



Thèse

2020

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Corrélation entre le status parodontal et les anticorps anti-peptides
cycliques citrullinés chez des parents au premier degré de patients atteints
d'une polyarthrite rhumatoïde

Loutan, Lucie

How to cite

LOUTAN, Lucie. Corrélation entre le status parodontal et les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés chez des parents au premier degré de patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:148896

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:148896>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:148896](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:148896)

Thèse préparée sous la direction du Pr Andrea Mombelli et Pr Catherine Giannopoulou

**" Corrélation entre le status parodontal et les anticorps anti-peptides
cycliques citrullinés chez des parents au premier degré de patients
atteints d'une polyarthrite rhumatoïde "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine dentaire
par

Lucie LOUTAN

de

Genève (GE)

Thèse n° 782

Genève
2020

Periodontal status correlates with anti-citrullinated protein antibodies in first-degree relatives of individuals with rheumatoid arthritis

Clinical Periodontology

J Clin Periodontol. 2019;46:690-698

<https://doi.org/10.1111/jcpe.13117>



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE DENTAIRE

Thèse de :

Lucie LOUTAN

originaire de Genève, Suisse

Intitulée :

**Corrélation entre le status parodontal et les anticorps anti-peptides
cycliques citrullinés chez des parents au premier degré de patients
atteints d'une polyarthrite rhumatoïde**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 décembre 2020

Thèse n° **782**

Cem Gabay
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

TABLE DES MATIERES

I.	Résumé	5
II.	Introduction	7
	Polyarthrite rhumatoïde	7
	• épidémiologie	7
	• étiologie	7
	• physiopathologie	8
	• symptômes	10
	• diagnostic	10
	• traitement	11
	Parodontite	11
	Association entre la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite	12
	• caractéristiques communes	12
	• évidence scientifique	12
	Objectifs de l'étude	13
	Bibliographie	14
III.	Publication originale	18
IV.	Discussion	28
	Bibliographie	34
V.	Remerciements	36

I. RESUME

Introduction

Un lien entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été établi. Les années précédant les manifestations cliniques de la PR, des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP ou ACPA) sont présents dans le sérum d'individus étant à risque de développer une PR selon des facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, le rôle que jouent ces anticorps sur le lien entre la parodontite et la PR est à ce jour incertain.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les habitudes de santé bucco-dentaire et la santé parodontale de parents au premier degré de patients atteints d'une PR, permettant ainsi de comparer ces données en fonction de la présence ou absence d'immunoglobulines associées à cette maladie. L'examen de cette population à risque pour la PR avait comme second objectif d'évaluer l'effet de la présence d'anti-CCP sur la susceptibilité à la maladie parodontale, sans l'influence d'une PR pré-existante.

Matériaux et méthodes

Nonante-neuf participants d'une étude prospective réalisée au sein de l'Unité de Rhumatologie des Hôpitaux Universitaires de Genève ont été sélectionnés. Tous étaient parents au premier degré de patients atteints d'une PR, sans pour autant présenter aux-mêmes un diagnostic de PR lors du recrutement. Le groupe test était constitué de 34 sujets positifs pour les anticorps anti-CCP.

Chacun de ces individus a été apparié en fonction du genre, de l'âge et du statut tabagique, avec deux sujets ne présentant pas d'anticorps. Soixante-cinq sujets ont pu être recrutés pour former ce groupe contrôle.

L'anamnèse médicale et dentaire ainsi que les habitudes d'hygiène buccale ont été relevées. Un examen parodontal était ensuite réalisé afin d'évaluer la santé parodontale à travers différents indices cliniques.

Résultats

Une différence significative a pu être mise en évidence parmi les deux groupes. Les moyennes d'indice de plaque, de profondeurs de sondage, de saignement au sondage, de niveau d'attache clinique et du nombre de sites par sujet présentant des profondeurs de sondage supérieures à 4mm avec un saignement étaient significativement plus élevées chez les individus avec des

anticorps anti-CCP par rapport au groupe contrôle. Tous les sujets avec des anticorps anti-CCP présentaient une parodontite, modérée pour 44.1% d'entre eux et sévère pour 47.1%. Dans le groupe contrôle, les sujets avaient principalement une parodontite légère (30.8%) ou modérée (27%). Une différence significative parmi les deux groupes a pu être mise en évidence concernant les parodontites modérées ($p=0.001$) et sévères ($p<0.001$).

Une analyse multivariée a ensuite montré que le status anticorps anti-CCP ($p=0.04$) et l'âge ($p=0.002$) étaient significativement et indépendamment associés à la maladie parodontale.

Conclusion

Une séropositivité aux anti-corps anti-CCP est associée à une prévalence et une sévérité élevée de la parodontite chez les parents au premier degré de patients atteints d'une PR. Ceci renforce davantage l'hypothèse que la parodontite pourrait être un facteur de risque dans le développement de la PR. Des directives devraient être fournies aux professionnels de la santé, médecins et médecins-dentistes, afin de diminuer le risque de développer une parodontite chez cette population.

II. INTRODUCTION

Polyarthrite rhumatoïde

Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie systémique auto-immune. Elle est caractérisée par un trouble inflammatoire chronique des articulations capable de progressivement détruire le cartilage adjacent ainsi que l'os, pouvant entraîner un handicap permanent. L'évolution est variable avec parfois des atteintes extra-articulaires. La PR est la maladie rhumatismale inflammatoire la plus fréquente avec une prévalence de 0.5 à 1%. Une diminution de cette prévalence semble être observée de l'hémisphère nord au sud et des zones urbaines à rurales (Silman & Pearson 2002, Alamanos et al. 2006). Elle touche trois fois plus les femmes que les hommes et se déclare généralement entre 30 et 50 ans. Le risque pour les femmes de développer cette pathologie durant leur vie est de 3.6% alors qu'il est de 1.7% pour les hommes (Crowson et al. 2011). Affectant une population active, cette maladie chronique invalidante constitue un important fardeau socio-économique de part les frais médicaux engendrés et une diminution de la productivité des patients (Sokka et al. 2010). Dans les deux ans qui suivent un diagnostic de PR, 20% des patients ne sont plus en mesure de pouvoir exercer leur profession et ce chiffre passe à plus de 50% après 10 ans (Bansback et al. 2005). La PR constitue un problème de santé publique majeur, identifiée par l'OMS comme étant l'une des dix causes de morbidité, mortalité et impact financier (burden of disease) chez les femmes (World Health 1996).

Etiologie

La cause exacte de la PR reste encore inconnue. Toutefois, un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux semblent favoriser le déclenchement et l'évolution de cette pathologie. Une étude chez des jumeaux mono- et dizygotes a pu mettre en évidence l'implication de facteurs génétiques dans la pathogenèse de la PR (Silman et al. 1993). Un antécédent familial positif accroît en effet de quatre à six fois le risque de développer la maladie pour des parents au premier degré de patients atteints d'une PR (Silman & Pearson 2002). Les facteurs génétiques semblent expliquer 40-60% du risque de développer une PR séropositive (présence d'immunoglobulines spécifiques), mais semblent moins importants (20%) lors d'une PR séronégative (McGraw et al. 1999, Jiang et al. 2015, Frisell et al. 2016). Une perte de tolérance envers des antigènes modifiés (citrullinés) pourrait être une des causes. Certains gènes impliqués dans la susceptibilité génétique

de la PR ont été identifiés, notamment des allèles du gène HLA-DRB1 des molécules du CMH classe II, dénommés « épitope-partagé » (Stastny 1978, Gregersen 1998). La protéine codée par ce gène est essentielle puisqu'elle permet la présentation d'antigènes au système immunitaire. Les variations génétiques de ces allèles ont en commun la capacité de charger positivement une zone du HLA, augmentant sélectivement l'affinité des peptides antigéniques citrullinés pour les molécules du CMH classe II qui sont porteuses de l'épitope partagé (Hill et al. 2008). Ces données soutiennent une susceptibilité génétique comme facteur de risque dans le développement d'une PR en présence d'anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP). Cependant, de nombreuses personnes porteuses de l'épitope partagé ne présenteront jamais une PR. L'hypothèse alors avancée suggère une association entre ces gènes prédisposants et des facteurs environnementaux, comme le tabagisme, dans le développement de la PR (Linn-Rasker et al. 2006, Pedersen et al. 2007).

Parmi les facteurs environnementaux incriminés, le tabagisme est un facteur de risque majeur pour la PR séropositive avec un effet dose et temps dépendant (Stolt et al. 2003), particulièrement chez des personnes avec une prédisposition génétique (Linn-Rasker et al. 2006). En effet, la présentation antigénique des protéines citrullinées induites par le tabac est favorisée par l'épitope partagé, augmentant ainsi la production d'anticorps anti-CCP (Klareskog et al. 2006). En présence de l'épitope partagé, le tabagisme augmente de 20 fois le risque de développer une PR (Di Giuseppe et al. 2014).

Des causes infectieuses virales ont été suspectées bien qu'à ce jour, aucun virus n'a réellement pu être mis en évidence. Une bactérie associée aux maladies parodontales, *Porphyromonas gingivalis*, pourrait quant à elle être liée au développement de la PR (Scher et al. 2016). Celle-ci pourrait contribuer à la pathogenèse de la PR à travers l'enzyme peptidylarginine déiminase (PAD) qui est impliquée dans la citrullination de protéines, augmentant ainsi la production d'anticorps anti-CCP (Quirke et al. 2014).

Des facteurs hormonaux (Pikwer et al. 2012, Alpizar-Rodriguez et al. 2017) ou une précarité socio-économique pourraient également jouer un rôle dans la survenue de la PR (Xu & Lin 2017).

Physiopathologie

La PR survient lorsque les composants du système immunitaire s'attaquent aux tissus mous entourant les articulations, les structures synoviales. Le tissu conjonctif d'autres régions de l'organismes, tels que les vaisseaux sanguins ou les poumons, peuvent également être atteints.

Des antigènes citrullinés sont présentés aux lymphocytes T, principalement de type CD4+, qui activés, sont à l'origine de certaines réactions comme la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires intra-articulaires et la stimulation de lymphocytes B qui vont se transformer en plasmocytes, responsables de la sécrétion d'immunoglobulines retrouvées lors d'une PR, le facteur rhumatoïde et les anti-CCP. Des complexes immuns sont alors formés, constitués d'anticorps anti-CCP, d'antigènes citrullinés, et ultérieurement de facteurs rhumatoïde. Ces complexes activent le complément qui induit la libération d'enzymes et cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et cellules dendritiques, dégradant les tissus au sein du liquide synovial (Smolen et al. 2016). Par ailleurs, les neutrophiles relâchent des enzymes spécifiques, les peptidylarginine deiminases (PADs), capables de citrulliner les protéines, ce qui génère une inflammation locale durable (Klareskog et al. 2009, Spengler et al. 2015).

La citrullination est un phénomène naturel de transformation des protéines qui permet le renouvellement cellulaire. La présence de protéines citrullinées intra-cellulaires est le signal d'une mort prochaine de la cellule. Une fois la cellule morte, ces protéines citrullinées sont éliminées. Cependant, dans certaines circonstances et notamment en cas d'agressions comme le tabac ou la parodontite, ou lorsqu'un terrain génétique est présent, la citrullination est trop importante. Un dérèglement du système immunitaire peut alors avoir lieu, reconnaissant ces protéines citrullinées comme étrangères et développant ainsi des anticorps dirigés contre elles, des auto-anticorps anti-CCP (Rantapaa-Dahlqvist 2009, Fuggle et al. 2016, Alghamdi et al. 2019).

