à l'IL-1.....	39
Illustration 9 : Schématisation de la transduction du signal de l'IL-1.....	42
Illustration 10 : Schéma des deux voies la transduction du signal de l'IL-1.....	44
Illustration 11 : Coupe histologique d'une dent et de son parodonte dans la région de la jonction gingivo-dentaire.....	49
Illustration 12 : Illustration de l'aspect clinique du parodonte sain, de la gingivite et de la parodontite.....	52
Illustration 13 : Relations entre IL-1 et les autres cytokines et médiateurs).....	58
Illustration 14 : Mécanismes par lesquels l'IL-1 participe à la destruction des tissus parodontaux. .	65
Illustration 15 : Probabilité de développer une parodontite sévère.....	85

ANNEXES

The Rockefeller University Press
Permissions Department
1114 First Avenue
New York, NY 10021

DATE: April 20, 2007

TO: Charles Hibon

FROM: Suzanne Runyan

RE: Rockefeller University Press permission request

Regarding your request, we are pleased to grant you non-exclusive, non-transferable permission, to reproduce the Rockefeller University Press material requested, provided that you meet the criteria below. **We do not grant blanket permission and must be contacted for any uses other than those specifically permitted herein.**

Permission is valid for use of the following Rockefeller University Press material only:

Journal of Experimental Medicine, 2005, 201:1355–1359; Figure 1

To be reproduced in the following work only:

for inclusion in C. Hibon's PhD thesis entitled "Interleukine-1 et Parodontites" that is being completed at UFR Odontologie (Nantes, France) with submission planned for mid-June, 2007.

Please print the required copyright credit line on the first page that the respective material appears:

“Reproduced from **The Journal of Experimental Medicine, 2005, 201: 1355–1359**. Copyright 2005 The Rockefeller University Press.”

As the article is less than 10 years old, the author's permission is also required. Please contact the original author and email their approval to me at permissions@rockefeller.edu or fax to (212) 327-8589 (Attn.: Suzanne Runyan/Permissions Dept.).

The reproduced Rockefeller University Press material may not be used in any manner other than within the context defined above.

Rockefeller University Press material must not be used in a derogatory manner and must not imply endorsement by Rockefeller University Press.

Thank you for writing. If you have any questions please email me.

Suzanne Runyan
permissions@rockefeller.edu

De : CHARLES A DINARELLO <cdinarelo@mac.com>
Envoyé : lundi 23 avril 2007 15:36:00
À : Charles HIBON <charleshibon@hotmail.com>
Objet : Re: permission to a picture

You have my permission. But please answer this question. Why use the systemic inflammation for a local disease model. Please see also Immunity soon where I have another figure. Final question. Why are French Jewish citizens leaving France to go to Israel? Did the French learn nothing from their role in the Holocaust?

On Saturday, April 21, 2007, at 02:56AM, "Charles HIBON"

<charleshibon@hotmail.com> wrote:

><html><div style='background-color:'><DIV class=RTE>good morning,</DIV>

><DIV class=RTE>I'm a french student in dental surgery, working on IL-1 and periodontitis.</DIV>

><DIV class=RTE>I would ask you permission to utilize, in my thesis (title "interleukine-1 et parodontites", IL-1 and periodontitis), a picture (fig 1, page 1356) from the following article you wrote:</DIV>

><DIV class=RTE> </DIV>

><DIV class=RTE>Dinarelo CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. J Exp Med, 2005;201(9):1355-9.</DIV>

><DIV class=RTE> </DIV>

><DIV class=RTE>

><DIV>Suzanne Runyan (RUP Permissions Dept.) agrees (her permission letter is attached) but your permission is also required, as the article is less 10 years old.</DIV>

><DIV> </DIV>

De : CHARLES A DINARELLO <cdinarelo@mac.com>
Envoyé : vendredi 27 avril 2007 05:04:20
À : Charles HIBON <charleshibon@hotmail.com>
Objet : Re: permission to a picture

Ok to use the figure

On Thursday, April 26, 2007, at 07:35AM, "Charles HIBON"

<charleshibon@hotmail.com> wrote:

```
><html><div style='background-color:'><DIV class=RTE>
><P lang=fr-FR><FONT face="Geneva, Arial, Sans-serif" size=2>I'm waiting for
another permission about a picture from the following article
:</FONT></P>
><P lang=fr-FR>&nbsp;<FONT color=#000000><FONT
size=3>Interleukin-1.</FONT></FONT></P>
><P style="MARGIN-BOTTOM: 0cm; LINE-HEIGHT: 150%" align=justify><SPAN
lang=fr-FR><FONT size=3><FONT color=#000000><SPAN style="FONT-STYLE:
normal">Cytokine Growth Factor Rev</SPAN>,
1997;8(4):253-265.</FONT></FONT></SPAN></P><SPAN lang=fr-FR><FONT size=3>
><P lang=fr-FR><FONT face="Geneva, Arial, Sans-serif" size=2>As the author,
would you agree ? Thank you very much.</FONT></P>
><P lang=fr-FR><FONT face="Geneva, Arial, Sans-serif" size=2>Charles HIBON,
</FONT><A href="mailto:charleshibon@hotmail.com"><FONT face="Geneva, Arial,
Sans-serif" size=2><a href="mailto:charleshibon@hotmail.com"></FONT></A></P></FONT></SPAN></DIV>
><DIV></DIV>
><BLOCKQUOTE style="PADDING-LEFT: 5px; MARGIN-LEFT: 5px; BORDER-LEFT: #a0c6e5
2px solid; MARGIN-RIGHT: 0px"><FONT style="FONT-SIZE: 11px; FONT-FAMILY:
tahoma,sans-serif">
><HR color=#a0c6e5 SIZE=1>
```

De : Rachel Kramer Green <kramer@rcsb.rutgers.edu>
Répondre
à : info <info@rcsb.org>
Envoyé : mardi 8 mai 2007 15:31:07
À : Charles HIBON <charleshibon@hotmail.com>
Cc : info@rcsb.org
Objet : Re: permission to picture

Dear Mr. Hibon,

Thank you for your email message.

