



**HAL**  
open science

# Analyse des concentrations de leptine dans les fluides oraux (salive et liquide gingival crévulaire) et le sang chez les patients atteints de maladies parodontales

Solène Mignan

► **To cite this version:**

Solène Mignan. Analyse des concentrations de leptine dans les fluides oraux (salive et liquide gingival crévulaire) et le sang chez les patients atteints de maladies parodontales. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03634573

**HAL Id: dumas-03634573**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03634573v1>**

Submitted on 7 Apr 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE**  
**UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**

**Année 2018**

**Thèse n°**

# **T H E S E**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE**

*Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2018*

par

**Solène MIGNAN**

---

ANALYSE DES CONCENTRATIONS DE LEPTINE DANS LES FLUIDES ORAUX  
(SALIVE ET LIQUIDE GINGIVAL CREVICULAIRE) ET LE SANG CHEZ LES  
PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES PARODONTALES

---

**J U R Y :**

**Président : M. Radhouane DALLEL, Professeur des Universités**

**Assesseurs : M. Laurent DEVOIZE, Professeur des Universités**

**Mme. Céline MELIN, Maître de Conférences des Universités**

**M. Mehdi OUADGHIRI-BERTHIER, Assistant Hospitalo Universitaire**



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2018

Thèse n°

# THESE

Pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE**

*Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2018*

par

**Solène MIGNAN**

---

ANALYSE DES CONCENTRATIONS DE LEPTINE DANS LES FLUIDES ORAUX  
(SALIVE ET LIQUIDE GINGIVAL CREVICULAIRE) ET LE SANG CHEZ LES  
PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES PARODONTALES

---

**JURY :**

**Président :** M. Radhouane DALLEL, Professeur des Universités

**Assesseurs :** M. Laurent DEVOIZE, Professeur des Universités

Mme. Céline MELIN, Maître de Conférences des Universités

M. Mehdi OUADGHIRI-BERTHIER, Assistant Hospitalo Universitaire



**UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE  
UFR ODONTOLOGIE  
63000 CLERMONT-FERRAND**

*Président de l'Université*  
*Directeur Général des Services*

Monsieur le Professeur Mathias BERNARD  
: Monsieur François PAQUIS

DOYEN DE L'UFR D'ODONTOLOGIE  
Professeur des Universités

: Madame Stéphanie TUBERT- JEANNIN

*Assesseurs*

: Monsieur x  
Maître de Conférences des Universités

Madame x  
Professeur des Universités

Monsieur x  
Professeur des Universités

Madame x  
Professeur des Universités

**LISTE DES PROFESSEURS**

*Professeurs des Universités – Praticiens hospitaliers :*

Monsieur Pascal AUROY - Prothèses  
Monsieur Radhouane DALLEL - Sciences Anatomiques  
Monsieur Laurent DEVOIZE - Pathologie et Thérapeutique Dentaires  
Madame Sophie DOMEJEAN - Odontologie Conservatrice, Endodontie  
Madame Martine HENNEQUIN - Odontologie Conservatrice, Endodontie  
Monsieur Emmanuel NICOLAS - Prothèses  
Monsieur Thierry ORLIAGUET - Sciences Biologiques  
Madame Valérie ROGER-LEROI - Sciences Biologiques  
Madame Stéphanie TUBERT-JEANNIN - Prévention, Épidémiologie  
Monsieur Jean-Luc VEYRUNE - Prothèses

*Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens hospitaliers :*

Madame Marion BESSADE - Prothèses  
Monsieur Hervé BESSE - Pédodontie  
Monsieur Didier COMPAGNON - Prothèses  
Monsieur Pierre-Yves COUSSON - Odontologie Conservatrice, Endodontie  
Monsieur Nicolas DECERL - Odontologie Conservatrice, Endodontie  
Monsieur Christophe DESCHAUMES - Pathologie et Thérapeutique Dentaires  
Monsieur Jean-Christophe DUBOIS - Prothèses  
Madame Christelle RICHARD - Pédodontie  
Mademoiselle Céline MELIN - Sciences Anatomiques  
Madame Estelle MACHAT - Prévention, Épidémiologie  
Monsieur Paul PIONCHON - Sciences Anatomiques  
Monsieur Dominique ROUX - Odontologie Conservatrice, Endodontie

*Professeur des Universités :*

Monsieur Alain ARTOLA - Neurosciences

*Maître de Conférences des Universités :*

Mademoiselle Lénaïc MONCONDUIT - Neurosciences

*Professeur Certifié*

Mademoiselle Gaëlle DUCOS - Anglais

*Maîtres de Conférences des Universités Associés :*

Monsieur Guillaume BONNET - Prothèses  
Madame Anne DEPREUX - Informatique et Pédagogie  
Madame Anne DUCONSEILLE - Sciences Biologiques  
Monsieur Pierre-Henri WEILBACHE - Sciences de Gestion

# REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury*

**A Monsieur Radhouane DALLEL, Professeur des Universités**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury, pour l'attention que vous avez portée à mon travail, votre rigueur et vos précieux conseils, ainsi que les nombreuses heures passées en votre compagnie à la permanence des soins, veuillez recevoir, Monsieur, mon plus profond respect.

**A Madame Céline MELIN, Maître de Conférences des Universités**

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au sein de mon jury, pour la qualité et la rigueur de vos enseignements théoriques et cliniques en imagerie, je vous adresse mes sincères remerciements.

**A Monsieur Mehdi OUADGHIRI-BERTHIER, Assistant Hospitalo Universitaire**

Pour m'avoir fait l'honneur de votre présence au sein de mon jury, au regret de ne jamais avoir travaillé avec vous, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements.

*A mon directeur de thèse*

**A Monsieur Laurent DEVOIZE, Professeur des Universités**

Pour avoir accepté de diriger mon travail, pour vos enseignements, votre disponibilité et le temps que vous avez passé à la lecture et à la correction de ce travail, veuillez croire, Monsieur, en mes respectueux remerciements.

**Et merci...**

**Papou**, merci d'avoir cru en moi tout le long de mes études mais aussi de ma vie, pour m'avoir soutenu dans les moments de doute, et m'avoir rassuré dans les moments difficiles. Pour m'avoir appris à ne rien lâcher. Tu es un exemple de courage, de joie de vivre et de dévouement. J'espère que tu es fier de moi. Tu me manques.

**Maman**, pour ton soutien et tes conseils au quotidien qui m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui, merci.

**Cassandra**, pour nos chamailleries incessantes.

**Papy**, pour m'avoir transmis tes connaissances riches dans divers domaines, pour ta simplicité et ta gentillesse, je te remercie profondément.

**Mamy**, pour ta confiance et notre complicité.

**A ma famille**, Jérôme, Patricia et Nathan.

**Antoine**, pour ta discrétion, ton soutien et tous nos bons moments depuis le lycée.

**Anita**, tu es ma plus belle découverte durant ces études, mon plus grand soutien et ma meilleure conseillère quelque que soit le domaine. Je ne te remercierai jamais assez de ce que tu as fait pour moi cette année. A nos souvenirs passés et futurs !