Comme vu précédemment, plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie, notamment des facteurs environnementaux et un terrain génétique prédisposant. Ces facteurs réunis peuvent activer une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée, se traduisant par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale. La synovite engendrée est infiltrée par de nombreuses cellules, principalement des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B et des macrophages. Un épaissement du tissu synovial est également constaté dû à une prolifération de la couche bordante composée de synoviocytes et de macrophages, mais aussi par une prolifération importante de néo-vaisseaux (Fuggle et al. 2016). À terme, ces cellules détruisent les structures avoisinantes. Le cartilage s'érode et s'amincit, l'os se déminéralise et les tendons et ligaments peuvent se rompre, provoquant déformations, instabilité et fibrose de l'articulation. Les articulations se détériorent cependant à une vitesse variable.

Symptômes

Dans un premier temps, la PR se manifeste généralement par une inflammation des petites articulations, principalement des mains et des pieds. Celles-ci sont raides, chaudes et gonflées, avec des douleurs survenant principalement le matin au réveil, mais pouvant entraîner des réveils nocturnes. Elles sont diminuées au cours de la journée avec l'activité. Habituellement, les inflammations articulaires sont symétriques. L'évolution de la maladie peut affecter davantage d'articulations et structures telles que les glandes lacrymales et salivaires, les poumons et le système vasculaire. La PR peut évoluer lentement ou se développer rapidement par poussées violentes.

Diagnostic

Le diagnostic de la PR nécessite l'examen de multiples critères. Il repose sur des manifestations cliniques, l'anamnèse familiale et médicale, des examens sanguins et autres imageries diagnostiques telles que radiographies ou échographies.

Des études ont montré que les érosions se produisent généralement au cours des deux premières années et qu'une thérapie appropriée introduite précocement peut conduire à un meilleur contrôle de la maladie avec une réduction de la sévérité des atteintes articulaires (Anderson et al. 2000, van der Linden et al. 2010). Il est donc primordial de pouvoir diagnostiquer et maîtriser dès que possible une PR.

La plupart des patients atteints d'une PR vont développer des anticorps distinctifs tels que le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP, reconnaissant les protéines citrullinées. Ces derniers ont une sensibilité et une spécificité diagnostique pour la PR qui est bien plus élevée que le facteur rhumatoïde (Schellekens et al. 2000). Les anticorps anti-CCP sont présents chez plus de 75% des patients atteints d'une PR, alors qu'ils ne sont trouvés qu'à un taux de 1 à 2% au sein de la population générale et ne sont que rarement identifiés lors d'autres pathologies inflammatoires (Steiner & Smolen 2002). Le facteur rhumatoïde, bien que présent dans 70% des cas, est quant à lui également identifié dans d'autres maladies rhumatismales ou inflammatoires ainsi que chez une portion de la population en bonne santé.

Comme dans la plupart des maladies auto-immunes, ces anticorps incriminés se développent bien des années avant les manifestations cliniques (Leslie et al. 2001, Arbuckle et al. 2003, Berger et al. 2003, Nielen et al. 2004). Les anticorps anti-CCP et le facteur rhumatoïde peuvent être détectés respectivement 4.8 ans et 2 ans avant le développement de la PR (Saraux et al. 2002, Rantapaa-

Dahlqvist et al. 2003, van Gaalen et al. 2005, Koivula et al. 2007). Chez les parents au premier degré de patients atteints d'une PR, les isotopes anti-CCP et facteur rhumatoïde sont plus fréquemment retrouvés par rapport à une population sans susceptibilité génétique (Ärlestig et al. 2012).

Les anticorps anti-CCP sont ainsi particulièrement intéressants afin de permettre un diagnostic précoce, présentant une spécificité élevée et pouvant être identifiés comme marqueurs pré-symptomatiques de la PR (Bas et al. 2002, Kastbom et al. 2004, Vallbracht et al. 2004).

Traitement

Le traitement de la PR comporte plusieurs volets qui ont pour but de diminuer et contrôler l'inflammation. Il comporte deux phases qui sont le traitement symptomatique et le traitement de fond. Le premier permet de calmer les symptômes lors des poussées. Il peut consister en un simple repos à la prise d'anti-inflammatoires, principalement de la cortisone. Le traitement de fond quant à lui vise à diminuer l'inflammation, prévenir les poussées et freiner l'évolution destructrice de la maladie. Des immunosuppresseurs comme le méthotrexate, ou des biothérapies sont alors employés. Le traitement médicamenteux est complété par une part non pharmacologique, avec entre autre de la physiothérapie, ergothérapie et kinésithérapie.

Parodontite

La parodontite est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une destruction progressive des tissus de soutien des dents qui sont la gencive, le ligament parodontal et l'os alvéolaire. La prévalence de la parodontite est relativement élevée. 40-60% des adultes dans la plupart des populations sont atteints d'une forme modérée, et 10-15% sont touchés par une forme sévère pouvant mener à la perte des dents (Kassebaum et al. 2014, Eke et al. 2015).

La parodontite est induite par l'accumulation sous-gingivale d'un biofilm bactérien qui active les systèmes immunitaires inné et adaptatif de l'hôte, générant une perte d'attache et une perte osseuse¹¹ (Kinane 2002). Il est cependant reconnu que la réponse inflammatoire face au défi bactérien varie en fonction de l'hôte (Mombelli 2019) et que la destruction parodontale observée résulte d'une réponse immunitaire disproportionnée. Des facteurs héréditaires (Michalowicz et al. 2000) ou environnementaux, comme le tabagisme ou le stress, peuvent également être impliqués dans la pathogenèse de la parodontite (Kinane & Chestnutt 2000, Warren et al. 2014). De plus, la parodontite génère un état d'inflammation systémique pouvant influencer le risque de développer

d'autres maladies chroniques inflammatoires telles que les maladies cardiovasculaires ou le diabète (Taylor et al. 2013, Tonetti & Van Dyke 2013). Ainsi, tout comme la PR, la réponse inflammatoire de l'hôte ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux influencent le développement de la parodontite.

Association entre la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite

Caractéristiques communes

En 1982, Synderman et McCarty (1982) furent les premiers à identifier une similarité entre la parodontite et la PR, de part leur processus pathologique et dérèglement de la réponse inflammatoire. Bien que l'étiologie exacte de ces deux maladies multifactorielles ne soit connue, il est suggéré qu'elles se développent chez des personnes avec une susceptibilité génétique dans des conditions environnementales spécifiques (Stolt et al. 2003, Kinane et al. 2006, Thomson et al. 2007, Kinane et al. 2017). Une étude transversale comprenant 147 patients atteints d'une PR a mis en évidence un facteur de risque génétique commun, l'allèle HLA-DRB1 des molécules du CMH classe II qui est l'épitope partagé (Marotte et al. 2006). Ces deux pathologies partagent également des facteurs de risque environnementaux tel que le tabagisme (de Pablo et al. 2008). Depuis quelques années, une attention particulière est attribuée au pathogène parodontal *Porphyromonas gingivalis*. Cette bactérie anaérobie Gram-négatif est capable d'induire la citrullinisation de protéines en relâchant une enzyme bactérienne spécifique, la peptidylarginine deiminase (PAD), qui pourrait stimuler la formation d'anticorps anti-CCP au travers d'un processus de mimétisme (Wegner et al. 2010, Ziebolz et al. 2011). Basée sur les caractéristiques de cette enzyme, une hypothèse a émergé, stipulant que l'exposition chronique aux protéines citrullinées lors d'une parodontite et le développement subséquent d'auto-anticorps expliqueraient l'association entre la parodontite et la PR (Nesse et al. 2012, de Pablo et al. 2014, Quirke et al. 2014). Les données actuelles sont cependant incertaines quant à ce lien.

Evidence scientifique

De nombreuses études ont été conduites afin de déterminer une éventuelle association entre la parodontite et la PR. Mikuls et al. (2014) ont montré une association statistiquement significative entre la parodontite et une inflammation des articulations, une forte activité de la PR et des taux sériques élevés d'anticorps anti-CCP chez des patients avec une PR. Des données épidémiologiques de grandes cohortes (Arkema et al. 2010, Demmer et al. 2011, Chen et al. 2013)

ont par ailleurs rapporté une prévalence élevée de parodontite et de perte des dents chez des patients atteints d'une PR. Plus récemment, la revue systématique de Fuggle et al. (2016) comprenant 17 études (153'492 participants) a analysé le lien entre ces deux pathologies. La méta-analyse des données de 14 études incluses dans cette revue a montré que par rapport à des contrôles sains, les patients présentant une PR avaient un risque significatif de 13% (RR: 1.13; $p=0.006$) d'être atteints d'une parodontite. Les auteurs ont conclu qu'il existe une association entre la parodontite et la PR. Cependant, à ce jour, le degré de cette association, le lien temporel et la possible relation entre la sévérité de la parodontite et l'activité de la PR restent incertains.

L'association entre la PR et la parodontite pourrait être due à la PR elle-même ou au traitement médicamenteux. Il se pourrait également que les patients atteints d'une PR soient, avant même de développer la maladie, susceptibles à ces deux maladies de part leur patrimoine génétique. Un questionnement similaire a déjà été effectué concernant l'association entre l'hypertension et la PR (Hughes-Austin et al. 2017). Un « two-hit model » (modèle à deux entrées) a été suggéré dans lequel la parodontite est le premier « hit » et un second, inconnu, induit la PR chez des personnes avec une susceptibilité. Ces événements résultent d'une exacerbation de l'inflammation et de la destruction tissulaire des articulations et du parodonte (Golub et al. 2006).

Objectifs de l'étude

Les données de la littérature actuelle étant incertaines et incomplètes, nous avons émis l'hypothèse que la parodontite pourrait précéder la PR et constituer un facteur de risque dans le développement de cette pathologie. L'objectif primaire de cette étude transversale cas-témoins était d'évaluer l'état parodontal et les comportements à l'égard de la santé bucco-dentaire de sujets au sein d'une cohorte d'individus à risque de développer une PR. Cette population constituée de parents au premier degré de patients atteints d'une PR comportait deux groupes. L'un avec des sujets positifs pour des anticorps anti-CCP, l'autre, servant de contrôles appariés pour le genre, l'âge et le tabagisme, ne présentant pas d'auto-anticorps. L'objectif secondaire recherché en étudiant cette population à risque était d'analyser l'effet des anticorps anti-CCP sur la susceptibilité à la parodontite, sans qu'il n'y ait une PR pré-existante.