Images and data from the RCSB PDB are free for use -- our citation information is at
http://www.rcsb.org/robohelp_f/#site_navigation/citing_the_pdb.htm
and our advisory policy is at
http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=general_information/about_pdb/pdb_advisory.html

Please let us know if we can be of additional assistance.

Sincerely,
Rachel Green

Rachel Kramer Green, Ph.D.
RCSB PDB
kramer@rcsb.rutgers.edu

Charles HIBON wrote:

[good afternoon.](#)

[I'm a french dentist student working on IL-1 and periodontitis.](#)

[I would like to ask your permission to use in my thesis pictures of 3D structure of IL-1A and IL-1B from your web site.](#)

[Thank you very much. Charles HIBON](#)

charleshibon@hotmail.com <<http://by121fd.bay121.hotmail.msn.com/cgi-bin/compose?curmbox=00000000-0000-0000-0000-000000000001&a=6792d64ff141eb3768c206b8df49c82d38a4205b654061536edf2ba5e5b583e5&mailto=1&to=charleshibon@hotmail.com&msg=8A2156F7-2567-4370-9A70-92066D4F2FC5&start=0&len=2978&src=&type=x>>

000000000001&a=6792d64ff141eb3768c206b8df49c82d38a4205b654061536edf2ba5e5b583e5&mailto=1&to=charleshibon@hotmail.com&msg=8A2156F7-2567-4370-9A70-

92066D4F2FC5&start=0&len=2978&src=&type=x>

UFR odontologie, Nantes (France)

De : Downing, Hannah (ELS-OXF) <H.Downing@elsevier.com>
Envoyé : mardi 8 mai 2007 15:10:22

À : "Charles HIBON" <charleshibon@hotmail.com>
Objet : RE: picture from an article

Dear Charles Hibon

We hereby grant you permission to reprint the material detailed below at no charge **in your thesis** subject to the following conditions:

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.

Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

“This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year).”

3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.

This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.

Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Yours sincerely

Clare Truter

Rights Manager, S&T

(fig 2, page 258):
Dinarello CA.
Interleukin-1.
Cytokine Growth Factor Rev, 1997;8(4):253-265.

Monsieur,

Nous acceptons votre demande d'utiliser notre image concernant l'IL-1

Cordialement,

Christian Suarez
Office Manager

Randox Laboratories Ltd.
1115, rue Hélène Boucher, BP 82
34 131 MAUGUIO Cedex

Tel : + 33 (0)4 99 13 67 47

Fax : + 33 (0)4 99 13 67 41

www.randox.com

Randox Laboratories Limited is a company registered within Northern Ireland
with company number N.I. 15738. VAT Registered Number: GB 353 030 400