**Charlotte**, pour ton calme, ta discrétion à toute épreuve et ta façon de relativiser (joke), merci d'avoir été à mes côtés et d'avoir contribué à nombreux de mes fous rires.

**Océane**, pour ton humour et ta folie dans laquelle je me retrouve.

**Morgane**, pour tes pas de danse légendaire, tu resteras dans mon répertoire « Momo chef d'équipe ».

**Merci à mes amis** rencontrés tout au long de ces cinq années, pour tous les moments de joie que nous avons partagés et pour ceux à venir. Merci plus particulièrement à **Thibault**, **Antoine**, **Geoffrey** et **Kevin** pour votre présence dans les bons comme dans les mauvais moments.

**Jeremy**, pour ta bienveillance, ton humour et ton soutien tout au long de cette année et notamment ces dernières semaines.



# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
PREMIEREMENT, LA MALADIE PARODONTALE .....	3
DEUXIEMEMENT, LA LEPTINE .....	5
<b>OBJECTIF DE L'ETUDE</b> .....	<b>5</b>
<b>1. MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>6</b>
1.1 STRATEGIE DE RECHERCHE .....	6
1.2 SELECTION DES ETUDES ET ELIGIBILITE DES CRITERES .....	6
1.2.1 <i>Les critères d'inclusions</i> .....	6
1.2.2 <i>Les critères d'exclusions</i> .....	7
1.3 COLLECTION DES DONNEES .....	8
1.4 EXTRACTION DES DONNEES .....	8
1.5 RISQUE DE BIAIS DANS L'EVALUATION .....	8
1.6 DEFINITION DU GROUPE .....	9
1.7 META-ANALYSE : MISE EN COMMUN DES RESULTATS ET DES PROCEDURES STATISTIQUES ..	9
<b>2. RESULTATS</b> .....	<b>10</b>
2.1 METHODES D'ANALYSE QUANTITATIVES .....	10
2.2 DESCRIPTION DES ETUDES SELECTIONNEES .....	11
2.3 ANALYSE DU RISQUE DE BIAIS DANS LES ETUDES .....	14
4.4 ANALYSE QUANTITATIVE .....	15
<b>3. DISCUSSION</b> .....	<b>16</b>
<b>4. CONCLUSION</b> .....	<b>18</b>
<b>5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>19</b>

## **ABBREVIATIONS**

PA : Parodontite Aigüe

PC : Parodontite Chronique

LP : Leptine

IMC : Indice de masse corporel

## INTRODUCTION

### Premièrement, la maladie parodontale

Selon la Haute Autorité de Santé, les maladies parodontales ou parodontopathies peuvent être définies comme des maladies infectieuses multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et des signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à la perte de dents (1).

Habituellement définie par le terme de parodontite (periodontitis) dans la littérature internationale, la maladie parodontale est un problème majeur de santé bucco-dentaire qui touche un grand nombre de personnes dans le monde entier. En Europe, plus de 50% de la population est touchée, la prévalence grimpe jusqu'à 70-85% dans la catégorie des 60-65 ans (2).

D'après certaines observations, il est possible d'identifier des facteurs prédisposants et des situations à risque de développer une maladie parodontale tels que l'âge (2), le sexe, une hygiène bucco-dentaire insuffisante, le diabète, l'obésité, le VIH (1), la flore bactérienne (3), le tabagisme (4), la grossesse etc.

En 1999, Armitage (5) établit une classification nosologique selon laquelle il existerait 7 formes de maladies parodontales. Actuellement cela a été simplifié par les termes de parodontite aiguë (PA) et parodontite chronique (PC) (6).

Parmi les PA, les parodontites agressives sont des formes très destructrices des maladies parodontales. Elles regroupent les anciennes appellations de parodontite précoce, pré pubertaire, juvénile, parodontite à progression rapide et réfractaire. Elles peuvent être localisées ou généralisées (1) et affectent 10 à 15 % de la population adulte dans le monde (7). L'âge d'apparition plus précoce, les taux de progression plus rapides, les modèles de destruction, les signes cliniques d'inflammation et l'abondance relative de la plaque et du tartre moindres (6) font la différence avec la PC.

La PC est la forme la plus fréquente des parodontites. Elle peut débuter à tout moment de la vie mais elle est le plus souvent détectée à l'âge adulte. La parodontite est dite localisée lorsque moins de 30 % des sites sont atteints et généralisée lorsqu'elle touche plus de 30 % des sites. Sa sévérité est appréciée en fonction de la perte de l'attache : légère de 1 à 2 mm, modérée de 3 à 4 mm, sévère plus de 5 mm.

Des indices cliniques spécifiques sont utilisés dans les études épidémiologiques et en pratique quotidienne pour déterminer le degré d'atteinte et suivre l'évolution de l'état parodontal des patients.

Il s'agit d'évaluer l'inflammation gingivale (8), la présence de plaque dentaire (9), de tartre, le niveau clinique de l'attache parodontale, la profondeur de poche en mm, la recherche d'un saignement au sondage (10), l'évaluation de la mobilité et/ou le déplacement dentaire (11).

La profondeur de sondage est la distance entre la marge gingivale et le fond de la poche. La perte d'attache est la distance entre la jonction émail-cément et le fond de la poche, elle ne tient pas compte des pseudo-poches ou des récessions mesurées par le niveau clinique de l'attache parodontale. La perte d'attache est calculée par : la profondeur de poche – niveau clinique de l'attache parodontale. C'est une notion essentielle permettant d'évaluer l'importance de la maladie parodontale. Ces données seront relevées lors du charting parodontal, examen de référence pour le suivi de l'évolution de la maladie parodontale chez le patient.

L'initiation et la progression de la maladie parodontale ont été rapportées comme étant le résultat des interactions complexes entre les bactéries sous-gingivales spécifiques et la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte (12,13). Cette réponse de l'hôte contre les parodontopathogènes est constituée de cellules immunitaires, de leurs produits (en particulier les cytokines) et de leurs interactions complexes (14).

Les immunocytes activés par les bactéries exogènes détruisent les bactéries mais libèrent également des myriades de produits, appelés cytokines inflammatoires, qui exercent un effet antibactérien et contribuent à la destruction des tissus parodontaux.(15)

Par conséquent, une attention considérable a été accordée à l'établissement d'une association entre la parodontite et certaines cytokines inflammatoires, comme la leptine, qui pourrait moduler la réponse de l'hôte aux agents infectieux et jouer un rôle dans certains états inflammatoires en raison de son effet direct sur les cellules immunitaires innées et adaptatives (16) notamment les cellules ligamentaires parodontales, cellules résidentes majeures du parodonte (17).