Bibliographie

- Alamanos, Y., P. V. Voulgari and A. A. Drosos (2006). "Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review." Semin Arthritis Rheum **36**(3): 182-188.
- Alghamdi, M., D. Alasmari, A. Assiri, E. Mattar, A. A. Aljaddawi, S. G. Alattas and E. M. Redwan (2019). "An Overview of the Intrinsic Role of Citrullination in Autoimmune Disorders." Journal of Immunology Research **2019**: 7592851.
- Alpizar-Rodriguez, D., R. B. Mueller, B. Möller, J. Dudler, A. Ciurea, P. Zufferey, D. Kyburz, U. A. Walker, I. von Mühlengen and P. Roux-Lombard (2017). "Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis." Rheumatology **56**(9): 1579-1585.
- Anderson, J. J., G. Wells, A. C. Verhoeven and D. T. Felson (2000). "Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration." Arthritis Rheum **43**(1): 22-29.
- Arbuckle, M. R., M. T. McClain, M. V. Rubertone, R. H. Scofield, G. J. Dennis, J. A. James and J. B. Harley (2003). "Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus." N Engl J Med **349**(16): 1526-1533.
- Arkema, E. V., E. W. Karlson and K. H. Costenbader (2010). "A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis." J Rheumatol **37**(9): 1800-1804.
- Ärlestig, L., M. Mullazehi, H. Kokkonen, J. Rocklöv, J. Rönnelid and S. R. Dahlqvist (2012). "Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden." Annals of the Rheumatic Diseases **71**(6): 825-829.
- Bansback, N. J., A. Young and A. Brennan (2005). "The NICE reappraisal of biologics in 2005: what rheumatologists need to know." Rheumatology (Oxford) **44**(1): 3-4.
- Bas, S., T. V. Perneger, M. Seitz, J. M. Tiercy, P. Roux-Lombard and P. A. Guerne (2002). "Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors." Rheumatology (Oxford) **41**(7): 809-814.
- Berger, T., P. Rubner, F. Schautzer, R. Egg, H. Ulmer, I. Mayringer, E. Dilitz, F. Deisenhammer and M. Reindl (2003). "Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event." N Engl J Med **349**(2): 139-145.
- Chen, H. H., N. Huang, Y. M. Chen, T. J. Chen, P. Chou, Y. L. Lee, Y. J. Chou, J. L. Lan, K. L. Lai, C. H. Lin and D. Y. Chen (2013). "Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study." Ann Rheum Dis **72**(7): 1206-1211.
- Crowson, C. S., E. L. Matteson, E. Myasoedova, C. J. Michet, F. C. Ernste, K. J. Warrington, J. M. Davis, 3rd, G. G. Hunder, T. M. Therneau and S. E. Gabriel (2011). "The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases." Arthritis Rheum **63**(3): 633-639.
- de Pablo, P., T. Dietrich, I. L. C. Chapple, M. Milward, M. Chowdhury, P. J. Charles, C. D. Buckley and P. J. Venables (2014). "The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis?" Annals of the Rheumatic Diseases **73**(3): 580.
- de Pablo, P., T. Dietrich and T. E. McAlindon (2008). "Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population." J Rheumatol **35**(1): 70-76.
- Demmer, R. T., J. A. Molitor, D. R. Jacobs, Jr. and B. S. Michalowicz (2011). "Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study." J Clin Periodontol **38**(11): 998-1006.
- Di Giuseppe, D., A. Discacciati, N. Orsini and A. Wolk (2014). "Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis." Arthritis Res Ther **16**(2): R61.
- Eke, P. I., B. A. Dye, L. Wei, G. D. Slade, G. O. Thornton-Evans, W. S. Borgnakke, G. W. Taylor, R. C. Page, J. D. Beck and R. J. Genco (2015). "Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012." Journal of Periodontology **86**(5): 611-622.

- Frisell, T., K. Hellgren, L. Alfredsson, S. Raychaudhuri, L. Klareskog and J. Askling (2016). "Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden." *Ann Rheum Dis* **75**(1): 183-189.
- Fuggle, N. R., T. O. Smith, A. Kaul and N. Sofat (2016). "Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis." *Frontiers in Immunology* **7**: 80.
- Fuggle, N. R., T. O. Smith, A. Kaul and N. Sofat (2016). "Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis." *Front Immunol* **7**: 80.
- Golub, L. M., J. B. Payne, R. A. Reinhardt and G. Nieman (2006). "Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model." *J Dent Res* **85**(2): 102-105.
- Gregersen, P. K. (1998). "The North American rheumatoid arthritis consortium—bringing genetic analysis to bear on disease susceptibility, severity, and outcome." *Arthritis & Rheumatism* **11**(1): 1-2.
- Hill, J. A., D. A. Bell, W. Brintnell, D. Yue, B. Wehrli, A. M. Jevnikar, D. M. Lee, W. Hueber, W. H. Robinson and E. Cairns (2008). "Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice." *J Exp Med* **205**(4): 967-979.
- Hughes-Austin, J. M., R. W. Gan, K. D. Deane, M. H. Weisman, M. K. Demoruelle, J. Sokolove, W. H. Robinson, V. M. Holers, J. M. Norris and J. H. Ix (2017). "Association of Antibodies to Citrullinated Protein Antigens with Blood Pressure in First-Degree Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients: The Studies of the Etiology of Rheumatoid Arthritis." *Am J Nephrol* **46**(6): 481-487.
- Jiang, X., T. Frisell, J. Askling, E. W. Karlson, L. Klareskog, L. Alfredsson and H. Kallberg (2015). "To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors?" *Arthritis Rheumatol* **67**(2): 352-362.
- Kassebaum, N. J., E. Bernabé, M. Dahiya, B. Bhandari, C. J. L. Murray and W. Marcenes (2014). "Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression." *Journal of Dental Research* **93**(11): 1045-1053.
- Kastbom, A., G. Strandberg, A. Lindroos and T. Skogh (2004). "Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project)." *Ann Rheum Dis* **63**(9): 1085-1089.
- Kinane, D. F. (2002). "Causation and pathogenesis of periodontal disease." *Periodontology 2000* **25**(1): 8-20.
- Kinane, D. F. and I. G. Chestnutt (2000). "Smoking and periodontal disease." *Crit Rev Oral Biol Med* **11**(3): 356-365.
- Kinane, D. F., M. Peterson and P. G. Stathopoulou (2006). "Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases." *Periodontology 2000* **40**(1): 107-119.
- Kinane, D. F., P. G. Stathopoulou and P. N. Papapanou (2017). "Periodontal diseases." *Nat Rev Dis Primers* **3**: 17038.
- Klareskog, L., A. I. Catrina and S. Paget (2009). "Rheumatoid arthritis." *Lancet* **373**(9664): 659-672.
- Klareskog, L., P. Stolt, K. Lundberg, H. Kallberg, C. Bengtsson, J. Grunewald, J. Ronnelid, H. E. Harris, A. K. Ulfgren, S. Rantapaa-Dahlqvist, A. Eklund, L. Padyukov and L. Alfredsson (2006). "A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination." *Arthritis Rheum* **54**(1): 38-46.
- Koivula, M. K., M. Heliovaara, J. Ramberg, P. Knekt, H. Rissanen, T. Palosuo and J. Risteli (2007). "Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **66**(11): 1450-1455.
- Leslie, D., P. Lipsky and A. L. Notkins (2001). "Autoantibodies as predictors of disease." *Journal of Clinical Investigation* **108**(10): 1417-1422.
- Linn-Rasker, S. P., A. H. van der Helm-van Mil, F. A. van Gaalen, M. Kloppenburg, R. R. de Vries, S. le Cessie, F. C. Breedveld, R. E. Toes and T. W. Huizinga (2006). "Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles." *Ann Rheum Dis* **65**(3): 366-371.
- Marotte, H., P. Farge, P. Gaudin, C. Alexandre, B. Mougin and P. Miossec (2006). "The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link

- between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction." *Annals of the Rheumatic Diseases* **65**(7): 905.
- McGraw, W. T., J. Potempa, D. Farley and J. Travis (1999). "Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase." *Infect Immun* **67**(7): 3248-3256.
- Michalowicz, B. S., S. R. Diehl, J. C. Gunsolley, B. S. Sparks, C. N. Brooks, T. E. Koertge, J. V. Califano, J. A. Burmeister and H. A. Schenkein (2000). "Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis." *J. Periodontol.* **71**(11): 1699-1707.
- Mikuls, T. R., J. B. Payne, F. Yu, G. M. Thiele, R. J. Reynolds, G. W. Cannon, J. Markt, D. McGowan, G. S. Kerr, R. S. Redman, A. Reimold, G. Griffiths, M. Beatty, S. M. Gonzalez, D. A. Bergman, B. C. Hamilton Iii, A. R. Erickson, J. Sokolove, W. H. Robinson, C. Walker, F. Chandad and J. R. O'Dell (2014). "Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients With Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatology* **66**(5): 1090-1100.
- Mombelli, A. (2019). "Maintenance therapy for teeth and implants." *Periodontology 2000* **79**(1): 190-199.
- Nesse, W., J. Westra, J. E. van der Wal, F. Abbas, A. P. Nicholas, A. Vissink and E. Brouwer (2012). "The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation." *J Clin Periodontol* **39**(7): 599-607.
- Nielen, M. M., D. van Schaardenburg, H. W. Reesink, R. J. van de Stadt, I. E. van der Horst-Bruinsma, M. H. de Koning, M. R. Habibuw, J. P. Vandenbroucke and B. A. Dijkmans (2004). "Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors." *Arthritis Rheum* **50**(2): 380-386.
- Pedersen, M., S. Jacobsen, P. Garred, H. O. Madsen, M. Klarlund, A. Svejgaard, B. V. Pedersen, J. Wohlfahrt and M. Frisch (2007). "Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark." *Arthritis Rheum* **56**(5): 1446-1453.
- Pikwer, M., J.-Å. Nilsson, U. Bergström, L. T. H. Jacobsson and C. Turesson (2012). "Early menopause and severity of rheumatoid arthritis in women older than 45 years." *Arthritis research & therapy* **14**(4): R190-R190.
- Quirke, A. M., E. B. Lugli, N. Wegner, B. C. Hamilton, P. Charles, M. Chowdhury, A. J. Ytterberg, R. A. Zubarev, J. Potempa, S. Culshaw, Y. Guo, B. A. Fisher, G. Thiele, T. R. Mikuls and P. J. Venables (2014). "Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **73**(1): 263-269.
- Rantapaa-Dahlqvist, S. (2009). "What happens before the onset of rheumatoid arthritis?" *Curr Opin Rheumatol* **21**(3): 272-278.
- Rantapaa-Dahlqvist, S., B. A. de Jong, E. Berglin, G. Hallmans, G. Wadell, H. Stenlund, U. Sundin and W. J. van Venrooij (2003). "Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **48**(10): 2741-2749.
- Saraux, A., J. M. Berthelot, G. Chales, C. Le Henaff, J. Y. Mary, J. B. Thorel, S. Hoang, M. Dueymes, J. Allain, V. Devauchelle, D. Baron, P. Le Goff and P. Youinou (2002). "Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **47**(2): 155-165.
- Schellekens, G. A., H. Visser, B. A. de Jong, F. H. van den Hoogen, J. M. Hazes, F. C. Breedveld and W. J. van Venrooij (2000). "The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide." *Arthritis Rheum* **43**(1): 155-163.
- Scher, J. U., D. R. Littman and S. B. Abramson (2016). "Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases." *Arthritis & Rheumatology* **68**(1): 35-45.
- Silman, A. J., A. J. MacGregor, W. Thomson, S. Holligan, D. Carthy, A. Farhan and W. E. Ollier (1993). "Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study." *Br J Rheumatol* **32**(10): 903-907.
- Silman, A. J. and J. E. Pearson (2002). "Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis." *Arthritis Research* **4**(Suppl 3): S265-S272.
- Smolen, J. S., D. Aletaha and I. B. McInnes (2016). "Rheumatoid arthritis." *Lancet* **388**(10055): 2023-2038.
- Snyderman, R. M., G. A. (1982). Analogous mechanism of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Host-parasite interactions in periodontal diseases*. e. R. G. S. Mergenhagen. Washington, DC, American Society for Microbiology: pp. 354-362.