ANNEXE 1 : SIGLES ET ABREVIATIONS UTILISES

Aa : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

ADN : acide désoxyribonucléique

AP-1 : protéine activatrice 1

ARN : acide ribonucléique

BOP : saignement au sondage

Cdt : cytolethal distending toxin

CE : séquence d'exon commune

COOX : cyclooxygénase

CRP : protéine C-réactive

CSF : facteur stimulant les colonies

DID : diabète insulino-dépendant

DNID : diabète non insulino-dépendant

EGF : Epidermal growth factor

ERK : kinase au signal régulé extracellulaire

FcR : fragment cristallisable du récepteur

FDG : fluoro-désoxy-glucose

FGF : facteur de croissance des fibroblastes

FMF : Familial Mediteranneen Fever

Fn : *Fusobacterium nucleatum*

GAG : glycosaminoglycane

GI : indice gingival

GUNA : gingivite ulcéro-nécrotique aiguë

HAS : synthase du hyaluronane humaine

HLA : antigène du leucocyte humain

ICAM : molécule d'adhésion intercellulaire

ICE : enzyme convertissant l'interleukine

icIL-1ra : IL-1ra intracellulaire

IKK : kinase I κ -B

IL : interleukine

IL-1 : interleukine-1

IL-1ra : antagoniste du récepteur à l'interleukine-1

IL-1RAcP : protéine accessoire de l'IL-1R

IRAK : kinase associée à l'IL-1R
IL-1RI : récepteur de type I à l'IL-1
IL-1RII : récepteur de type II à l'IL-1
IL-1RN : gène codant pour l'IL-1ra
IL-1RN*2 : allèle 2 de l'IL-1RN
IL-1sRI : forme soluble de l'IL-1RI
iPLA2 : phospholipase A2 calcium-indépendante
JNK : kinase c-Jun N-terminale
LDL : lipide de faible densité
LPS : lipo-poly-saccharide
kDa : kilo-dalton
MAP : protéine activée par le mitogène
MCP-1 : protéine chémo-attractante des monocytes 1
MEKK-1 : MAP kinase/ERK Kinase Kinase-1
MMP : métalloprotéase matricielle
Msp : major surface protéines
MyD88 : facteur de différenciation myéloïde D88
NFIL6 : facteur nucléaire de l'IL-6
NF-κB : facteur nucléaire kappa B
NIK : kinase induisant le NF-κB
NO : monoxyde d'azote ou oxyde de nitrite
OAF : facteur activant les ostéoclastes
PAF : facteur d'adhésion plaquettaire
PAL : perte d'attache
PC-PLA-C : phospholipase C spécifique de la phosphatidylcholine
PD : profondeur de poche au sondage
PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes
PDL : ligament parodontal
Pg : *Porphyromonas gingivalis*
PGE₂ : prostaglandine E₂
PI3K : phosphatidylinositol-3 kinase
PCI : pourcentage d'infiltration de cellules inflammatoires
PII : indice de plaque
PMB : polymyxine B

PR3 : protéase 3
PST[®] : test du polymorphisme de l'IL-1
PST+ : patient positif au test PST[®]
PST- : patient négatif au test PST[®]
PTH : hormone thyroïdienne
RANK : activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B
ROS : espèce réactive à l'oxygène
RZF : ring-Type finger
sIL-1ra : IL-1ra soluble
SoJIA : arthrite juvénile systémique idiopathique précoce
sTNFR : récepteur soluble au TNF
TAK1 : kinase 1 activée par TGF- β
Td : Treponema denticola
Tf : Tannerella forsythia
TGF : facteur de croissance des tumeurs
TIMP : inhibiteur tissulaire des MMP
Tl : Treponema lecithinolyicum
Tm : Treponema maltophilum
TNF : facteur nécrosant les tumeurs
TRANCE : TNF-related activation-induced cytokine
TRAF6 : facteur associé au récepteur du TNF
VNTR : séquence tandem répétées en nombre variable
Y4CP : polysaccharide capsulaire

ANNEXE 2 : MODE D'EMPLOI DU PST[®]PLUS

Source : http://www.hain-lifescience.com/products/dental_diagnostics.html#N213

GenoType[®] PST[®]plus

Test d'analyse génétique pour la détection combinée des polymorphismes IL-1A –889, IL-1B +3953 et IL-1RN +2018 du cluster du gène de l'interleukine-1

Principe

Le test **GenoType[®] PST[®]plus** est basé sur la technologie **DNA•STRIP[®]** et permet la caractérisation simultanée des polymorphismes du gène de l'interleukine humaine (IL)-1A en position –889, du gène de de l'interleukine humaine (IL)-1B en position +3953, et de la position +2018 du gène codant pour l'antagoniste du récepteur del'interleukine-1 humaine (IL-1RN).

La procédure complète comporte trois phases : extraction de l'ADN à partir d'échantillons de patients (prélèvements buccaux; kit pour l'extraction de l'ADN non fourni), une amplification multiplex à l'aide d'amorces biotinylées (ADN polymérase thermostable non fournie), et hybridation inverse.

Cette dernière phase comporte les étapes suivantes : dénaturation chimique de l'ADN amplifié, hybridation des amplicons simples brins biotinylés aux sondes pré-immobilisées sur la membrane, lavage stringent, et enfin addition d'un conjugué streptavidine / phosphatase alcaline suivie d'une révélation chromogénique. Les signaux obtenus sont facilement et rapidement interprétés à l'aide d'une matrice fournie avec chaque kit.

Conservation et Précautions

Dès réception, le mélange Amorces/Nucléotides (PNM), ainsi que l'ADN de contrôle (HCD) doivent être conservés à 2-8°C et isolés de toute source d'ADN potentiellement contaminante. Si la durée de conservation doit excéder 4 semaines, conserver à –20°C. Il est recommandé d'aliquoter le PNM afin d'éviter les congélations/décongélations répétées. Conserver tous les autres composants du kit à 2-8°C. Ne pas utiliser les réactifs au-delà de leur date de péremption. Tous les échantillons doivent être considérés comme potentiellement infectieux et être manipulés comme tels. Les échantillons prélevés sur des patients à risques doivent être identifiés et manipulés dans des conditions de sécurité adéquates. La solution d'ADN de contrôle doit être considérée comme potentiellement infectieuse.

Suivre les recommandations (fédérale, nationale, locale) d'hygiène, de sécurité et d'environnement. Se protéger à l'aide de vêtements adéquats et de gants. Observer les précautions usuelles pour la

préparation de l'amplification. Il est essentiel que le matériel et les réactifs utilisés pour l'extraction de l'ADN et pour la préparation de l'amplification soient exempts de DNases.

Lors de la manipulation du kit, tenir compte des indications de sécurité suivantes :

La **Solution de Dénaturation** (DEN) contient du NaOH (<2%) et est irritante pour la peau et les yeux (R36/38 et S26-37/39-45).

Le **Substrat Concentré** (SUB-C) contient du Dimethyl Sulfoxide et est irritante (R36/37/38, S23-26-36).

Pour des informations supplémentaires, consulter les fiches de sécurité, qui peut également être téléchargée à l'adresse suivante : www.hain-lifescience.com/products/msds.html.