Les taux plasmatiques de leptine augmentent dans l'inflammation aiguë et les maladies graves aiguës comme la septicémie. Des concentrations plasmatiques élevées de leptine ont été suggérées comme facteur de risque de maladies cardiovasculaires. La résolution de l'inflammation dépend de l'équilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires (18,19).

Ces marqueurs présents dans fluide gingival crévulaire, la salive et le sérum plasmatique, ont le potentiel de fournir un aperçu du processus pathologique de la parodontite bien au-delà des résultats cliniques et radiographiques classiques. La salive est un fluide biologique facilement accessible contenant un ensemble de biomolécules produites localement ou à l'échelle locale.

Elle est devenue un fluide diagnostique potentiel dans l'évaluation des maladies bucco-dentaires et systémiques, en particulier des maladies parodontales (20,21).

Il existe deux méta analyses (22,23) évaluant la relation entre les concentrations de leptine sérique et la maladie parodontale mais celles-ci n'écartent pas les maladies systémiques de leur étude alors que nous savons maintenant qu'il est possible qu'elles soient en lien avec la maladie parodontale. Nous avons voulu par cette étude, écarter les maladies systémiques pouvant avoir une influence sur les concentrations de leptine salivaire et sérique recueillis.

## Deuxièmement, la leptine

La leptine (LP), découverte en 1991 par Friedman et ses collaborateurs (22) est une hormone peptidique non glycosylée de 16 kDa (23) qui présente une homologie structurelle avec la famille des cytokines hélicoïdales à longue chaîne (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-11 et facteur inhibiteur de leucémie) (18) et montre une expression cytokinique pendant l'inflammation (24), l'immunité (25) et l'infection (26).

Lorsque la leptine se lie à son récepteur, un certain nombre de voies intracellulaires et de facteurs de transcription sont activés (27).

La LP est une hormone adipeuse synthétisée par les adipocytes principalement (28), en quantités mineures par le placenta (29), l'épithélium gastrique (30), les cellules T (31), les ostéoblastes (32) et les canaux intra lobulaires des glandes salivaires principales (33). La présence de LP dans la salive a été mise en évidence au niveau de l'ARNm et des protéines (34).

La LP a une multitude de rôle notamment celui d'inhiber l'appétit en agissant sur l'hypothalamus, de stimuler la dépense énergétique et de moduler le métabolisme lipidique et osseux, d'agir sur la coagulation, la pression artérielle, l'hématopoïèse, la fonction des cellules bêta pancréatiques, la sensibilité à l'insuline, etc... (35).

Le rôle de la leptine et de ses récepteurs n'a pas été clarifié dans la pathogenèse de la maladie parodontale, bien que les niveaux de leptine dans le fluide gingival créviculaire (36–38), dans les tissus gingivaux (39), le sérum (37), la salive (40) après le traitement parodontal ont été étudiés (41).

## Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est de réaliser une synthèse qualitative et quantitative de la littérature concernant la présence de leptine (salivaire et sérique) chez les patients atteints de PC.

# 1. MATERIEL ET METHODE

## 1.1 STRATEGIE DE RECHERCHE

La recherche des études a été conduite à partir des bases de données bibliographiques PubMed et The Cochrane Library.

Deux requêtes informatiques ont été effectuées en utilisant les termes suivants :

- Première requête : [*leptin and periodontal disease*] [MeSH]
- Deuxième requête : [*leptin and periodontal disease*] [MeSH major topic]

Nous avons ensuite révisé manuellement toutes les listes de références bibliographiques des études précédemment sélectionnées pour identifier les essais cliniques évaluant la différence de leptine chez les patients atteints ou non de parodontite.

La recherche concernait la littérature publiée avant mars 2018.

## 1.2 SELECTION DES ETUDES ET ELIGIBILITE DES CRITERES

### 1.2.1 Les critères d'inclusions

- Le type d'études

Essais randomisés, publiés en langue anglaise ou française avant mars 2018. Un essai clinique a été considéré comme randomisé si l'auteur le déclare comme tel ou que dans le texte apparaît le mot random, randomly, randomised ou randomization (42).

- Le type d'intervention

Etudes évaluant les variations de leptine salivaire et/ou sérique dans la PC et chez les sujets sains.

- Critères de jugements

Les critères de diagnostic de la PC ont été établis, pour chaque patient, sur la base des résultats cliniques suivants : l'indice gingival, la profondeur de sondage  $\geq$  à 4mm à 3-4 sites sur plus de 4 dents dans chaque quadrant, la perte d'attachement clinique  $>$  à 1mm et une preuve radiologique de perte osseuse sans préciser la nature de la radiographie.

Pour Purwar et Karthikeyan (23,37,43), les différents critères ont été notés sur 6 sites (mésiovestibulaire, vestibulaire, distovestibulaire, mésiolingual, lingual et distolingual) sur chaque dent, à l'exclusion des

troisièmes molaires et la présence de saignement au sondage a été évaluée en utilisant une sonde parodontale stérile.

### 1.2.2 Les critères d'exclusions

- Intervention

Les essais thérapeutiques où le dosage de la leptine n'a pas été effectuée à la fois chez les patients sains et les patients atteints de PA et/ou PC.

Les études effectuées chez les animaux ou chez l'Humain in vitro.

Les études avec une pathologie associée à la maladie parodontale chronique.

Les facteurs ayant été exclus sont :

- Tabagisme
  - Alcoolisme
  - IMC > 30
  - Grossesse et les femmes allaitantes
  - Tout traitement antimicrobien, anti-inflammatoire et immunosuppresseur au cours des six derniers mois connus pour affecter le statut parodontal
  - Thérapie parodontale au cours des douze derniers mois
  - Tous les patients n'ayant pas donné leur consentement
- 
- Etudes de cohorte sans groupe témoins
  - Essais non randomisés
  - Etudes effectuées chez les patients atteints de PA
  - Etudes non écrites en langue anglaise ou française

### 1.3 COLLECTION DES DONNEES

Les études identifiées au cours des étapes de recherche électronique, ont été recensées par ordre chronologique de publication, dans un tableau synthétique précisant : le nom de l'auteur principal, l'année de publication et la revue, le type d'étude et les critères d'exclusions.

Ces informations seront présentées sous la forme de tableaux décrivant les études sélectionnées.

Après cette phase de recensement, un diagramme est établi représentant graphiquement le processus de sélection des études :

- Le nombre de publications identifiées au cours des deux requêtes informatiques
- Le nombre de publications révisées manuellement
- Le nombre et les causes d'exclusion
- Le nombre d'articles éligibles pour l'analyse

### 1.4 EXTRACTION DES DONNEES

Les études éligibles pour l'analyse sont présentées dans un tableau synthétique précisant :

- L'auteur principal, le journal et l'année de publication
- La description des critères de jugement sujets atteints/sujets sains
- L'évaluation quantitative du critère de jugement dans chaque groupe
  - Nombre de sujet au recrutement et la répartition des sujets cas/témoins
  - Les caractéristiques de la population étudiée dans chaque groupe
    - Age
    - Sex ratio
    - IMC
    - Le type de leptine étudié (sérique et/ou salivaire)

Pour obtenir les informations manquantes pertinentes d'études incluses pour la méta-analyse, nous avons tenté de contacter deux fois les auteurs correspondants par e-mail sans réponse de leur part.