- Sokka, T., H. Kautiainen, T. Pincus, S. M. Verstappen, A. Aggarwal, R. Alten, D. Andersone, H. Badsha, E. Baecklund, M. Belmonte, J. Craig-Muller, L. M. da Mota, A. Dimic, N. A. Fathi, G. Ferraccioli, W. Fukuda, P. Geher, F. Gogus, N. Hajjaj-Hassouni, H. Hamoud, G. Haugeberg, D. Henrohn, K. Horslev-Petersen, R. Ionescu, D. Karateew, R. Kuuse, I. M. Laurindo, J. Lazovskis, R. Luukkainen, A. Mofti, E. Murphy, A. Nakajima, O. Oyoo, S. C. Pandya, C. Pohl, D. Predeteanu, M. Rexhepi, S. Rexhepi, B. Sharma, E. Shono, J. Sibilia, S. Sierakowski, F. N. Skopouli, S. Stropuviene, S. Toloza, I. Valter, A. Woolf and H. Yamanaka (2010). "Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study." *Arthritis Res Ther* **12**(2): R42.
- Spengler, J., B. Lugonja, A. J. Ytterberg, R. A. Zubarev, A. J. Creese, M. J. Pearson, M. M. Grant, M. Milward, K. Lundberg, C. D. Buckley, A. Filer, K. Raza, P. R. Cooper, I. L. Chapple and D. Scheel-Toellner (2015). "Release of Active Peptidyl Arginine Deiminases by Neutrophils Can Explain Production of Extracellular Citrullinated Autoantigens in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid." *Arthritis Rheumatol* **67**(12): 3135-3145.
- Stastny, P. (1978). "Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis." *N Engl J Med* **298**(16): 869-871.
- Steiner, G. and J. Smolen (2002). "Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance." *Arthritis Res* **4 Suppl 2**: S1-5.
- Stolt, P., C. Bengtsson, B. Nordmark, S. Lindblad, I. Lundberg, L. Klareskog and L. Alfredsson (2003). "Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases." *Ann Rheum Dis* **62**(9): 835-841.
- Taylor, J. J., P. M. Preshaw and E. Lalla (2013). "A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes." *Journal of Periodontology* **84**(4S): S113-S134.
- Thomson, W., A. Barton, X. Ke, S. Eyre, A. Hinks, J. Bowes, R. Donn, D. Symmons, S. Hider, I. N. Bruce, C. Wellcome Trust Case Control, A. G. Wilson, I. Marinou, A. G. Wilson, I. Marinou, A. Morgan, P. Emery, Y. Consortium, A. Carter, S. Steer, L. Hocking, D. M. Reid, P. Wordsworth, P. Harrison, D. Strachan and J. Worthington (2007). "Rheumatoid arthritis association at 6q23." *Nature Genetics* **39**: 1431.
- Tonetti, M. S. and T. E. Van Dyke (2013). "Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases." *J Clin Periodontol* **40 Suppl 14**: S24-29.
- Vallbracht, I., J. Rieber, M. Oppermann, F. Forger, U. Siebert and K. Helmke (2004). "Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **63**(9): 1079-1084.
- van der Linden, M. P., S. le Cessie, K. Raza, D. van der Woude, R. Knevel, T. W. Huizinga and A. H. van der Helm-van Mil (2010). "Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis." *Arthritis Rheum* **62**(12): 3537-3546.
- van Gaalen, F. A., H. Visser and T. W. Huizinga (2005). "A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **64**(10): 1510-1512.
- Warren, K. R., T. T. Postolache, M. E. Groer, O. Pinjari, D. L. Kelly and M. A. Reynolds (2014). "Role of chronic stress and depression in periodontal diseases." *Periodontol 2000* **64**(1): 127-138.
- Wegner, N., R. Wait, A. Sroka, S. Eick, K. A. Nguyen, K. Lundberg, A. Kinloch, S. Culshaw, J. Potempa and P. J. Venables (2010). "Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **62**(9): 2662-2672.
- World Health, O. (1996). The World health report : 1996 : fighting disease, fostering development / report of the Director-General. Geneva, World Health Organization.
- Xu, B. and J. Lin (2017). "Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis." *PeerJ* **5**: e4035-e4035.
- Ziebolz, D., S. O. Pabel, K. Lange, B. Krohn-Grimberghe, E. Hornecker and R. F. Mausberg (2011). "Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients With Rheumatoid Arthritis." *Journal of Periodontology* **82**(10): 1424-1432.

III. PUBLICATION ORIGINALE

Periodontal status correlates with anti-citrullinated protein antibodies in first-degree relatives of individuals with rheumatoid arthritis

Lucie Loutan¹  | Deshira Alpizar-Rodriguez² | Delphine S. Courvoisier² | Axel Finckh² | Andrea Mombelli¹  | Catherine Giannopoulou¹ 

¹Division of Periodontology, University Clinic of Dental Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

²Division of Rheumatology, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

Correspondence

Lucie Loutan, Division of Periodontology, University Clinic of Dental Medicine, University of Geneva, 1 rue Michel-Servet, 1211 Geneva 4, Switzerland.
Email: Lucie.Loutan@unige.ch

Abstract

Aim: To evaluate periodontal status in first-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis (FDR-RA) and detect correlation with the presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs).

Materials and Methods: Rheumatologic status and periodontal status were evaluated in a nested case-control study of FDR-RA with no diagnosis of RA at enrolment. The following parameters were assessed in 34 ACPA-positive (ACPA+) and 65 ACPA-negative (ACPA-) subjects: gingival index (GI), plaque index (PI), probing depth (PD), bleeding on probing (BOP) and clinical attachment level (CAL). We compared the two groups using conditional logistic regression.

Results: In ACPA+ individuals, the mean, PD, BOP, CAL and number of sites per person with PD > 4 mm and BOP were significantly higher compared to the ACPA-group. All ACPA+ subjects had periodontitis: 44.1% presenting moderate and 47.1% severe periodontitis. ACPA- subjects had mainly mild (30.8%) and moderate (27%) periodontitis, differences being significantly different for both moderate periodontitis ($p = 0.001$) and severe periodontitis ($p < 0.001$). In multivariable analyses, ACPA status ($p = 0.04$) and age ($p = 0.002$) were significantly and independently associated with periodontal conditions.

Conclusion: High prevalence and severity of periodontitis in FDR-RA was associated with seropositivity to ACPAs. This further strengthens the hypothesis that periodontitis may be a risk factor in the development of RA.

KEYWORDS

anti-citrullinated protein antibodies, oral health habits, periodontal disease, rheumatoid arthritis

1 | INTRODUCTION

Periodontitis and rheumatoid arthritis (RA) are multifactorial chronic inflammatory diseases associated with damage to the hard and soft tissues (Culshaw, McInnes, & Liew, 2011). Periodontitis is initiated by bacteria that activate the host's innate and adaptive

immune systems (Kinane, 2002), leading to the progressive destruction of supporting structures of the teeth such as the periodontal ligament and alveolar bone. Periodontitis is highly prevalent in the general population, with the moderate form affecting 40%–60% of adults in most populations and the severe form, which can lead to tooth loss, affecting 10%–15% of adults (Eke, Dye, Wei,

Thornton-Evans, & Genco, 2012). Genetic and environmental lifestyle factors modify its expression (AlJehani, 2014; Van Dyke & Dave, 2005). RA is a chronic autoimmune disorder that leads to the destruction of bone and cartilage of the joints, and subsequently loss of function (Schett & Teitelbaum, 2009). The pathogenesis of RA is associated with the presence of autoantibodies, such as rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs), the activation of macrophages and dendritic cells and the release of elevated levels of pro-inflammatory cytokines and tissue-degrading enzymes in the synovial fluid (Rantapaa-Dahlqvist, 2009; Smolen, Aletaha, & McInnes, 2016). In addition, specific enzymes, known as peptidylarginine deiminases (PADs), are released from neutrophils that citrullinate proteins in the joints and result in a sustained local immune reaction (Klareskog, Lundberg, & Malmstrom, 2013; Spengler et al., 2015). Among the autoantibodies, ACPAs have a higher diagnostic sensitivity and specificity for RA compared to RF (Schellekens et al., 2000) as they are only found in 1%–2% of the normal population and are rarely found in other inflammatory diseases (Steiner & Smolen, 2002). On the contrary, subjects with non-rheumatic diseases may be found positive for RF. Although the exact aetiology of RA and indeed periodontitis are still unknown, it has been proposed that both RA and periodontitis develop in genetically susceptible individuals under specific environmental conditions (Kinane, Peterson, & Stathopoulou, 2006; Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017; Stolt et al., 2003; Thomson et al., 2007). Among the various susceptibility genes, the “shared epitope” (SE) and environmental factors, such as heavy tobacco use, have been strongly associated with the development of RA (Pedersen et al., 2007).

In the last decade, interest in the relationship between periodontitis and RA has increased given that both conditions share common genetic and environmental risk factors. Snyderman and McCarty (1982) were the first to recognize the similar underlying pathological processes resulting in dysregulation of the inflammatory response. Observational studies have shown that patients with long-standing RA have an increased incidence of periodontitis compared to healthy non-RA subjects (Mercado, Marshall, Klestov, & Bartold, 2001; Pischon et al., 2008). In addition, the prevalence of RA was found to be higher in patients with periodontitis compared to those with healthy periodontium (de Pablo, Dietrich, & McAlindon, 2008). However, results from other population-based studies either failed to show the potential link between these two conditions (Arkema, Karlson, & Costenbader, 2010; Demmer, Molitor, Jacobs, & Michalowicz, 2011) or the association was very weak (Chen et al., 2013). Recently, a systematic review and meta-analysis of 17 studies, including a total of 153,492 subjects, reported that the risk of periodontitis in subjects with RA is significantly higher as compared to healthy controls, and concluded that a significant association exists between periodontitis and RA (Fuggle, Smith, Kaul, & Sofat, 2016). Special emphasis was put on the role of the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* and its contribution to the pathogenesis of RA through protein

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: A relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis has been established. Several years before the clinical manifestations of rheumatoid arthritis (RA), anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs) are present in the serum of subjects who are at risk of RA on the basis of genetic and environmental factors. The role of these autoantibodies in the link between periodontitis and RA development is still unclear.

Principal findings: Higher prevalence and severity of periodontitis and poorer periodontal conditions were found in ACPA-positive compared to ACPA-negative subjects.

Practical implications: Dentists should incorporate the family history of RA into risk assessment and treatment planning. Physicians need to be aware of the implication of periodontal disease in RA development and recommend regular dental assessments and early treatment of periodontal disease.

citrullination and further production of ACPAs (Quirke et al., 2014). The formation of citrullinated proteins within the periodontal stroma was described as an inflammatory-dependent process (Nesse et al., 2012).

A challenge for every clinician is to identify markers of pre-symptomatic disease, enabling early detection and treatment. As in many autoimmune diseases, the classic autoantibodies develop years before the clinical onset of the disease (Arbuckle et al., 2003; Berger et al., 2003; Leslie, Lipsky, & Notkins, 2001; Nielen et al., 2004). The presence of autoantibodies (anti-CCP and IgM RF) precedes the development of RA by about 4.8 years for anti-CCP and 2 years for IgM RF (Koivula et al., 2007; Nielen et al., 2004; Rantapaa-Dahlqvist et al., 2003; Saraux et al., 2002; van Gaalen, Visser, & Huizinga, 2005). First-degree relatives of patients with active RA (FDR-RA) are individuals at high risk (fourfold to fivefold increase) to develop the disease themselves (Silman, Hennessy, & Ollier, 1992; Silman & Pearson, 2002). ACPAs and RF isotypes occur more frequently in unaffected FDR-RA than in controls (Ärlestig et al., 2012), which is not surprising given the genetics at play.

The association between RA and periodontitis could be due to the RA condition and RA medications, or it could be that RA patients even before developing the disease are through their genetic make-up already susceptible to both RA and periodontitis. A similar analysis has been made with respect to the association between hypertension and RA (Hughes-Austin et al., 2017). A two-hit model has already been suggested, in which periodontitis serves as a first hit and a second (unknown) hit induces RA in susceptible individuals. These events result in exacerbation of inflammation and tissue breakdown in both joint and periodontium (Golub, Payne, Reinhardt, & Nieman, 2006).