Contrôle de Qualité

Afin de contrôler le bon déroulement du test et le bon fonctionnement des réactifs, chaque bandelette comporte 5 zones de contrôle:

- une zone de Contrôle Conjugué pour contrôler la fixation du conjugué sur la bandelette et le bon déroulement de la révélation chromogénique
- 3 zones de Contrôle Sensibilité pour contrôler la sensibilité optimale pour chacun des loci testés
- une zone de Contrôle Spécificité pour contrôler l'apparition des résultats faux positifs

Extraction de l'ADN

L'ADN doit être extrait à partir de sang prélevé en tube EDTA/citrate ou à partir de prélèvements buccaux. L'espace de travail doit être exempt de toute trace d'ADN amplifié. Toutes les procédures d'extraction de l'ADN qui produisent de l'ADN capable d'être amplifié peuvent être employées. Lorsque les prélèvements buccaux sont utilisés comme matériel de départ, le protocole rapide ci-après permet de récupérer une quantité d'ADN suffisante pour l'amplification:

Placer l'écouvillon buccal dans un tube de 1,5 ml et couper la tige à environ 1,5 cm de la tête de l'écouvillon. (la tige doit émerger de la solution durant l'étape 2.

2. Ajouter 200 µl de NaOH 50 mM à chaque échantillon et vortexer au moins 30 secondes.

Incuber 5 minutes à 95°C.

Vortexer 15 secondes et centrifuger 1 seconde. Récupérer l'écouvillon à l'aide de pincettes. Presser la tête de l'écouvillon contre la paroi intérieure du tube pour en extraire tout le liquide.

Ajouter 20 µl de tampon Tris 1M pH 8.0

Vortexer brièvement et centrifuger 1 minute en pleine vitesse dans une centrifugeuse de paillasse.

Transférer le surnageant dans un tube neuf.

Utiliser 5 µl pour la PCR.

Un protocole détaillé peut être obtenu chez votre distributeur ou à l'adresse internet : www.hainlifescience.de/pdf/dnaisol_swabs.pdf

Amplification

Préparer le mélange réactionnel (45µl) dans une pièce exempte d'ADN. L'échantillon d'ADN doit être rajouté dans une pièce séparée. Il est recommandé d'utiliser une ADN polymérase de type « hot start ». Si cette enzyme n'est pas utilisée, tous les pipetages doivent être réalisés sur de la glace.

Préparer le mélange suivant par tube :

- 35 µl de PNM
- 5 µl de tampon d'incubation de la polymérase 10x – non fourni
- x µl de MgCl₂ – non fourni
- 1-2 unité(s) d'ADN polymérase thermostable (se référer au manuel) – non fourni
- y µl d'eau qsp 45 µl (hors volume de l'enzyme) – non fourni
- Ajouter 5 µl de solution d'ADN (20-100 ng d'ADN) pour atteindre un volume final de 50 µl (hors volume de l'enzyme).
- ⁵

Déterminer le nombre d'échantillons à amplifier (nombre d'échantillons à analyser + contrôles). La solution d'ADN à amplifier est remplacée par 5 µl d'eau (contrôle négatif) ou par 5 µl d'ADN de contrôle (HCD, contrôle positif). L'ADN de contrôle est de type sauvage pour les 3 loci examinés. Préparer une solution mère de mélange réactionnel contenant tous les réactifs à l'exception de l'ADN, et bien homogénéiser (ne pas vortexer).

Si le thermocycleur ne possède pas de couvercle chauffant, recouvrir les échantillons d'huile minérale.

Profil d'Amplification :

5 min⁶ 95°C 1 cycle

⁵ Selon le système tampon/enzyme utilisé, la concentration optimale de MgCl₂ peut varier de 1,5 à 2,5 mM. A noter que certains tampons contiennent déjà le MgCl₂.

30 sec 95°C	10 cycles
2 min 58°C	10 cycles
25 sec 95°C	20 cycles
40 sec 53°C	20 cycles
40 sec 70°C	20 cycles
8 min 70°C	1 cycle

Selon le thermocycleur utilisé, le profil d'amplification peut demander des modifications (contacter votre distributeur).

Les produits de l'amplification peuvent être conservés entre +4 et -20°C.

La réaction d'amplification peut être contrôlée par électrophorèse en gel en déposant directement 5 µl de chaque échantillon (sans aucun tampon additionnel). Les amplicons ont une taille de 100 pb (IL-1A), de 95 pb (IL-1B) et de 69 bp (IL-1RN).

Hybridation

Préparation

Préchauffer le bain-marie agitateur/**TwinCubator**[®] à **45°C** (dérivation maximum : +/-1°C). Préchauffer les solutions HYB et STR à 37-45°C avant utilisation. Les réactifs ne doivent présenter aucun précipité (à noter cependant que la solution CON-D est opaque). Si besoin, agiter. Equilibrer les autres réactifs (à l'exception des solutions CON-C et SUB-C) à température ambiante. Dans un tube approprié, diluer le Conjugué Concentré (CON-C, orange) et le Substrat Concentré (SUB-C, jaune) au 1:100 dans un volume adéquat du tampon correspondant (**CON-C avec CON-D, SUB-C avec SUB-D**). Bien homogénéiser et équilibrer à température ambiante. Pour chaque échantillon testé, ajouter 10 µl de concentré à 1 ml de tampon. Diluer CON-C avant chaque utilisation. Une fois dilué, SUB-C reste stable pendant 4 semaines conservé à température ambiante et à l'obscurité.