### 1.5 RISQUE DE BIAIS DANS L'EVALUATION

La sélection des cas a été faite par un examinateur formé et calibré et considérée adéquate lorsque les patients étaient représentatifs pour le type de parodontite défini.



La sélection des contrôles était appropriée lorsqu'ils ont été échantillonnés à partir de la même population que les témoins. La comparabilité entre les cas et les témoins était évaluée en fonction du sexe, de l'âge, de l'IMC et de la taille du groupe dans l'étude.

Les deux auteurs ont recruté les patients seulement s'ils avaient un indice de masse corporelle normal, selon le tableau de l'Organisation mondiale de la santé 2002, l'obésité influençant les taux de leptine présent dans le sérum.

## 1.6 DEFINITION DU GROUPE

Nous avons divisé les comparaisons cas-témoins en trois catégories : les sujets atteints de parodontite aiguë, de parodontite chronique et les sujets sains témoins.

Le groupe sain se composait de personnes qui ne présentent aucun signe clinique d'inflammation gingivale, aucune perte osseuse et qui ont un bon état d'hygiène bucco-dentaire.

Selon les articles, le dosage de leptine a été effectué dans la salive et le GCF ou dans le sang.

## 1.7 META-ANALYSE : MISE EN COMMUN DES RESULTATS ET DES PROCEDURES STATISTIQUES

Les données quantitatives concernant les dosages de leptine sérique et salivaire ainsi que le nombre total de patients PC et témoins seront extraites afin de calculer, pour chaque étude, la différence moyenne normalisée (SMD) et l'intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>). L'ensemble des données seront présentées sous la forme d'un tableau de synthèse de données. Les calculs statistiques seront effectués avec Review Manager 5.3.

La différence moyenne normalisée (SMD) est utilisée comme statistique sommaire dans la méta-analyse lorsque toutes les études évaluent le même résultat mais le mesurent de diverses façons. Dans ces circonstances, il est nécessaire de normaliser les résultats des études à une échelle uniforme avant de pouvoir les combiner. La différence moyenne normalisée exprime l'ampleur de l'effet de l'intervention dans chaque étude par rapport à la variabilité observée dans cette étude.

$$SMD = \frac{\text{différence dans le résultat moyen entre les groupes}}{\text{l'écarttype des résultats entre les participants}}$$

Ainsi, les études pour lesquelles la différence de moyenne est la même proportion de l'écart-type auront le même SMD, quelles que soient les échelles réelles utilisées pour effectuer les mesures. Nécessairement, les études sélectionnées pour une revue systématique ne seront pas identiques et toutes

les formes de variabilité au sein de ces études seront regroupées sous le terme d'hétérogénéité. Les différences observées concernant la population recrutée, la nature de l'intervention effectuée ou des critères de jugement constituent la variabilité clinique. La variabilité méthodologique concerne le risque de biais et le design de chaque étude. La variabilité concernant la mesure de l'effet dans les différentes études résulte de l'addition des variabilités clinique et méthodologique et peut être quantifiée par la mesure de l'hétérogénéité statistique ou hétérogénéité (44).

Le test du Chi<sup>2</sup> proposé par Review Manager évalue si la différence observée entre les études est attribuable au hasard uniquement. Une valeur de Chi<sup>2</sup> élevé ou de P faible témoigne de l'existence d'une hétérogénéité dans l'estimation de l'effet d'une intervention.

L'interprétation de ces chiffres doit être prudente car très dépendante du nombre d'études sélectionnées et de la taille des échantillons de chacune d'entre elles, de petites études et peu nombreuses exposent à un sous dépistage de l'hétérogénéité.

Cela signifie que même si un résultat statistiquement significatif peut indiquer un problème d'hétérogénéité, un résultat non significatif ne doit pas être considéré comme la preuve de l'absence d'hétérogénéité. C'est aussi la raison pour laquelle on utilise parfois une valeur P de 0,10 plutôt que le niveau conventionnel de 0,05 pour déterminer la signification statistique.

Des méthodes ont été mises au point pour quantifier l'incohérence entre les études qui mettent l'accent sur l'évaluation de l'hétérogénéité plutôt que sur l'évaluation de son impact sur la méta-analyse.

$$I^2 = \left( \frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%.$$

La valeur de I<sup>2</sup>, selon le Cochrane Handbook for Systematic Review, sera interprétée de la façon suivante :

- de 0% à 40% : hétérogénéité peu importante
- de 30% à 60% : hétérogénéité modérément importante
- de 50% à 90% : hétérogénéité devant être considérée
- de 75% à 100% : hétérogénéité très importante

## **2. RESULTATS**

### **2.1 METHODES D'ANALYSE QUANTITATIVES**

La *figure 1* décrit le nombre de publications identifiées au cours de la stratégie de recherche et détaille le processus de sélection des essais cliniques. La révision manuelle des listes de références

bibliographiques a permis de sélectionner 2 publications supplémentaires qui ont pu être incluses dans l'analyse. Trois essais cliniques ont été exclus. Leurs caractéristiques et le motif de leur exclusion sont présentés dans le *tableau 2*. Au total 4 essais randomisés ont été sélectionnés. Ils comparent les dosages de leptine entre le groupe PC et le groupe témoins. Quatre essais comparent le dosage de leptine salivaire et trois essais comparent le dosage de leptine sérique.

Nous avons décidé de ne traiter que les essais cliniques incluant des patients atteints PC. Dans l'une de