TABLE 1 Characteristics of the study population (numbers in parenthesis are percentages or standard deviations)

	ACPA –	ACPA +	p
Gender	65	34	
Female	61 (93.8)	32 (94.1)	
Male	4 (6.2)	2 (5.9)	
Age (years), mean ± SD	56.3 (12.1)	56.5 (14.4)	0.795
Rheumatoid factor present, N (%)	8 (12.3)	6 (17.6)	0.57
Shared epitope, N (%)			
0	27 (42.2)	16 (48.5)	0.837
1	31 (48.4)	14 (42.4)	
2	6 (9.4)	3 (9.1)	
Comorbidities			
Allergies	15 (23.1)	6 (17.6)	0.497
Cardiovascular conditions	23 (35.4)	10 (29.4)	0.457
Endocrine conditions	6 (9.2)	8 (23.5)	0.075
Hashimoto	3	6	
Diabetes	2	2	
Other	1	0	
Musculoskeletal conditions	8 (12.3)	4 (11.8)	0.901
Osteoporosis	3	2	
Prosthesis	4	1	
Arthrosis	1	1	
Other medical conditions	14 (21.5)	7 (20.6)	0.869
Medication, N (%)			
Cardiovascular medication	19 (29.2)	8 (23.5)	0.485
Endocrine medication	9 (13.8)	6 (17.6)	0.572
Musculoskeletal medication	5 (7.7)	3 (8.8)	0.790
Other medication	10 (15.4)	9 (26.5)	0.194
Smoking, N (%)			
Never	36 (55.4)	18 (52.9)	0.554
Former	14 (21.5)	10 (29.4)	
Light (<10/days)	5 (7.7)	2 (5.9)	
Heavy (≥10/days)	10 (15.4)	4 (11.8)	
UPA	9.3 (17.8)	7.0 (10.4)	0.361
Family history of PD, N (%)	6 (9.2)	13 (38.2)	0.004

In the present study, we aimed to examine the association of periodontal disease status in the pre-clinical stages of RA development and, in particular, with the presence of autoimmunity associated with RA. More specifically, we evaluated the periodontal

clinical conditions and oral health behaviour in a cohort of ACPA-positive (ACPA+) FDR-RA. A group of age- and gender-matched ACPA-negative (ACPA-) FDR-RA served as controls. By examining an “at risk” population for RA, we sought to examine the effect of ACPA positivity on periodontal disease susceptibility, without the complication of existing RA. If the association between periodontitis and RA precedes the disease, it would strengthen the hypothesis that periodontitis may be a risk factor for RA development.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

This is a nested case-control study within a larger cohort of individuals at risk of RA. The Ethical Committee on human clinical research of the Canton of Geneva approved the project (CER 08-102). Participants were contacted by phone and informed verbally and in writing about the study, and all provided written informed consent prior to dental examination.

2.2 | Study population

The SCREEN-RA study is a prospective cohort of FDR-RA, comprising subjects without a diagnosis of RA at enrolment. The cohort has been described in detail elsewhere (Alpizar-Rodriguez et al., 2017).

Cases were defined by the presence of systemic autoimmunity associated with RA, defined by ACPA+, which was operationally characterized by a positive result to any of the anti-cyclic citrullinated peptide antibody tests (anti-CCP2.0, anti-CCP3.0 or anti-CCP3.1) performed at any time during follow-up. Autoantibodies were measured using the following commercially available ELISA kits: anti-CCP2 (CCPlus® Immunoscan, Eurodiagnostica), anti-CCP3 (QUANTA Lite® CCP3 IgG) or anti-CCP3.1 (QUANTA Lite® CCP3.1 IgG/IgA, Inova Diagnostics). ACPA positivity was defined according to the manufacturer's cut-off values (anti-CCP2 ≥ 25 U/ml, and anti-CCP3 and anti-CCP3.1 ≥ 20 U/ml). Controls were defined as individuals without any autoantibody positivity. We included individuals with complete clinical information and available ACPA status. Fifty-two ACPA+ individuals were contacted. Among these, 34 (32 females and 2 males, aged 22 to 81 years; mean age: 56.5 ± 14.4 years) agreed to have a dental examination for the purpose of the present study. For the remaining 18 subjects (30%), the main reason for refusal was the long distance to the dental clinic. For each ACPA+ participant, two controls matched via propensity score by gender, age and smoking status were recruited to increase statistical power. Thus, 65 participants across Switzerland (61 females and 4 males, aged 24 to 83 years; mean age: 56.3 ± 12.1 years) consisted the ACPA- group.

2.3 | Clinical examinations

The following information was retrieved from the medical and dental history: age, gender, comorbidities, general medication, shared

epitope (SE), smoking (former, light (<10/days) or heavy (≥ 10 /days) smoker) and oral hygiene habits.

One calibrated periodontist from the Division of Periodontology of the University of Geneva (LL) examined all participants. A full-mouth examination at six sites on each tooth was performed. Third molars were excluded. The following clinical parameters were recorded: gingival index (GI) (Löe & Silness, 1963), plaque index (PI) (Löe & Silness, 1963), probing depth (PD) using a manual probe, bleeding on probing (BOP) recorded as present or absent within 30 seconds, recession (Rec) as the vertical distance between the cement-enamel junction and the gingival margin, furcation involvement and tooth mobility. Periodontitis was classified according to Albandar (Albandar, 2007); the definition requires that CAL and PD be present at the same site. Mild periodontitis was defined as one or more teeth with inter-proximal sites showing ≥ 4 mm CAL and ≥ 4 mm PD; moderate periodontitis, as two or more non-adjacent teeth with inter-proximal sites showing ≥ 5 mm CAL and ≥ 4 mm PD; and severe periodontitis, as two or more non-adjacent teeth with inter-proximal sites showing ≥ 6 mm CAL and ≥ 4 mm PD. In the remaining non-periodontitis participants, a diagnosis of gingivitis was given when the BOP score was $\geq 10\%$ and the PD ≤ 3 mm (Chapple et al., 2018). Healthy periodontal status was attributed when the BOP score was less than 10%.

2.4 | Statistical analyses

ACPA+ and ACPA- participants were described using frequencies and percentages for categorical variables and mean and standard deviations for continuous variables. We compared the two groups using conditional logistic regression. We further examined the independent associations of periodontal status with clinical variables using mixed-effects logistic regression to account for the matched structure of the data. All analyses were conducted using R v3.5.1 with a significance threshold set at $p < 0.05$.

3 | RESULTS

Thirty-four ACPA+ and 65 ACPA- subjects were enrolled. As shown in Table 1, a majority of subjects were females (94%) with a mean age of 56 years. Among the ACPA+ participants, 17.6% were seropositive for RF and in the ACPA- group, the RF factor was positive in 12.3%, the difference between the groups being non-significant ($p = 0.57$). Concerning the SE, the difference between the two groups was not significant: one copy of the SE was detected in 48.4% of the ACPA- group and 42.4% of the ACPA+ group; two copies were detected in 9.4% and 9.1%, in the two groups respectively, whereas the remaining subjects had no alleles containing the SE. Similarly, the presence of other comorbidities and medication did not differ between groups. Only the proportion of patients with family history of periodontitis was significantly higher in the ACPA+ group ($p = 0.004$).

The oral health behaviour of the study populations is shown in Table 2. Frequency of toothbrushing varied between once a day

TABLE 2 Self-reported oral health habits

	ACPA –	ACPA +	<i>p</i>
Toothbrushing, <i>N</i> (%)			
Once a day	10 (15.4)	2 (5.9)	0.053
Twice a day	39 (60.0)	19 (55.9)	
>2 times a day	16 (24.6)	13 (38.2)	
Approximal tooth cleaning, <i>N</i> (%)			
Never	37 (56.9)	15 (44.1)	0.622
Once a week	0 (0.0)	5 (14.7)	
Once a day	28 (43.1)	14 (41.2)	
Dental appointments, <i>N</i> (%)			
<1/year	21 (32.3)	8 (23.5)	0.716
1/year	34 (52.3)	23 (67.6)	
>1/year	10 (15.4)	3 (8.8)	
Dental treatment, <i>N</i> (%)			
Periodontal	11 (16.9)	1 (2.9)	0.005
Orthodontic	20 (30.8)	9 (26.5)	0.692
Implants	16 (24.6)	7 (20.6)	0.608
Denture	2 (3.1)	3 (8.8)	0.292

(11%), twice (58%) and more than twice a day (31.4%) for both groups. The ACPA+ subjects tended to brush more than twice a day, as compared to the ACPA- subjects. Almost half of all subjects never performed approximal tooth cleaning, whereas 42% of the remaining performed once a day. Subjects of both groups reported having regular dental appointments at least once per year.

Table 3 shows the clinical characteristics of the study populations. The number of teeth present, the mean number of implants, the mean GI measuring gingival inflammation and the mean recession did not differ between groups. The presence of plaque was found to be significantly higher in the ACPA- group, whereas the other variables, such as the BOP, the mean PD and the mean CAL, were significantly more prevalent in the ACPA+ group. Furthermore, the number of sites per person with PD > 4 mm that bled upon probing was significantly higher in the ACPA+ subjects ($p < 0.013$). Concerning the diagnosis of periodontitis, significant differences were observed between groups (Table 4). 100% of ACPA+ subjects had a diagnosis of periodontitis according to the Albandar classification (Albandar, 2007); 44.1% of the cases were classified as moderate, and 47.1% were classified as severe. Among the ACPA- subjects, 71% had a diagnosis of periodontitis, mainly mild (30.8%) and moderate (27%). One-fourth of these subjects presented healthy periodontium. The difference between the two groups was significantly different for both moderate periodontitis ($p = 0.001$) and severe periodontitis ($p < 0.001$).

The associations among several measured parameters affecting periodontal conditions are shown in Table 5. In both groups, sex, oral hygiene habits, smoking and the RF status were balanced. The only variables that remained significant in the multivariable-adjusted model of the periodontal condition were ACPA status ($p = 0.04$) and age ($p = 0.002$).

4 | DISCUSSION

In the present investigation, we aimed to study the prevalence of periodontal disease in a cohort of FDR-RA. Our results demonstrate that periodontitis was more prevalent and periodontal conditions

TABLE 3 Clinical characteristics of the study population

	ACPA –	ACPA +	<i>p</i>
Number of teeth, mean ± SD	25.6 (3.1)	25.9 (3.2)	0.595
Number of implants, mean ± SD	2.2 (2.2)	2.4 (2.1)	0.441
PI, mean ± SD	1.1 (0.4)	0.6 (0.4)	0.001
GI, mean ± SD	1.2 (0.4)	1.3 (0.6)	0.472
PPD (mm), mean ± SD	2.7 (0.4)	3.4 (0.5)	0.002
BOP, (%)	13.6 (17.5)	32.9 (27.0)	<0.001
REC (mm), mean ± SD	0.8 (0.5)	0.7 (0.6)	0.441
CAL (mm), mean ± SD	3.5 (0.7)	4.1 (0.8)	0.001
PD > 4 and BOP+, (n sites/person)	2.7 (6.1)	10.1 (14.4)	0.013
Reason for tooth loss			
No tooth loss	22 (33.8)	15 (44.1)	0.87
Decay	23 (36.9)	11 (32.4)	
Periodontal	4 (6.2)	2 (5.9)	
Orthodontic	4 (6.2)	2 (5.9)	
Accident	5 (7.7)	1 (2.9)	
Do not know	6 (9.2)	3 (8.8)	

Bold values indicate significant differences between groups ($p < 0.05$).

TABLE 4 Periodontal status of the study population

	ACPA –	ACPA +	<i>p</i>
Healthy, N (%)	15 (23.1)	0 (0.0)	0.001
Gingivitis, N (%)	4 (6.2)	0 (0.0)	1.00
Periodontitis, N (%)			
Mild	20 (30.8)	3 (8.8)	0.45
Moderate	18 (27.7)	15 (44.1)	0.001
Severe	8 (12.3)	16 (47.1)	<0.001
Moderate and severe	26 (40.0)	31 (91.2)	<0.005

Bold values indicate significant differences between groups ($p < 0.05$).