- **1. Déposer 20µl de Solution de Dénaturation (DEN, bleu) à une extrémité de chaque puits utilisé.**
- **2. Ajouter 20 µl d'échantillon amplifié et mélanger les deux solutions par pipetages répétés. Incuber 5 minutes à température ambiante.**

Pendant ce temps, à l'aide d'une pince, sortir du tube le nombre approprié de bandelettes (STRIPS), et inscrire au crayon leur numéro d'identification dans l'espace situé sous le marquage coloré. Toujours porter des gants pour manipuler les bandelettes.

⁶ La durée de cette étape doit être rallongée en cas d'utilisation d'ADN polymérase de type « hot start » (se référer au manuel de l'enzyme).

3. Ajouter dans chaque puits 1 ml de Tampon d'Hybridation (HYB, vert) préchauffé et homogénéisé. Doucement agiter le bac jusqu'à ce que le mélange devienne une coloration homogène.

Eviter les éclaboussures vers les autres puits.

- **4. Déposer une bandelette dans chaque puits utilisé.**

Les bandelettes doivent être entièrement recouvertes par le liquide, avec la face sensibilisée (identifiable par le marquage coloré) tournée vers le haut. Les bandelettes mal orientées doivent être remises en position à l'aide de pincettes propres. Afin d'éviter toute contamination, bien nettoyer les pincettes après chaque utilisation. Cela vaut aussi pour toutes les étapes suivantes.

- **5. Placer le bac dans bain-marie agitateur/TwinCubator® et incuber 30 minutes à 45°C.**
- Pour le bain-marie agitateur sélectionner une fréquence d'agitation suffisante pour assurer un bon brassage du tampon. Ajuster le niveau de l'eau dans le bain marie/agitateur au moins à un tiers de la hauteur du bac de façon à assurer un bon transfert de chaleur. Cela vaut aussi pour toutes les étapes suivantes.

- **6. Aspirer le Tampon d'Hybridation.**

Utiliser par exemple une pipette pasteur reliée à une pompe à vide.

- **7. Ajouter à chaque puits 1 ml de Solution de Lavage Stringent (STR, rouge) et incuber 15 minutes à 45°C dans le bain-marie agitateur/TwinCubator®.**
- **8. À partir de cette étape, travailler à température ambiante.**
- **Eliminer la Solution de Lavage Stringent.**

Vider la Solution de Lavage Stringent dans un container à déchets. Eliminer tout le liquide résiduel en retournant le bac sur du papier absorbant (effectuer de même pour les autres étapes de lavage).

- **9. Laver chaque puits avec 1 ml de Solution de Rinçage (RIN) et incuber pendant 1 minutes sous agitation (TwinCubator®/plateau agitateur). Vider la Solution de Rinçage.**
- **10. Ajouter à chaque puits 1 ml de Conjugué dilué (voir ci-dessus) et incuber 30 minutes**

sous agitation (TwinCubator®/plateau agitateur).

11. Vider le contenu des puits et rincer sous agitation 1 minute à l'aide de 1 ml de Solution de Rinçage(RIN).Vider RIN. Répéter ce rinçage une nouvelle fois, puis rincer une fois avec environ 1 ml d'eau distillée à l'aide d'une pissette.

Bien éliminer toute trace d'eau dans les puits après cette dernière étape.

12. Ajouter 1 ml de Substrat dilué (voir ci-dessus) dans chaque puits et incuber sans agitation à l'obscurité.

Le temps de révélation peut varier en fonction des conditions de déroulement du test (de 3 à 20 minutes), notamment de la température de la pièce. Des temps de révélation trop longs peuvent entraîner un bruit de fond qui peut gêner l'interprétation des résultats.