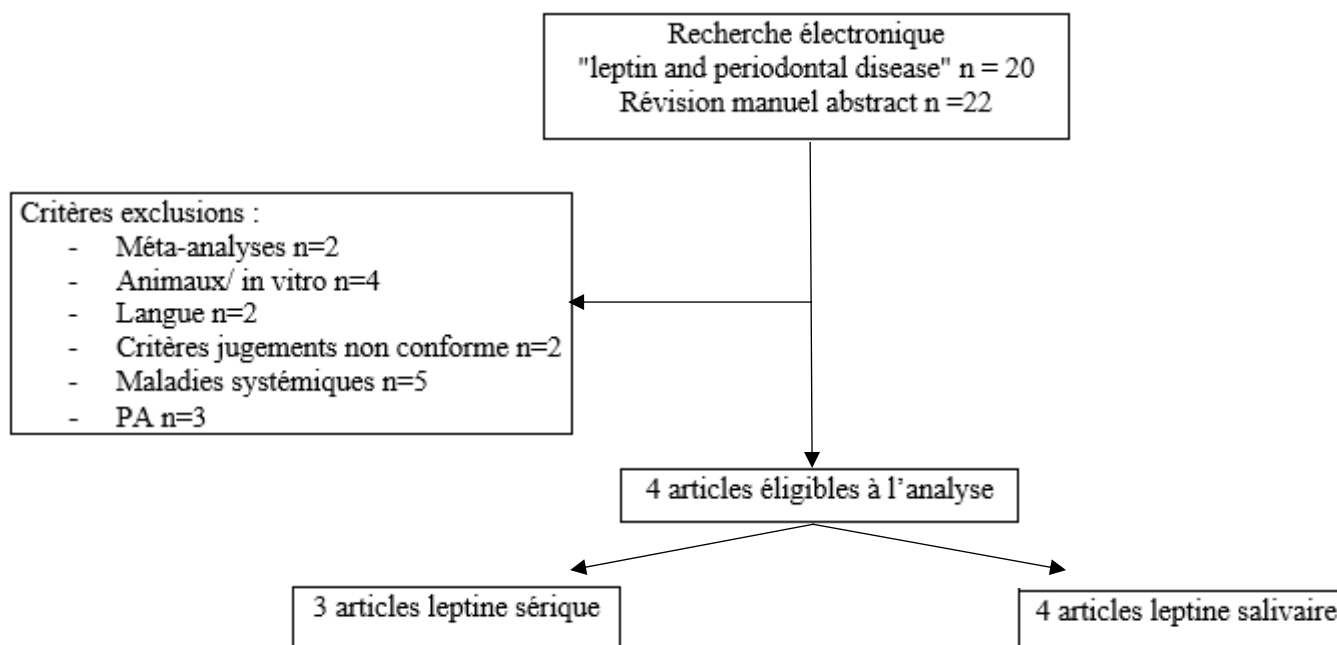


Figure 1 : Processus de sélection des études

## 2.2 DESCRIPTION DES ETUDES SELECTIONNEES

Les quatre études sélectionnées ont recruté une population de 186 patients provenant tous d'Inde. L'âge des patients inclus varie entre 30 et 60 ans. Toutes ces études étudient le dosage de la leptine salivaire et sérique sauf l'étude de Karthikeyan (36) qui étudie uniquement le dosage de leptine salivaire.

Dans les deux études de Purwar et l'étude de Karthikeyan (23,37,43), la PC est définie pour chaque patient par l'indice de plaque, l'indice gingival, la profondeur de poche et le niveau clinique de l'attache parodontale qui ont été notés à six endroits (mésiovestibulaire, vestibulaire, distovestibulaire, mésiolingual, lingual et distolingual) sur chaque dent, à l'exclusion de la troisième molaire et la présence de saignement au sondage a été évaluée à l'aide d'une sonde parodontale stérile. Tous les paramètres cliniques ont été enregistrés par une seule personne indépendante.

Le diagnostic de parodontite chronique a été établie sur la base des résultats cliniques d'inflammation gingivale, d'une perte clinique de l'attache parodontale  $>$  à 5 mm pour Purwar (23,43) et  $>$  à 1 mm seulement pour Karthikeyan (37), une profondeur de poche  $\geq 4$  mm à 3-4 sites dans plus de quatre dents dans chaque quadrant et des preuves radiographiques de perte osseuse.

A l'examen, plus de 30% des sites examinés étaient positifs pour les critères ci-dessus et les patients ont été classés dans la catégorie des parodontites chroniques généralisées.

Pour Karthikeyan (36), la PC a été établie selon les signes cliniques d'inflammation gingivale avec perte d'attache, les preuves radiographiques de perte osseuse et d'après l'indice gingival ainsi que l'indice de maladie parodontale de Ramfjord.

Les échantillons salivaires permettant de procéder à l'obtention des concentrations de leptine dans les deux milieux ont été effectués selon deux procédures distinctes propres à chacun des deux auteurs (23,36,37,43).

Purwar (23,43) a réalisé des échantillons salivaires entiers non stimulés (environ 2ml) qui ont été prélevés par une méthode de drainage modifiée. On a demandé aux patients d'expectorer dans des tubes de polypropylène jetables toutes les 30 secondes sur une période de 5 minutes. Le volume souhaité (environ 2ml) de salive a été pipeté dans un tube eppendorf. Les participants qui n'ont pas été en mesure d'expectorer le volume de salive requis ont été exclus. Les échantillons de salive ont été centrifugés à  $4000 \times \text{tr}/\text{min}$  pendant 10 minutes pour éliminer les débris cellulaires et 0,5 ml du surnageant a été stocké dans des aliquotes de 1,5 ml, ayant un numéro de suivi à  $-80^\circ\text{C}$  jusqu'à l'analyse.

Karthikeyan (36,37) a prélevé, dans le groupe PC, le site qui a obtenu le score indice gingival, profondeur de poche et niveau clinique de l'attache parodontale (intervalle de 1 à 4 mm) le plus élevé pour l'échantillonnage fluide gingival crévulaire. Le site choisi pour l'échantillonnage a été isolé avec un rouleau de coton, et la plaque supra gingivale a été enlevée avec une curette, sans toucher la gencive marginale. Les échantillons de fluide gingival crévulaire ont été obtenus avant de sonder le site en plaçant des pipettes micro capillaires volumétriques calibrées de 1 à 5 ml. Sur chaque site d'essai, un volume normalisé de 1 ml a été prélevé en utilisant l'étalonnage sur micropipette. Le site d'essai qui n'exprimait aucun volume de fluide gingival crévulaire et une micropipette qui serait contaminée par du sang et de la salive, ont été exclus de l'étude. Le fluide gingival crévulaire recueilli a été immédiatement transféré dans un flacon en plastique et stocké à  $-70^\circ\text{C}$  jusqu'à l'heure de l'essai.

Les prélèvements sériques de 2ml ont été effectués, de manière identique pour les deux auteurs (23,36,37,43), dans la fosse ante cubitale par ponction veineuse à l'aide d'une aiguille de calibre 20 et d'une seringue de 5 ml. Après une heure, le sérum a été séparé du sang par centrifugation à  $3000 \times \text{rpm}$

pendant 5 minutes. Chaque tube a été désigné par un numéro de suivi et stockée à -80°C jusqu'à une analyse plus poussée.

Les deux auteurs (23,36,37,43) ont réalisé la même procédure technique d'analyse de la leptine qui consiste à utiliser des kit ELISA hautement sensibles (kit Avibionhuman leptin ELISA, Ani Biotech Oy, Tillitie-3, Vantaa,Finlande) pour détecter les niveaux de leptine dans la salive et le sérum. Chaque plaque a été vérifiée avant son utilisation pour s'assurer que la courbe d'étalonnage mesurait les étalons de leptine (0-1000 pg/ml) dans les limites indiquées du dosage. Le kit utilisé comprend l'anticorps biotine, la solution de HRP- Streptavidine et le substrat TMB. L'absorption de la réaction colorée du substrat a été lue sur le lecteur ELISA en utilisant 405 nm comme longueur d'onde primaire. Chaque patient a été utilisé comme unité d'analyse. La leptine totale a été déterminée en picogrammes (pg), et le calcul de la concentration dans chaque échantillon a été effectué en divisant la quantité de leptine par le volume de l'échantillon (pg/ml).