TABLE 5 Logistic regression correlation for odds of periodontitis

	Univariable		Adjusted	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
ACPA status	4.0 (1.1; 21.2)	0.047	5.0 (1.3; 29.8)	0.04
Gender	2.6 (0.2; 41.9)	0.45		
Age (per decade)	2.2 (1.4; 4.1)	<0.001	2.5 (1.5; 5.4)	0.002
Brushing at least twice a day	1.6 (0.6; 4.5)	0.34		
Current smoking	0.5 (0.1; 1.9)	0.26		
RF status	3.7 (0.57; 74.9)	0.24		

Bold values indicate significant differences between groups ($p < 0.05$).

were poorer in ACPA+ subjects compared to ACPA- controls: the mean BOP, PD, CAL and number of sites with PD > 4 mm that bled upon probing were significantly higher.

The association between periodontitis and established RA has been the subject of numerous investigations (Äyräväinen et al., 2017; Bartold, Marshall, & Haynes, 2005). Fuggle et al. (2016) in a recent systematic review and meta-analysis reported that there is a significantly increased risk of periodontitis in patients with RA compared to healthy controls. RA and periodontitis are chronic inflammatory diseases sharing common risk factors for susceptibility, such as HLA-DRBI alleles and cigarette smoking. Furthermore, the role of *P. gingivalis* and its unique enzyme peptidylarginine deiminase (PAD) capable to generate citrullinated epitopes that are recognized by the ACPAs was proposed as a link between periodontitis and RA (Bender, Burgin, Sculean, & Eick, 2017; Choi et al., 2016; Hensvold et al., 2017; Potempa, Mydel, & Koziel, 2017; Rosenstein, Greenwald, Kushner, & Weissmann, 2004). In addition, mammalian PADs released from neutrophils during necrosis or during the production of neutrophil extracellular traps—a process described as NETosis—have been associated with the production of citrullinated proteins and the inflammatory response underlying RA (Foulquier et al., 2007). Recently, two isoforms of the PAD family, PAD-2 and PAD-4, and citrullinated proteins were identified in the inflamed periodontal tissue strengthening the hypothesis that periodontal citrullination may play an important role in the aetiology and pathogenesis of RA (Harvey et al., 2013; Nesse et al., 2012). Furthermore, periodontal disease was associated with excessive production of NETs through production of extracellular reactive oxygen by hyper-reactive neutrophils of periodontitis patients (Matthews et al., 2007).

In the present study, we focused on FDR-RA who are considered at high risk to develop RA themselves. In fact, the family history of RA is one of the strongest risk factors for RA and a strong independent predictor for RA onset: in first-degree relatives, the increased risk is from twofold to fourfold (Frisell, Saevarsdottir, & Askling, 2016). The Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis was recently established by the European League Against Rheumatism (EULAR) Committee in order to develop specific recommendations for terminology to be used when describing different phases of the disease when conducting clinical studies (Gerlag et al., 2012). The subjects included in our study are subjects with genetic risk factors for RA: "Individual at risk of RA on the basis of genetic

and environmental risk factors with or without identifiable laboratory abnormalities (e.g., ACPA, RF positivity) and no symptoms or signs of inflammatory arthritis."

Today, the ACPA status is considered the most specific and sensitive marker for RA or risk of RA development appearing up to several years before disease onset (Hensvold et al., 2017; Rantapaa-Dahlqvist et al., 2003) and its presence is associated with a more severe and destructive disease phenotype (Klareskog, Catrina, & Paget, 2009). ACPAs are rare in healthy controls, whereas FDRs have a high rate of ACPA positivity (Barra et al., 2013). In addition, the heritability of RA is higher for seropositive than seronegative RA (Deane, 2018). The specific role of ACPAs was mainly emphasized in various epidemiological studies on the association between periodontitis and RA. In some of them, the ACPA status had no effect on the prevalence and severity of periodontitis (Eriksson et al., 2016; Pischon et al., 2008; de Smit et al., 2012; Susanto et al., 2013), while in others, ACPA+ subjects presented more severe periodontitis, more sites having alveolar bone loss or edentulism (Coburn et al., 2015; Mikuls et al., 2014; de Pablo et al., 2008). The conflicting results were attributed to differences in the disease classification of periodontitis, on the selected populations, including the controls and the small sample size.

To our knowledge, very few studies have been conducted on the relationship between the ACPA status in the pre-clinical stages of RA and periodontal disease. In the present study, we demonstrated that the age and ACPA seropositivity were significant determinants for the periodontal condition. Other factors, such as gender, seropositivity to RF and smoking did not have any further impact on periodontal status. It should be emphasized, however, that almost all subjects were females and the majority were non-smokers or former smokers in both groups. One study aimed to evaluate the periodontal conditions in first-degree consanguinity with patients with RA-referred as pre-RA- and reported more severe periodontitis in these subjects as compared to those with early RA (Bello-Gualtero et al., 2016). Similarly, Unriza-Puin et al. (2017) reported higher prevalence of periodontitis and higher seropositivity to ACPAs in FDR-RA as compared to healthy controls.

Another interesting finding of the present study was that the ACPA+ subjects reported having a stronger family history of periodontitis but less previous periodontal treatment as compared to the ACPA- subjects. The interpretation of these findings should be made with caution as they were self-reported and also the limited sample size should be taken into account when analysing differences in multiple patient characteristics between groups. However, it is important to emphasize that both groups are at risk of developing RA (all are first-degree relatives of RA patients). On one hand, a stronger family history of PD in the ACPA+ group suggests a shared susceptibility between RA and PD. On the other hand, a history of more periodontal treatment in the ACPA- group suggests that the periodontal treatment may have contributed to delay the development of ACPA positivity. However, neither of these hypotheses could be established with the current study.

The main strength of the present investigation was that the control group belonged to the same cohort and the same source population as the cases, referred as "first-degree relatives to subjects with RA" with the only difference being that they were ACPA- individuals. One limitation was the lack of microbiological evaluation and more specifically of *P. gingivalis*, a pathogen highly implicated in periodontal disease. As previously reported, this bacterium has been shown to express an enzyme that is necessary for citrullination (McGraw, Potempa, Farley, & Travis, 1999; Rosenstein et al., 2004). Recently, the concentration of antibodies against *P. gingivalis* was found to be significantly associated with the presence of RA-related autoantibodies in a cohort of FDR-RA (Mikuls et al., 2012). However, these studies do not prove a direct role of *P. gingivalis* in the link between the two diseases, and although PAD is unique to this bacterium, its role is still speculative.

Important questions that remain are whether the diagnosis of periodontitis precedes the presence of serum ACPAs and whether we can consider periodontitis as a manifestation and/or complication of RA or related to the same genetic background disposition. Our study suggests that RA in itself is not the major reason why patients suffer from periodontitis, but that it is mainly related to ACPA positivity. We may further suggest that periodontitis precedes the development of RA and is associated with the immune onset of the disease. However, only longitudinal studies could prove this hypothesis. Furthermore, a therapeutic window of opportunity in the early stages of RA exists, where early anti-rheumatic therapy appears to modify the disease permanently (Finckh, Liang, van Herckenrode, & de Pablo, 2006). A limited course of anti-rheumatic therapy in patients with early undifferentiated arthritis can prevent the onset of RA in a significant proportion of patients (van Aken et al., 2006). Thus, the question arises as to whether patients positive for ACPAs, who are then treated with anti-RA therapy, could have both RA and periodontal disease prevented. If ACPA positivity was in some way exacerbated by periodontal disease, could early periodontal treatment or prevention prevent the onset of clinical RA?

In conclusion, we found a high prevalence of periodontitis in ACPA+ FDR-RA as compared to ACPA- subjects from the same cohort, strengthening the hypothesis that periodontitis may be a major risk factor in the development of RA. We suggest that specific guidelines should be given to both medical and dental health practitioners to decrease the risk of developing periodontitis in this population. Longitudinal studies are needed to further elucidate the impact of such preventive interventions on subsequent RA development and to establish the predictive value of the periodontal status on the risk of developing RA.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors wish to thank Professor Denis Kinane for all his relevant suggestions and for critically revising the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Lucie Loutan  <https://orcid.org/0000-0001-6757-0452>

Andrea Mombelli  <https://orcid.org/0000-0003-3386-8503>

Catherine Giannopoulou  <https://orcid.org/0000-0001-7079-617X>

REFERENCES

- Albandar, J. M. (2007). Periodontal disease surveillance. *Journal of Periodontology*, 78, 1179–1181.
- AlJehani, Y. A. (2014). Risk factors of periodontal disease: Review of the literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, 182513.
- Alpizar-Rodriguez, D., Brulhart, L., Mueller, R. B., Moller, B., Dudler, J., Ciurea, A., ... Finckh, A. (2017). The prevalence of anticitrullinated protein antibodies increases with age in healthy individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 36, 677–682.
- Arbuckle, M. R., McClain, M. T., Rubertone, M. V., Scofield, R. H., Dennis, G. J., James, J. A., & Harley, J. B. (2003). Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 349, 1526–1533.
- Arkema, E. V., Karlson, E. W., & Costenbader, K. H. (2010). A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 37, 1800–1804.
- Ärlestig, L., Mullazehi, M., Kokkonen, H., Rocklöv, J., Rönnelid, J., & Dahlqvist, S. R. (2012). Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71, 825–829.
- Äyräväinen, L., Leirisalo-Repo, M., Kuuliala, A., Ahola, K., Koivuniemi, R., Meurman, J., & Heikkinen, A. (2017). Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: A prospective follow-up study in Finnish population. *British Medical Journal Open*, 7, e011916.
- Barra, L., Scinocca, M., Saunders, S., Bhayana, R., Rohekar, S., Racape, M., ... Bell, D. A. (2013). Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and Rheumatism*, 65, 1439–1447.
- Bartold, P. M., Marshall, R. I., & Haynes, D. R. (2005). Periodontitis and rheumatoid arthritis: A review. *Journal of Periodontology*, 76, 2066–2074.
- Bello-Gualtero, J. M., Lafaurie, G. I., Hoyos, L. X., Castillo, D. M., De-Avila, J., Munevar, J. C., ... Romero-Sanchez, C. (2016). Periodontal disease in individuals with a genetic risk of developing arthritis and early rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Journal of Periodontology*, 87, 346–356.
- Bender, P., Burgin, W. B., Sculean, A., & Eick, S. (2017). Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 21, 33–42.
- Berger, T., Rubner, P., Schautzer, F., Egg, R., Ulmer, H., Mayringer, I., ... Reindl, M. (2003). Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *New England Journal of Medicine*, 349, 139–145.
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., ... Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S68–S77.
- Chen, H. H., Huang, N., Chen, Y. M., Chen, T. J., Chou, P., Lee, Y. L., ... Chen, D. Y. (2013). Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: A nationwide, population-based, case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72, 1206–1211.
- Choi, I. A., Kim, J. H., Kim, Y. M., Lee, J. Y., Kim, K. H., Lee, E. Y., ... Song, Y. W. (2016). Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: A study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *Korean Journal of Internal Medicine*, 31, 977–986.
- Coburn, B. W., Sayles, H. R., Payne, J. B., Redman, R. S., Markt, J. C., Beatty, M. W., ... Mikuls, T. R. (2015). Performance of self-reported measures for periodontitis in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Journal of Periodontology*, 86, 16–26.
- Culshaw, S., McInnes, I. B., & Liew, F. Y. (2011). What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *Journal of Clinical Periodontology*, 38(Suppl 11), 106–113.
- de Pablo, P., Dietrich, T., & McAlindon, T. E. (2008). Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *Journal of Rheumatology*, 35, 70–76.
- de Smit, M., Westra, J., Vissink, A., Doornbos-van der Meer, B., Brouwer, E., & van Winkelhoff, A. J. (2012). Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Research & Therapy*, 14, R222.
- Deane, K. D. (2018). Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention. *Current Rheumatology Reports*, 20, 50.
- Demmer, R. T., Molitor, J. A., Jacobs, D. R. Jr, & Michalowicz, B. S. (2011). Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 998–1006.
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., & Genco, R. J. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*, 91, 914–920.
- Eriksson, K., Nise, L., Kats, A., Luttrupp, E., Catrina, A. I., Askling, J., ... Yucel-Lindberg, T. (2016). Prevalence of Periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. *PLoS ONE*, 11, e0155956.
- Finckh, A., Liang, M. H., van Herckenrode, C. M., & de Pablo, P. (2006). Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 55, 864–872.
- Foulquier, C., Sebbag, M., Clavel, C., Chapuy-Regaud, S., Al Badine, R., Mechin, M. C., ... Serre, G. (2007). Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis and Rheumatism*, 56, 3541–3553.
- Frisell, T., Saevarsdottir, S., & Askling, J. (2016). Does a family history of RA influence the clinical presentation and treatment response in RA? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75, 1120–1125.
- Fuggle, N. R., Smith, T. O., Kaul, A., & Sofat, N. (2016). Hand to mouth: A systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Frontiers in Immunology*, 7, 80.
- Gerlag, D. M., Raza, K., van Baarsen, L. G., Brouwer, E., Buckley, C. D., Burmester, G. R., ... Tak, P. P. (2012). EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: Report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71, 638–641.
- Golub, L. M., Payne, J. B., Reinhardt, R. A., & Nieman, G. (2006). Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical “two-hit” model. *Journal of Dental Research*, 85, 102–105.
- Harvey, G. P., Fitzsimmons, T. R., Dhamarpatni, A. A. S. K., Marchant, C., Haynes, D. R., & Bartold, P. M. (2013). Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated

- protein antibodies in human gingiva. *Journal of Periodontal Research*, 48, 252–261.
- Hensvold, A. H., Frisell, T., Magnusson, P. K., Holmdahl, R., Askling, J., & Catrina, A. I. (2017). How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: A study based on 12 590 population-representative Swedish twins. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 119–125.
- Hughes-Austin, J. M., Gan, R. W., Deane, K. D., Weisman, M. H., Demoruelle, M. K., Sokolove, J., ... Ix, J. H. (2017). Association of antibodies to citrullinated protein antigens with blood pressure in first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: The studies of the etiology of rheumatoid arthritis. *American Journal of Nephrology*, 46, 481–487.
- Kinane, D. F. (2002). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25, 8–20.
- Kinane, D. F., Peterson, M., & Stathopoulou, P. G. (2006). Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 40, 107–119.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17038.
- Klareskog, L., Catrina, A. I., & Paget, S. (2009). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 373, 659–672.
- Klareskog, L., Lundberg, K., & Malmstrom, V. (2013). Autoimmunity in rheumatoid arthritis: Citrulline immunity and beyond. *Advances in Immunology*, 118, 129–158.
- Koivula, M. K., Heliovaara, M., Ramberg, J., Knekt, P., Rissanen, H., Palosuo, T., & Risteli, J. (2007). Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66, 1450–1455.
- Leslie, D., Lipsky, P., & Notkins, A. L. (2001). Autoantibodies as predictors of disease. *Journal of Clinical Investigation*, 108, 1417–1422.
- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533–551.
- Matthews, J. B., Wright, H. J., Roberts, A., Ling-Mountford, N., Cooper, P. R., & Chapple, I. L. (2007). Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *Journal of Dental Research*, 86, 718–722.
- McGraw, W. T., Potempa, J., Farley, D., & Travis, J. (1999). Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infection and Immunity*, 67, 3248–3256.
- Mercado, F. B., Marshall, R. I., Klestov, A. C., & Bartold, P. M. (2001). Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontology*, 72, 779–787.
- Mikuls, T. R., Payne, J. B., Yu, F., Thiele, G. M., Reynolds, R. J., Cannon, G. W., ... O'Dell, J. R. (2014). Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 66, 1090–1100.
- Mikuls, T. R., Thiele, G. M., Deane, K. D., Payne, J. B., O'Dell, J. R., Yu, F., ... Norris, J. M. (2012). *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 64, 3522–3530.
- Nesse, W., Westra, J., van der Wal, J. E., Abbas, F., Nicholas, A. P., Vissink, A., & Brouwer, E. (2012). The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *Journal of Clinical Periodontology*, 39, 599–607.
- Nielsen, M. M., van Schaardenburg, D., Reesink, H. W., van de Stadt, R. J., van der Horst-Bruinsma, I. E., de Koning, M. H., ... Dijkmans, B. A. (2004). Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and Rheumatism*, 50, 380–386.
- Pedersen, M., Jacobsen, S., Garred, P., Madsen, H. O., Klarlund, M., Svejgaard, A., ... Frisch, M. (2007). Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: A nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis and Rheumatism*, 56, 1446–1453.
- Pischon, N., Pischon, T., Kroger, J., Gulmez, E., Kleber, B. M., Bernimoulin, J. P., ... Detert, J. (2008). Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of Periodontology*, 79, 979–986.
- Potempa, J., Mydel, P., & Koziel, J. (2017). The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13, 606–620.
- Quirke, A. M., Lugli, E. B., Wegner, N., Hamilton, B. C., Charles, P., Chowdhury, M., ... Venables, P. J. (2014). Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: A potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73, 263–269.
- Rantapää-Dahlqvist, S. (2009). What happens before the onset of rheumatoid arthritis? *Current Opinion in Rheumatology*, 21, 272–278.
- Rantapää-Dahlqvist, S., de Jong, B. A., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., ... van Venrooij, W. J. (2003). Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 48, 2741–2749.
- Rosenstein, E. D., Greenwald, R. A., Kushner, L. J., & Weissmann, G. (2004). Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*, 28, 311–318.
- Saraux, A., Berthelot, J. M., Chales, G., Le Henaff, C., Mary, J. Y., Thorel, J. B., ... Youinou, P. (2002). Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 47, 155–165.
- Schellekens, G. A., Visser, H., de Jong, B. A., van den Hoogen, F. H., Hazes, J. M., Breedveld, F. C., & van Venrooij, W. J. (2000). The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and Rheumatism*, 43, 155–163.
- Schett, G., & Teitelbaum, S. L. (2009). Osteoclasts and arthritis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24, 1142–1146.
- Silman, A. J., Hennessy, E., & Ollier, B. (1992). Incidence of rheumatoid arthritis in a genetically predisposed population. *British Journal of Rheumatology*, 31, 365–368.
- Silman, A. J., & Pearson, J. E. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*, 4, S265–S272.
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388, 2023–2038.
- Snyderman, R., & McCarty, G. A. (1982). Analogous mechanism of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. In R. Genco, & S. Mergenhagen (Eds.), *Host-parasite interactions in periodontal diseases* (pp. 354–362). Washington, DC: American Society for Microbiology.
- Spengler, J., Lugonja, B., Ytterberg, A. J., Zubarev, R. A., Creese, A. J., Pearson, M. J., ... Scheel-Toellner, D. (2015). Release of active peptidyl arginine deiminases by neutrophils can explain production of extracellular citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis & Rheumatology*, 67, 3135–3145.
- Steiner, G., & Smolen, J. (2002). Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Research*, 4(Suppl 2), S1–S5.
- Stolt, P., Bengtsson, C., Nordmark, B., Lindblad, S., Lundberg, I., Klareskog, L., & Alfredsson, L. (2003). Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: Results from a population based case-control study, using incident cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62, 835–841.
- Susanto, H., Nesse, W., Kertia, N., Soerono, J., Huijser van Reenen, Y., Hoedemaker, E., ... Dijkstra, P. U. (2013). Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontology*, 84, 1067–1074.
- Thomson, W., Barton, A., Ke, X., Eyre, S., Hinks, A., Bowes, J., ... Worthington, J. (2007). Rheumatoid arthritis association at 6q23. *Nature Genetics*, 39, 1431.

- Unriza-Puin, S., Bautista-Molano, W., Lafaurie, G. I., Valle-Onate, R., Chalem, P., Chila-Moreno, L., ... Romero-Sanchez, C. (2017). Are obesity, ACPAs and periodontitis conditions that influence the risk of developing rheumatoid arthritis in first-degree relatives? *Clinical Rheumatology*, 36, 799–806.
- van Aken, J., van Dongen, H., le Cessie, S., Allaart, C. F., Breedveld, F. C., & Huizinga, T. W. J. (2006). Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: An observational cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65, 20.
- Van Dyke, T. E., & Dave, S. (2005). Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7, 3–7.
- van Gaalen, F. A., Visser, H., & Huizinga, T. W. (2005). A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second

anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64, 1510–1512.

How to cite this article: Loutan L, Alpizar-Rodriguez D, Courvoisier DS, Finckh A, Mombelli A, Giannopoulou C. Periodontal status correlates with anti-citrullinated protein antibodies in first-degree relatives of individuals with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2019;00:1–9. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13117>

IV. DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif d'établir la prévalence des maladies parodontales au sein d'une cohorte de parents au premier degré de patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR). Les sujets étaient répartis en deux groupes en fonction de la présence ou absence d'anticorps anti-CCP (peptides cycliques citrullinés). Les données obtenues ont mis en évidence une prévalence plus élevée de la parodontite pour le groupe de sujets ayant des anticorps anti-CCP. Par rapport au groupe d'individus ne possédant pas ces auto-anticorps, la plupart des caractéristiques cliniques étaient significativement moins bonnes. En moyenne, le saignement au sondage, les profondeurs de sondage, le niveau d'attache clinique et le nombre de sites avec plus de 4mm de profondeur et un saignement au sondage étaient significativement augmentés. L'indice de plaque était quant à lui significativement diminué. Une régression logistique a été réalisée afin d'examiner de manière indépendante l'association avec l'état parodontal de différentes variables cliniques pouvant affecter la santé parodontale (séropositivité RF et anti-CCP, genre, âge, hygiène orale, tabagisme). Celle-ci a révélé que la parodontite était liée à la séropositivité anti-CCP et à l'âge. Ces résultats soutiennent l'importance des auto-anticorps anti-CCP, conséquences du dérèglement immunitaire, dans les stades pré-cliniques de la PR.

L'association entre la parodontite et la PR a été le sujet de nombreuses publications identifiant toutes un risque accru de parodontite chez des patients avec une PR par rapport à des contrôles sains (Araujo et al. 2015, Fuggle et al. 2016, Äyräväinen et al. 2017). Ces deux maladies inflammatoires chroniques ont en effet en commun des facteurs de risque comme une susceptibilité génétique et le tabagisme. La plupart des études ont de plus identifié chez des patients avec une PR le pathogène parodontal *P. gingivalis* (Temoin et al. 2012, Reichert et al. 2013). *P. gingivalis* étant capable d'exprimer l'enzyme PAD qui génère des épitopes citrullinés reconnus par les anticorps anti-CCP, il est suggéré qu'une infection impliquant cette bactérie influence la pathogenèse de la PR (Choi et al. 2016, Bender et al. 2017, Hensvold et al. 2017, Potempa et al. 2017). En effet, la PR est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps spécifiques pour des peptides antigènes citrullinés et marqueurs hautement spécifiques de la PR (Manivelavan & C 2012, Maehlen et al. 2015). Ces antigènes citrullinés ont été observés dans les tissus parodontaux et dans le liquide synovial de patients, indiquant un lien entre la parodontite et la PR (Nesse et al. 2012, Harvey et al. 2013).