13. Arrêter la réaction en rinçant brièvement deux fois à l'eau distillée.

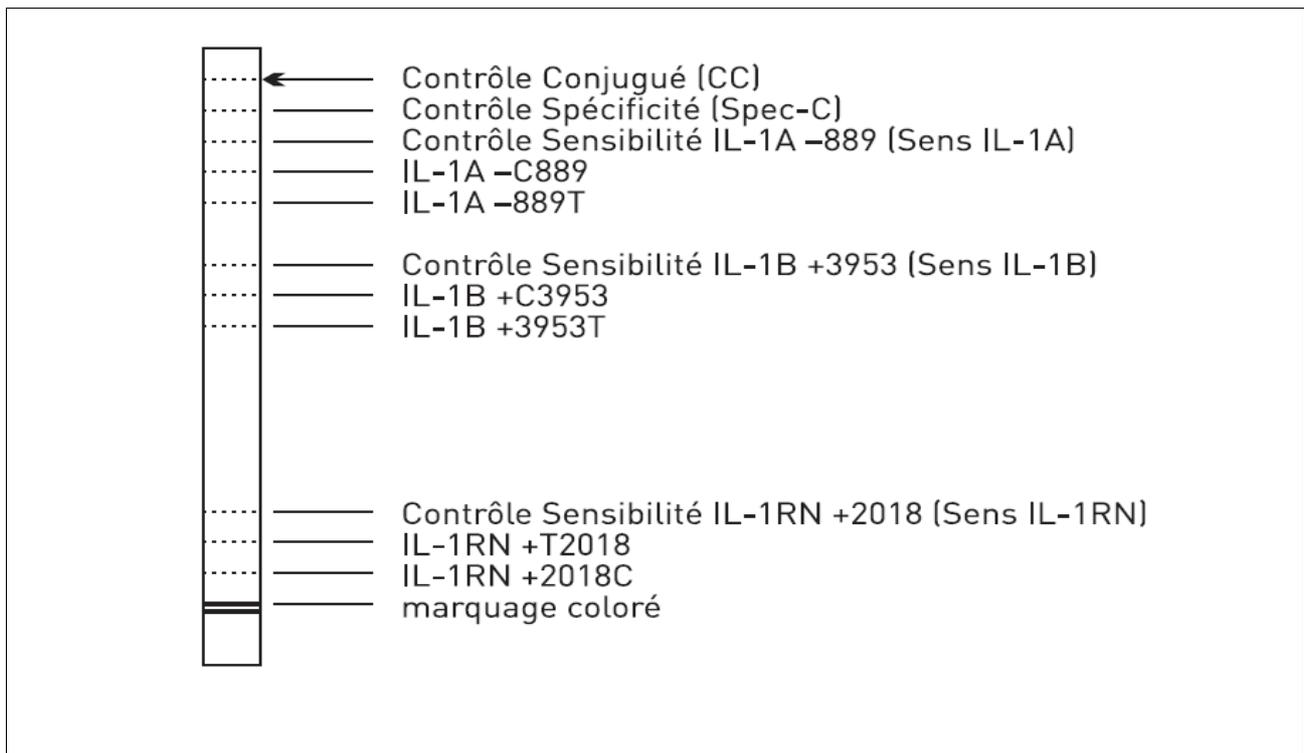
14. À l'aide de pincettes, récupérer les bandelettes et les sécher entre deux couches de papier absorbant.

Évaluation et Interprétation des Résultats

Classer et ranger les bandelettes à l'abri de la lumière. Une feuille d'évaluation est fournie avec le kit, mais peut également être téléchargée à l'adresse suivante :

www.hainlifescience.de/pdf/pstplus_evaluation.pdf

La matrice fournie avec le kit permet d'identifier chaque zone réactionnelle en alignant la bande CC de bandelette et de la matrice. Chaque bandelette comprend 11 zones réactionnelles (voir figure).



Remarque : Cette figure n'est pas représentée dans sa taille originale et ne doit donc pas être utilisée pour l'interprétation.

- **Contrôle Conjugué (CC)**
- Une ligne colorée doit se développer dans cette zone. Cette ligne témoigne de la bonne fixation du conjugué et du bon déroulement de la révélation.
- **Contrôle Spécificité (Spec-C)**
- Aucune ligne colorée ne doit se développer dans cette zone. Le développement d'une ligne colorée de forte intensité témoigne de conditions réactionnelles sub-optimales (par exemple température trop basse durant l'étape de lavage stringent) et indique une réaction non spécifique. Dans ce cas, répéter le test.
- **Contrôle Sensibilité IL-1A -889 (Sens IL-1A)**
- Une ligne colorée doit se développer dans cette zone, indiquant que le test présente une sensibilité optimale.

IL-1A -C889

Le développement d'une ligne colorée dans cette zone indique la présence de l'allèle 1 (C) en position -889 du gène IL-1A.

IL-1A -889T

Le développement d'une ligne colorée dans cette zone indique la présence de l'allèle 2 (T) en position -889 du gène IL-1A. Lorsque le patient est porteur d'une mutation homozygote pour cet allèle, une ligne colorée se développe uniquement dans cette zone. Lorsque le patient est porteur d'une mutation hétérozygote, une ligne colorée se développe parallèlement dans la zone « IL-1A – C889 ».

Contrôle Sensibilité IL-1B +3953 (Sens IL-1B)

Une ligne colorée doit se développer dans cette zone, indiquant que le test présente une sensibilité optimale.

IL-1B +C3953

- Le développement d'une ligne colorée dans cette zone indique la présence de l'allèle 1 (C) en position +3953 du gène IL-1B.

IL-1B +3953T

Le développement d'une ligne colorée dans cette zone indique la présence de l'allèle 2 (T) en position +3953 du gène IL-1B. Lorsque le patient est porteur d'une mutation homozygote pour cet allèle, une ligne colorée se développe uniquement dans cette zone. Lorsque le patient est porteur d'une mutation hétérozygote, une ligne colorée se développe parallèlement dans la zone « IL-1B +C3953 ».

Contrôle Sensibilité IL-1RN +2018 (Sens IL-1RN)

- Une ligne colorée doit se développer dans cette zone, indiquant que le test présente une sensibilité optimale.
- **IL-1RN +T2018**

Le développement d'une ligne colorée dans cette zone indique la présence de l'allèle 1 (T) en position +2018 du gène IL-1RN.

IL-1RN +2018C

- Le développement d'une ligne colorée dans cette zone indique la présence de l'allèle 2 (C) en position +2018 du gène IL-1RN. Lorsque le patient est porteur d'une mutation homozygote pour cet allèle, une ligne colorée se développe uniquement dans cette zone. Lorsque le patient est porteur d'une mutation hétérozygote, une ligne colorée se développe parallèlement dans la zone « IL-1RN +T2018 ».
- L'intensité d'un signal positif doit être comparable à l'intensité du contrôle sensibilité

correspondant. Les résultats restent interprétables même lorsque la bande de contrôle de spécificité présente une faible coloration. Néanmoins, les bandes présentant une intensité comparable à celle de la bande de contrôle de spécificité doivent être considérées non spécifiques.