Les caractéristiques des études incluses sont détaillées dans le tableau 1 et les études exclues dans le tableau 2.

Articles	type etude	leptine serique/salivaire	age		sexe H/F	IMC		taille du groupe	
			cas	témoins		cas	témoins	cas	témoins
Purwar Acta Odontologica Scandinavica 2015	cas témoins	ser/sal	35	60	24/20	20.45 ±1.23	20.82 ±1.67	22	22
Purwar Journal of Periodontology 2015	cas témoins	ser/sal	49,3	49,9	49/35	20,62	20,69	44	40
Karthikeyan Journal of Clinical Periodontology 2006	cas témoins	ser/sal	30-39		21/21	IMC normal < 30		14	14
Karthikeyan Journal of Periodontal Research 2007	cas témoins	salive	37,2		20/15	IMC normal < 30		15	15

Tableau 1 : Etudes incluses dans l'analyse H/F : Homme/Femme

Auteurs Journal Année	Type Etude	Maladies parodontales		Critères d'exclusion	Conclusion
		PA	PC		
Ay Odontology 2012	cas témoins	x	x	pas de moyenne donnée uniquement la médiane	leptine sérique PA/PC > sujets sains
Shi Chinese Medical Journal 2015	cas témoins	x	x	résultats très différents par rapport aux autres	leptine sérique PA/PC > sujets sains
Khorsand Journal of Dentistry 2016	cas témoins	x	x	résultats très différents par rapport aux autres	leptine salivaire PA < sujets sains

Tableau 2 : Etudes exclues de l'analyse

## 2.3 ANALYSE DU RISQUE DE BIAIS DANS LES ETUDES

### Biais de puissance

Parmi les quatre études, trois études (23,37,43) obtiennent un résultat avec  $p < 0.05$  et une étude avec  $p < 0.003$  correspondant à une étude hautement significative.

### Biais d'échantillonnage

D'après les descriptions de cohortes disponibles, les quatre études ont recruté les cas et les témoins d'une même population. Pour les quatre études, il a été explicitement indiqué que les témoins n'avaient pas d'antécédents personnels de parodontite dans les douze mois précédant le recrutement. De plus, toutes les études sont comparables en fonction de l'âge et du sexe et de l'IMC (tableau 1).

La plupart des études sur la parodontite appliquaient des critères diagnostiques adéquats (tableau 4) ; les critères pour la PC et la classification de la parodontite selon Armitage ont été appliqués par l'ensemble de nos quatre études.

Les méthodes d'échantillonnage et de mesure étaient adéquates et décrites dans l'ensemble des études. En ce qui concerne la procédure de collection du sérum et de la salive, toutes les études procèdent selon des étapes identiques. La technique principale d'analyse de la concentration de leptine a été faite avec le test ELISA dans toutes les études.

## Biais d'hétérogénéité

Le biais principal de notre étude est représenté par l'hétérogénéité des prélèvements qui ont été réalisés différemment (dans la salive totale ou le fluide crévulaire). Nous avons de ce fait choisi d'analyser la différence moyenne normalisée (SMD) plutôt que le risque relatif (RR), afin de corriger ce biais. Nous garantissons aussi une certaine homogénéité dans les 4 études finales sélectionnées en ce qui concerne les populations étudiées, le critère de jugement principal et l'absence de maladies systémiques associées à la PC.

## 4.4 ANALYSE QUANTITATIVE

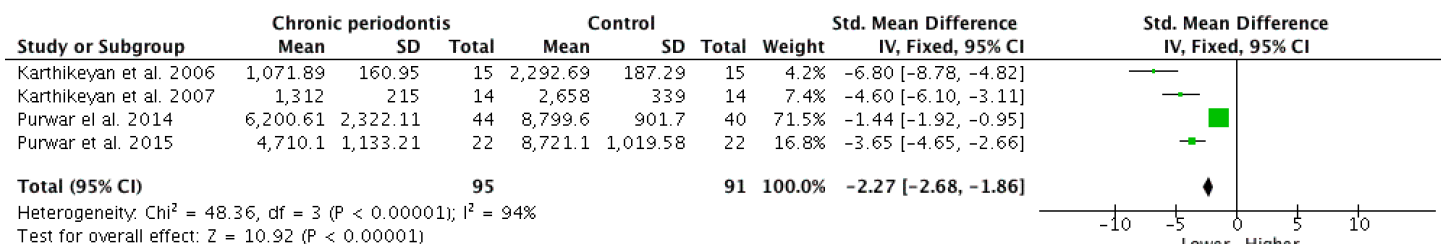
Nous avons réalisé deux séries d'analyses comparatives :

### Analyse 1 : dosage de leptine salivaire dans la PC vs contrôle

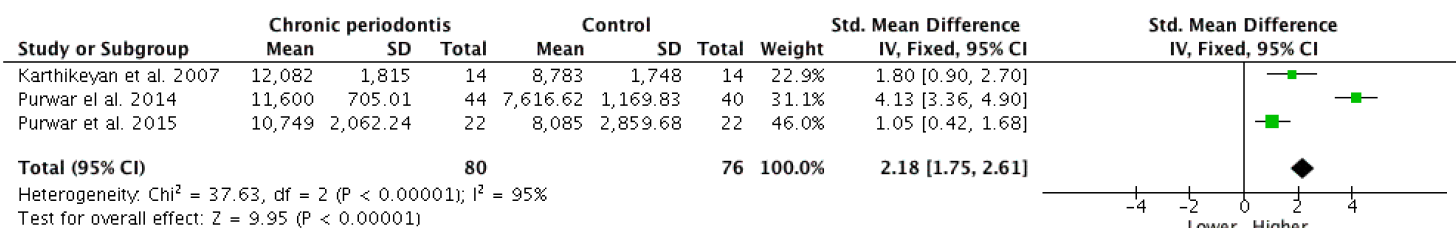
### Analyse 2 : dosage de leptine sérique dans la PC vs contrôle

Les résultats de chaque analyse (SMD, IC95%) sont présentés à l'aide de Review Manager 5.3.

- Concernant la comparaison de la **leptine salivaire**, nous mesurons une différence moyenne normalisée (SMD) de -2.27, IC95% [-2.68,-1.86]. La différence est hautement significative mais nous dépistons une hétérogénéité très importante dans ce set de données ( $I^2 = 94\%$ ).



- Pour les résultats de la comparaison de la **leptine sérique**, nous mesurons une SMD de 2.18, IC95% [1.75,2.61]. La différence est hautement significative. L'hétérogénéité mesurée dans ce set de données est également trop importante ( $I^2 = 95\%$ ).