Limitations

- En vue de l'amplification, l'ADN doit avoir été extrait à l'aide d'une méthode appropriée. L'ADN cible doit avoir été amplifiée efficacement pendant la réaction d'amplification.
- Comme dans tout système de détection basé sur l'hybridation, il subsiste un risque théorique que des variations très rares dans la séquence d'ADN génomique cible et pour lesquelles le test n'a pas été conçu, entraînent un résultat erroné. Le test reflète l'état actuel des connaissances de la société Hain Lifescience.
- L'utilisation de ce kit est réservée à un personnel qualifié déjà formé et rodé aux techniques de biologie moléculaire.
- L'évaluation des performances du test a été réalisée à l'aide de la Taq polymérase HotStarTaq fournie par la société Qiagen.

Causes d'erreurs

Résultats faibles ou absence de signal (incluant la zone de contrôle conjugué)

- Température ambiante trop basse ou réactifs mal équilibrés.
- CON-C et/ou SUB-C n'a pas été ajouté ou était utilisé trop dilué.

Résultats faibles ou absence de signal, excepté dans la zone de contrôle conjugué

- La qualité et/ou la quantité de l'ADN extrait n'ont pas permis une amplification correcte. Analyser l'ADN amplifié sur un gel. Si aucun amplicon n'est visible, répéter les étapes d'extraction et d'amplification. Essayer éventuellement une autre méthode d'extraction de l'ADN (voir chapitre Extraction de l'ADN).
- Température d'incubation trop élevée.

Coloration non homogène

- Les bandelettes n'ont pas été suffisamment immergées lors des différentes incubations.
- Le bac n'a pas été correctement agité.

Bruit de fond important

- CON-C et/ou SUB-C utilisé(s) trop concentré(s).

- Les étapes de lavage n'ont pas été correctement effectuées.
- Les solutions de lavage étaient trop froides lors de leur utilisation.

Signaux faux positifs

- Température d'incubation trop basse.
- Solution d'hybridation et/ou solution de lavage stringent incorrectement équilibrés ou homogénéisés.
- Contamination de l'ADN extrait et/ou des réactifs d'amplification avec de l'ADN précédemment extrait ou amplifié. Lorsque les réactifs d'amplification sont contaminés, un échantillon de contrôle négatif entraîne également le développement des lignes tests.
- Contamination des puits voisins par des éclaboussures lors de l'addition du Solution d'Hybridation.
- Dans certaines conditions du test, une forte concentration d'ADN amplifié peut entraîner une réaction chromogénique très rapide. En pareil cas, afin de prévenir le développement de bandes dues à des réactions d'hybridation croisées, arrêter la réaction chromogénique dès que les premières lignes colorées deviennent visibles.

Matériel requis mais non fourni

- ADN-polymérase thermostable avec tampon (enzyme de type « hot start » recommandée, taux d'extension : (2-4 kb/min à 72°C, demi-vie : 10 min à 97°C, 60 min à 94°C, rendement d'amplification : $>10^5$)
- Bain-marie agitateur/**Twincubator**[®]
- Chronomètre
- Eau (niveau de pureté pour Biologie Moléculaire)
- Embouts de pipettes stériles avec filtre
- Eprouvette graduée
- Gants à usage unique
- Huile minérale, niveau de pureté pour Biologie Moléculaire (pour thermocycleur sans couvercle chauffant)
- Microtubes pour thermocycleur; exempt de contamination par DNase et RNase
- Papier absorbant
- Pincettes
- Pipettes réglables pour 10, 20, 200, et 1000 µl
- Plateau agitateur/**Twincubator**[®]
- Réactifs pour l'extraction de l'ADN ainsi que les appareils associés

- Thermocycleur (taux de chauffage : 3°C/sec, taux de refroidissement : 2°C/sec, précision: +/-0,2°C)
- Thermomètre calibré

Composition du Kit	Quantité	
Bandelettes sensibilisées avec les sondes spécifiques (STRIPS)	12	96
Mélange de Amorces/Nucléotides (PNM) contient amorces spécifiques, nucléotides, colorant	0,5 ml	4 ml
ADN Contrôle (HCD) prêt à l'emploi contient 5-20 ng/µl d'ADN humain	0,025 ml	0,025 ml
Solution de Dénaturation (DEN) prêt à l'emploi contient <2% NaOH, colorant	0,3 ml	2,4 ml
Solution d'Hybridation (HYB) prêt à l'emploi contient 8-10% de détergent anionique, colorant	20 ml	120 ml
Solution de Lavage Stringent (STR) prêt à l'emploi contient >25% d'un sel d'ammonium quaternaire, <1% détergent anionique, colorant	20 ml	120 ml
Solution de Rinçage (RIN) prêt à l'emploi contient du tampon, <1% NaCl, <1% de détergent anionique	50 ml	360 ml
Conjugué Concentré (CON-C) concentré contient de la phosphatase alcaline conjugué à la streptavidine, colorant	0,2 ml	1,2 ml
Tampon Conjugué (CON-D) contient du tampon, 1% agent bloquant, <1% NaCl	20 ml	120 ml
Substrat Concentré (SUB-C) concentré contient du Dimethyl Sulfoxide, solution substrat	0,2 ml	1,2 ml
Tampon Substrat (SUB-D) contient du tampon, <1% MgCl ₂ , <1% NaCl	20 ml	120 ml
bac, feuille d'évaluation	1 de chaque	4 de chaque
manuel d'utilisation, matrice	1 de chaque	1 de chaque

ANNEXE 3 : PROTOCOLE D'ISOLATION DE L'ADN BUCCAL

DNA Isolation from Buccal Swabs

Source : http://www.hain-lifescience.com/products/dental_diagnostics.html#N213

Quick Protocol

The working area must be free from amplified DNA. Heat a heating block to 95°C.