### 3. Discussion

Depuis plusieurs années la littérature sur l'influence de la leptine sur les maladies systémiques et parodontales est en constante augmentation et controversée. Les données chiffrées des premières méta analyses plaident en faveur de niveaux de leptine sérique significativement plus élevés et des niveaux de leptine salivaire plus faibles chez les patients atteints de PC par rapport aux sujets sains. Les résultats de notre analyse vont dans ce sens.

*Les résultats de notre méta analyse sont-ils valides ?*

Nous avons réalisé une révision électronique et manuelle de la littérature garantissant un caractère exhaustif de notre sélection. Nos critères de sélection ont été différents de ceux de Zhu (47) et Jain (48) puisque nous n'avons inclus que des essais randomisés cas témoins concernant la PC, des essais concernant à la fois des relevés salivaires et sériques de leptine. Nos critères de sélection des études ont garanti une certaine homogénéité en ce qui concerne les populations étudiées, (en termes d'âge, de répartition des sexes, de taille du groupe et d'IMC), le critère de jugement principal et l'absence de maladies systémiques associées à la PC.

Les populations étudiées sont également homogènes dans la définition de la PC, de prélèvements des données sériques et d'opérateurs indépendants.

En adéquation avec Zhu (47) ( $I^2 = 91.6\%$ ), nous mesurons également une hétérogénéité trop importante lors de la comparaison leptine sérique PC vs sujets sains.

L'importante hétérogénéité modifie l'interprétation de nos résultats et présente l'un des points faibles de notre étude.

Cependant, le strict respect des critères d'inclusion et d'exclusion a limité la taille de l'échantillon de l'étude. D'autres études longitudinales interventionnelles avec des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour potentialiser le rôle de la leptine salivaire et sérique en tant que biomarqueur fiable chez les patients atteints de parodontite. Il pourrait être intéressant de comparer également la PA et la PC lors d'études ultérieures.

*Les résultats de nos analyses sont-ils comparables à ceux des autres méta-analyses ?*

Seule la méta analyse de Zhu (47) sur la leptine sérique peut être comparée à notre étude car celle de Jain (48) ne présente aucune donnée précise sur les dosages de leptine et n'exclut pas les maladies systémiques de son étude. Zhu (47) obtient des résultats similaires à notre étude, en faveur



d'une augmentation des taux sériques de leptine chez les patients atteints de parodontite par rapport aux témoins dans la population IMC <30.

Overall and subgroup analyses	No. of observations	Association		Heterogeneity		Model	Publication bias ( <i>P</i> )
		SMD (95% CI)	<i>p</i> value	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	<i>P</i> value		
CP	13	0.708 (0.142–1.273)	0.014	91.6	0.000	Random	

Le rôle de la leptine comme biomarqueur potentiel de la parodontite est suggéré dans les différentes méta analyses (47,48) et mérite d'être souligné. En effet, la surveillance du profil des adipokines peut permettre aux cliniciens de prédire la susceptibilité à la parodontite.

Nous avons effectué une synthèse des résultats globaux à partir de 18 articles (tableau 3), en éliminant les deux articles en langue chinoise et deux articles sans données sur la leptine. L'ensemble des articles étudiant la leptine salivaire trouvent une diminution de celle-ci chez les patients atteint de PC par rapport aux témoins sains ; les articles étudiant la leptine sérique, trouvent une augmentation de la concentration de celle-ci chez les patients atteints de PC sauf Leira (46) qui obtient un résultat avec une diminution de la leptine sérique chez les patients atteints de PC par rapport aux patients sains.

	<i>Etudes</i> <i>N=</i>	<i>Parodontite chronique</i>	<i>Etudes N=</i>	<i>Parodontite aiguë</i>
<u>Leptine</u>				
<u>Salivaire</u>	5	Karthikeyan 2006 Karthikeyan 2007 Purwar 2014 Purwar 2015 Khorsand 2016	1	Khorsand 2016
↓				
<u>Sérique</u>	16	Karthikeyan 2006 Saito 2008 Nagano 2011 Davies 2011 Gangadhar 2011 Ay 2012 Zimmermann 2013 Purwar 2014 Gundala 2014 Thanakun 2014 Purwar 2015 Shi 2015 Mendoza 2015 Zeigler 2015 Leira 2017 Sete MR 2015	5	Davies 2011 Gangadhar 2011 Ay 2012 Shi 2015 Leira 2017
↑				
↓				

Tableau 3 : publications biologiques comparant le dosage de leptine chez les patients ayant une parodontite par rapport aux témoins sains. ↑ : concentrations significativement augmentées, ↓ : concentrations significativement diminuées, N : nombre

Les recherches futures devraient être consacrées à distinguer ce qui vient en premier et à établir quelle est la cause et quel est l'effet, la reconnaissance des relations bilatérales entre la parodontite et les maladies systémiques incitera les endocrinologues et les dentistes à collaborer étroitement à l'avenir dans la prise en charge des patients atteints de diabète, d'obésité, d'athérosclérose et de maladie parodontale.

## **4. Conclusion**

Nous pouvons conclure que le niveau de preuve actuel est insuffisant pour affirmer une réelle augmentation de la leptine sérique et une diminution de leptine salivaire chez les patients atteints de PC par rapport aux patients témoins sains.

Des recherches ultérieures pourraient évaluer l'influence de la leptine sur le traitement des maladies parodontales et sa présence durant les différentes étapes de la prise en charge, chez une population de patient conséquente dans le cadre d'essais randomisés avec une méthodologie rigoureuse.

## 5. Références bibliographiques

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. avr 1998;28(2):151-5. 1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. avr 1998;28(2):151-5.
2. Kavanagh DA. The incidence of periodontal disease and its impact on future dental practice. Dent Update. nov 1998;25(9):435-40.
3. Afssaps. Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. Médecine Buccale Chir Buccale. 2003;9(1):49-55.
4. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol. mai 2000;71(5):743-51.
5. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. Ann Periodontol. déc 1999;4(1):1-6.
6. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. Periodontol 2000. juin 2010;53:12-27.
7. Ay ZY, Kırzioğlu FY, Tonguç MO, Sütçü R, Kapucuoğlu N. The gingiva contains leptin and leptin receptor in health and disease. Odontology. juill 2012;100(2):222-31.
8. Loe H, Silness J. Periodontal Disease In Pregnancy. I. Prevalence And Severity. Acta Odontol Scand. déc 1963;21:533-51.
9. Silness J, Loe H. Periodontal Disease In Pregnancy. Ii. Correlation Between Oral Hygiene And Periodontal Condition. Acta Odontol Scand. févr 1964;22:121-35.
10. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J. déc 1975;25(4):229-35.
11. Muhlemann HR. [Measurement of dental mobility as a diagnostic and prognostic aid in paradontology]. Paradentologie. sept 1950;4(3):110-9.
12. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. Ann Periodontol. nov 1996;1(1):879-925.
13. Gemmell E, Carter CL, Grieco DA, Sugerma PB, Seymour GJ. P. gingivalis-specific T-cell Lines Produce Th1 and Th2 Cytokines. J Dent Res. 1 mai 2002;81(5):303-7.
14. Yamamoto M, Fujihashi K, Hiroi T, McGhee JR, Van Dyke TE, Kiyono H. Molecular and cellular mechanisms for periodontal diseases: role of Th1 and Th2 type cytokines in induction of mucosal inflammation. J Periodontal Res. janv 1997;32(1 Pt 2):115-9.
15. Khorsand A, Bayani M, Yaghobee S, Torabi S, Kharrazifard MJ, Mohammadnejhad F. Evaluation of Salivary Leptin Levels in Healthy Subjects and Patients with Advanced Periodontitis. J Dent Tehran Iran. janv 2016;13(1):1-9.
16. Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol. 2000;62:413-37.
17. Li W, Huang B, Liu K, Hou J, Meng H. Upregulated Leptin in Periodontitis Promotes Inflammatory Cytokine Expression in Periodontal Ligament Cells. J Periodontol. juill 2015;86(7):917-26.

18. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1 déc 1994;372(6505):425-32.
19. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 mars 1987;138(5):1464-8.
20. Miller CS, King CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: A cross-sectional study. *J Am Dent Assoc*. 1 mars 2006;137(3):322-9.
21. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med*. févr 2010;4(1):171-89.
22. Friedman JM, Leibel RL, Siegel DS, Walsh J, Bahary N. Molecular mapping of the mouse ob mutation. *Genomics*. déc 1991;11(4):1054-62.
23. Purwar P, Khan MA, Mahdi AA, Pandey S, Singh B, Dixit J, et al. Salivary and serum leptin concentrations in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. avr 2015;86(4):588-94.
24. Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C. IL-1 $\beta$  mediates leptin induction during inflammation. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. janv 1998;274(1):R204-8.
25. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*. mai 2004;4(5):371-9.
26. Yilmaz Z, Ilcol YO, Ulus IH. Endotoxin increases plasma leptin and ghrelin levels in dogs. *Crit Care Med*. mars 2008;36(3):828-33.
27. Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptina: Mecanismos moleculares, efeitos próinflamatórios sistêmicos e implicações clínicas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. déc 2012;56(9):597-607.
28. Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18 juill 1995;92(15):6957-60.
29. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*. sept 1997;3(9):1029-33.
30. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 20 août 1998;394(6695):790-3.
31. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, et al. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest*. 15 janv 2003;111(2):241-50.
32. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem*. 85(4):825-36.
33. De Matteis R, Puxeddu R, Riva A, Cinti S. Intralobular ducts of human major salivary glands contain leptin and its receptor. *J Anat*. nov 2002;201(5):363-70.

34. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr.* août 2012;51(5):513-28.
35. Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie.* oct 2012;94(10):2082-8.
36. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 6 déc 2006;42(4):300-4.
37. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol.* juin 2007;34(6):467-72.
38. Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Sütçü R, Delibaş N, Demirel R. Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis patients with long-term and heavy smoking. *J Periodontol.* avr 2006;77(4):634-40.
39. Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol.* sept 2001;72(9):1254-7.
40. Metzler M, Ney Glt, Zenk J, Schoof E, Rr Hgd, Blum Wf, et al. Identification of Leptin in Human Saliva. 2018;6.
41. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The Effect of Periodontal Treatment on Serum Leptin, Interleukin-6, and C-Reactive Protein. *J Periodontol.* 81(8):1118-23.
42. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* févr 1996;17(1):1-12.
43. Purwar P, Khan MA, Gupta A, Mahdi AA, Pandey S, Singh B, et al. The effects of periodontal therapy on serum and salivary leptin levels in chronic periodontitis patients with normal body mass index. *Acta Odontol Scand.* 2015;73(8):633-41.
44. Higgins JP, Green S, éditeurs. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470712184>
45. Shi D, Liu Y-Y, Li W, Zhang X, Sun X-J, Xu L, et al. Association between Plasma Leptin Level and Systemic Inflammatory Markers in Patients with Aggressive Periodontitis. *Chin Med J (Engl).* 20 févr 2015;128(4):528-32.
46. Leira Y, Ameijeira P, Domínguez C, Leira R, Blanco J. The role of leptin as a biomarker in the relationship between periodontitis and chronic migraine. *J Clin Periodontol.* 18 sept 2017;
47. Zhu J, Guo B, Gan X, Zhang L, He Y, Liu B, et al. Association of circulating leptin and adiponectin with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 29 juin 2017;17:104.
48. Jain H, Mulay S. Relationship between periodontitis and systemic diseases: leptin, a new biomarker? *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* oct 2014;25(5):657-61.

**MIGNAN (Solène)- « ANALYSE DES CONCENTRATIONS DE LEPTINE DANS LES FLUIDES ORAUX (SALIVE ET LIQUIDE GINGIVAL CREVICULAIRE) ET LE SANG CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES PARODONTALES »**

**5 tab., 1 fig, 30 cm. - (Thèse: Chir. Dent. ;Clermont Ferrand; 2018) - N°**

**Résumé :** Les variations de leptine salivaire et sérique chez les patients atteints de parodontites en comparaison avec des sujets sains ne sont pas encore formellement établies.

**OBJECTIF :** L'objectif de notre étude est de réaliser une synthèse qualitative et quantitative de la littérature concernant la présence de leptine (salivaire et sérique) chez les patients atteints de parodontite aiguë et de parodontite chronique.

**METHODE :** PubMed et Cochrane Library ont été utilisés pour identifier les articles répondant à nos critères d'inclusions. La méta-analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Review Manager 5.3.

**RESULTATS :** Nous avons inclus 4 essais. La comparaison de la **leptine salivaire**, nous mesurons une différence moyenne normalisée (SMD) de -2.27, IC95% [-2.68,-1.86]. La différence est hautement significative mais nous dénotons une hétérogénéité très importante dans ce set de données ( $I^2 = 94\%$ ). Pour la **leptine sérique**, nous mesurons une SMD de 2.18, IC95% [1.75,2.61]. La différence est hautement significative mais l'hétérogénéité mesurée dans ce set de données est également trop importante ( $I^2 = 95\%$ ).

**CONCLUSION :** Avec cette méta-analyse, nous pouvons conclure que le niveau de preuve actuel est insuffisant pour affirmer une réelle augmentation de la leptine sérique et une diminution de leptine salivaire chez les patients atteints de PC par rapport aux patients témoins sains.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Etude dentaire**

**MOTS CLES : leptine, parodontite, salive, fluide crévculaire, sang**

**MOTS CLES ANGLAIS : leptin, periodontitis, saliva, gingival crevicular fluid, Serum**

**JURY :**

**Président : M. Radhouane DALLEL, Professeur des Universités**

**Assesseurs : M. Laurent DEVOIZE, Professeur des Universités**

**Mme. Céline MELIN, Maître de Conférences des Universités**

**M. Mehdi OUADGHIRI-BERTHIER, Assistant Hospitalo Universitaire**