- 1) Place buccal swab in a 1.5 ml centrifugation tube and cut off stick ca 1.5 cm above the head of the swab (the stick is supposed to emerge from the solution in step 2).
- 2) Add 200 µl of 50 mM NaOH to each sample and vortex for at least 30 s.
- 3) Incubate for 5 min at 95°C.
- 4) Vortex for 15 s and briefly spin down. Using forceps, remove swab. When doing so, press the head of the swab against the upper inner wall of the tube in order to remove residual liquid.
- 5) Add 20 µl of 1 M Tris, pH 8.0.
- 6) Briefly vortex and spin down for 1 min at maximum speed in a tabletop centrifuge.
- 7) Transfer supernatant to a clean and labelled tube.
- 8) Use 5 µl for PCR.

Re-Purification

In case no signals are visible after hybridization using DNA isolated with the protocol outlined above, repeat PCR with 35 (10+25) cycles and/or re-purify DNA with a spin column.

Re-purification using the High Pure PCR Template Preparation Kit from Roche Diagnostics: Prewarm ca 120 µl Elution Buffer per sample to 72°C. Bring DNA solution to a total volume of 240µl with 10 mM Tris, pH 8.5 (t.i. usually 40 µl Tris solution are added). Add 200 µl Binding Buffer, briefly vortex, add 100 µl isopropanol, vortex for 10 s, and transfer solution to a labelled filter tube/collection tube assembly. Wash once with 500 µl Inhibitor Removal Buffer and twice with each 500 µl Wash Buffer following the manual of the isolation kit (1 min, 8000 rpm). After the last washing step, transfer filter tube to a new collection tube and spin down for 1 min at maximum speed. Insert filter tube in a clean and labeled 1.5 ml reaction tube. Add 100 µl of prewarmed Elution Buffer, incubate for 1 min at room temperature, and centrifuge (1 min, 8000 rpm). Use 5 µl of eluted DNA solution for PCR.

Re-purification using the QIAamp DNA Mini Kit from Qiagen:

Bring DNA solution to a total volume of 220 μ l with 10 mM Tris, pH 8.5 (t.i. usually 20 μ l Tris solution are added). Add 200 μ l of Buffer AL, briefly vortex, add 200 μ l ethanol (96-100%), vortex for 10 s, and transfer solution to a labelled filter tube/collection tube assembly. Perform washing steps according to the manual. After the last washing step, transfer filter tube to a new collection tube and spin down for 1 min at maximum speed. Insert filter tube in a clean and labelled 1.5 ml reaction tube. Add 100 μ l of Buffer AE, incubate for 1 min at room temperature, and centrifuge (1 min, 8000 rpm). Use 5 μ l of eluted DNA solution for PCR.

Vu le Président du Jury,

Vu le Doyen,

B. GIUMELLI

Vu et permis d'imprimer,

Le Président de l'Université,

THESE N°

HIBON Charles. – Interleukine-1 et parodontites.
146 f. ; ill. ; tabl. ; 172 ref ; 30 cm. – (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2007). N°

Résumé de la thèse :

L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pléiotrope sécrétée au cours des phénomènes immunitaires et inflammatoires. Elle fait partie des cytokines clefs qui contribuent aux mécanismes de défense locaux contre les bactéries, mais elle peut aussi, dans certaines conditions causer une destruction tissulaire. Le gène de l'IL-1 présente un polymorphisme, et environ un tiers de la population caucasienne est porteuse d'un génotype dit composite, détectable par le test PST[®]. Les parodontites sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse qui affectent les tissus de soutien des organes dentaires. La présence du génotype composite est considérée par certains auteurs comme un facteur de risque qui favorise l'installation et la progression de la parodontite chronique, mais ceci est contredit par des revues récentes. L'objectif de cette thèse est de faire le point sur les méthodes de prévention, de diagnostic et de thérapeutique qui s'appuient sur le rôle de l'IL-1 dans le développement des maladies parodontales.

Rubrique de classement : PARODONTOLOGIE

Domaine Bibliodent : PARODONTOLOGIE

Mots clés Bibliodent : Parodontite – Inflammation – Polymorphisme Génétique

Mots clés : Parodontite – Interleukine-1 – Inflammation – Polymorphisme (génétique) – Facteur de risque

MeSH :

Periodontitis – Interleukin-1 – Inflammation – Polymorphism (genetics) – Risk Factors

Jury : Président : Monsieur le Professeur Alain JEAN
Assesseurs : Monsieur le Docteur Pierre WEISS
Monsieur le Docteur Jérôme GUICHEUX
Monsieur le Docteur Gaël GRIMANDI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Assem SOUEIDAN

Adresse de l'auteur : Monsieur HIBON Charles
54 rue François Bruneau – 44000 NANTES
charleshibon@hotmail.com