La cohorte de sujets qui a été étudiée pour cette étude constituait en soi une population à risque de développer une PR, ayant tous un antécédent familial. La terminologie édictée par la Ligue European Contre le Rhumatisme (EULAR) pour décrire ces sujets avec un facteur de risque génétique est: « Individus à risque pour la PR sur la base de facteurs de risque génétiques et environnementaux, avec ou sans analyses anormales identifiables (séropositivité anti-CCP ou facteur rhumatoïde) et sans symptômes ou signes d'arthrite inflammatoire » (Gerlag et al. 2012). Une étude prospective sur onze années a suivi 6'869 patients ayant tout juste été diagnostiqués avec une PR (Frisell et al. 2016). Elle a permis de mettre en évidence l'importance d'un antécédent familial comme facteur de risque pour le développement de cette pathologie. Le risque constaté était accru deux à quatre fois pour des parents au premier degré de patients atteints d'une PR. Une précédente étude (Silman et al. 1992) avait déjà trouvé un risque relatif de 20 lors de l'existence de multiples cas au sein d'une même famille. Cette agrégation familiale est cependant à mettre en relation avec l'influence d'autres facteurs de risque environnementaux ou génétiques partagés.

Concernant les antécédents familiaux, les résultats de cette étude ont permis d'observer une donnée intéressante. Les sujets séropositifs ont reporté significativement plus d'antécédents familiaux de parodontite que les sujets séronégatifs, avec moins de traitements parodontaux. Cet antécédent familial de parodontite plus important suggère une susceptibilité partagée entre la parodontite et la PR dans ce groupe. D'un autre côté, l'antécédent de traitements parodontaux plus élevé dans le groupe séronégatif pourrait laisser supposer un effet bénéfique des traitements parodontaux sur le développement d'auto-anticorps. Cependant aucune de ces deux hypothèses n'a pu être établie par cette étude et il faudrait interpréter avec précaution ces résultats qui étaient auto-déclarés par les sujets.

Comme développé précédemment, la séropositivité aux anticorps anti-CCP est à ce jour le marqueur le plus sensible et spécifique pour le diagnostic de la PR ou comme facteur de risque pour son développement. De nombreuses études ont montré que ces auto-anticorps peuvent être détectés jusqu'à 10 ans avant le début de la maladie (Rantapaa-Dahlqvist et al. 2003, Nielen et al. 2004, Hensvold et al. 2017). Cette séropositivité est de plus associée à un phénotype plus agressif de la maladie, symptômes et érosions plus sévères avec une mortalité augmentée par rapport à des patients séronégatifs (Smolen et al. 2016, Malmstrom et al. 2017). Des contrôles sains ne

présentent que rarement ces anticorps alors que les parents au premier degré de patients atteints de PR présentent une séropositivité élevée (Barra et al. 2013). L'hérédité de la PR est en effet plus élevée lors d'une PR séropositive (Deane 2018).

Dans cette étude, 100% des sujets séropositifs présentaient une parodontite (Albandar 2007). 47.1% avaient une forme sévère, alors qu'elle était modérée pour 44.1% d'entre eux. Pour le groupe contrôle sans auto-anticorps, un quart des sujets (23.1%) avaient un parodonte sain. Un diagnostic de parodontite a été posé pour 71% d'entre eux, cependant les formes étaient majoritairement légères (30.8%) ou modérées (27.1%). Une différence significative entre les groupes a pu être constatée pour les sujets sains et avec une parodontite modérée ou sévère. Une étude épidémiologique américaine (de Pablo et al. 2008) a étudié l'association entre la parodontite et la PR. Après ajustement pour l'âge, le genre, l'ethnicité et le tabagisme, il a été trouvé que les patients avec une PR étaient plus susceptibles d'avoir une parodontite (OR 1.82 (IC 1.04-3.20)). Chez les patients séropositifs, cette association était d'autant plus forte, particulièrement concernant l'édentement (OR 4.5 (IC 1.2-17)). Ces observations ont par la suite été confirmées par davantage d'études (Mikuls et al. 2014, Coburn et al. 2015). D'autres études ont cependant obtenu des résultats différents (de Smit et al. 2012, Susanto et al. 2013). Eriksson et al. (2016) ont étudié le rôle des anticorps anti-CCP sur l'association entre la parodontite et la PR. L'examen parodontal de 2'740 patients avec une PR et 3'942 contrôles appariés ont été évalués. Les données n'ont cependant pu montrer un effet de la séropositivité aux auto-anticorps sur la prévalence et la sévérité de la parodontite. Ces données divergentes pourraient faire suite à des différences de définition ou classification de la parodontite, des populations sélectionnées et des tailles d'échantillon.

Très peu d'études ont à ce jour été menées afin d'évaluer le lien entre la parodontite et la présence d'anticorps anti-CCP dans les phases pré-cliniques de la PR. Une étude colombienne (Bello-Gualtero et al. 2016) a examiné la santé parodontale de trois groupes. Un premier groupe était constitué d'individus à risque de développer une PR (parents au premier degré de patients atteints d'une PR) sans pour autant présenter de symptômes cliniques. Le deuxième groupe comportait des patients ayant été diagnostiqués durant les deux dernières années, PR précoce. Des contrôles ont ensuite été appariés en fonction du genre et de l'âge. Les résultats ont montré une association avec la parodontite pour le groupe à risque (OR 3.39 (IC 1.64-7.01)) mais pas

pour les patients avec une PR précoce. Ceci pourrait s'expliquer par un nombre d'individus insuffisant dans ce groupe (n=40) ne permettant ainsi pas d'identifier un éventuel lien. De manière similaire, Unriza-Puin et al. (2017) ont cherché à identifier une association entre la parodontite et le développement de la PR chez des parents au premier degré de patients atteints d'une PR. Leurs données ont mis en évidence une prévalence plus élevée de la parodontite (OR 3.79 (IC 1.89-7.29)) ainsi qu'une séropositivité aux anticorps anti-CCP plus importante (OR 2.45 (IC 0.7-8.32)) chez ces sujets par rapport à des contrôles sains. Ces résultats corroborent les données du modèle de régression logistique de notre étude ayant trouvé un lien entre la présence des anticorps anti-CCP et un diagnostic de parodontite.

La régression logistique a également montré que l'âge avait un impact significatif sur le développement de la parodontite. Il est en effet déjà connu que la prévalence et la sévérité de la parodontite s'accroissent au fil de la vie d'un individu suite à l'accumulation de l'exposition aux différents facteurs de risque parodontaux. Les autres variables testées qui étaient le genre, une séropositivité au facteur rhumatoïde et le tabagisme n'étaient pas significativement liés à la parodontite.

Par rapport aux études précédemment citées évaluant l'association entre la parodontite et la PR, l'atout majeur de cette présente étude était que tous les sujets appartenaient à la même cohorte avec comme seule différence la séropositivité. Bien qu'ils soient en effet tous à risque de développer une PR, aucun des sujets ne présentait un diagnostic positif. Ceci avait pour but d'effectuer une évaluation plus objective du lien entre la parodontite et la séropositivité aux auto-anticorps marqueurs de la PR sans qu'il n'y ait de facteurs modifiant liés à la pathologie, comme par exemple un traitement médicamenteux. Cependant, ne pas avoir effectué de prélèvements microbiologiques et plus particulièrement du pathogène parodontal *P. gingivalis* est une limitation de cette étude. Les études discutées ci-dessus ont en effet permis d'identifier la capacité qu'a cette bactérie d'exprimer l'enzyme PAD nécessaire à la citrullination (McGraw et al. 1999, Rosenstein et al. 2004, Choi et al. 2016). Une récente revue systématique (Bender et al. 2017) a évalué les titres d'anticorps contre *P. gingivalis* entre des patients atteints d'une PR et des patients sains, présentant ou non une parodontite. La méta-analyse en résultant a révélé une concentration significativement plus élevée d'anticorps contre *P. gingivalis* chez les patients avec une PR par rapport aux patients sains avec une parodontite. Mikuls et al. (2012) avaient auparavant déjà

validé ces résultats en étudiant une cohorte de parents au premier degré de patients atteints d'une PR. Leurs données ont pu identifier une association significative entre la concentration d'anticorps contre *P. gingivalis* et la présence d'auto-anticorps liés à la PR. L'hypothèse suggérée par ces études est que la parodontite, qui est une infection avec *P. gingivalis*, joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la PR en induisant la perte précoce de la tolérance aux antigènes du soi. Pourtant, aucune n'a pu prouver un rôle direct de *P. gingivalis* dans le lien entre ces deux maladies.

A ce jour, des questions persistent quant à la chronologie des événements. La parodontite précède-t-elle les anticorps anti-CCP? La parodontite est-elle une manifestation et/ou une complication de la PR ou ces deux maladies ont-elles tout simplement les mêmes caractéristiques génétiques? Les données de cette étude suggèrent que ce n'est pas la PR en soi qui génère la parodontite, mais plutôt une séropositivité aux anticorps anti-CCP. Elles laissent d'ailleurs supposer que la parodontite se développe avant la PR et qu'elle amorce la réaction immunitaire de la maladie. Cependant, seules des études longitudinales pourront prouver ces hypothèses. La réponse à ces questions est d'une importance primordiale afin d'assurer un diagnostic précoce et une prise en charge efficace de la PR dès le commencement. Un traitement anti-rhumatismal agressif dès les premières phases de la maladie semble modifier son évolution naturelle (Finckh et al. 2006). Lors de la phase précoce d'arthrite indifférenciée, un traitement anti-rhumatismal limité peut prévenir le développement de la PR dans une portion significative de patients (van Aken et al. 2006). Si la présence d'auto-anticorps anti-CCP est exacerbée par une parodontite sous-jacente, pourrait-on prévenir le développement clinique de la PR à travers la prévention ou le traitement précoce de la parodontite?

La PR constitue un problème de santé publique majeur et il est important de comprendre les mécanismes physiopathologiques afin de pouvoir établir un diagnostic précoce et instaurer rapidement un traitement permettant un contrôle de l'inflammation et diminuant ou limitant les atteintes en résultant. Cette étude a mis en évidence une prévalence et une sévérité significativement plus élevées de la parodontite chez des sujets séropositifs aux anticorps anti-CCP comparés à des individus séronégatifs de la même cohorte de parents au premier degré de patients atteints d'une PR. Ces résultats renforcent l'hypothèse que la parodontite soit un facteur de risque majeur dans le développement de la PR. Ainsi, l'anamnèse familiale de la PR devrait

être incorporée par les dentistes lors de la planification des traitements et l'évaluation des risques. Les médecins devraient également être informés de l'implication de la parodontite dans le développement de la PR afin de recommander des contrôles dentaires réguliers et un traitement précoce de la parodontite permettant d'entraver le processus inflammatoire.

Bibliographie

- Albandar, J. M. (2007). "Periodontal disease surveillance." *J Periodontol* **78**(7): 1179-1181.
- Araujo, V. M., I. M. Melo and V. Lima (2015). "Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature." *Mediators Inflamm* **2015**: 259074.
- Äyräväinen, L., M. Leirisalo-Repo, A. Kuuliala, K. Ahola, R. Koivuniemi, J. Meurman and A. Heikkinen (2017). *Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: A prospective follow-up study in Finnish population.*
- Barra, L., M. Scinocca, S. Saunders, R. Bhayana, S. Rohekar, M. Racape, R. Coles, E. Cairns and D. A. Bell (2013). "Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients." *Arthritis Rheum* **65**(6): 1439-1447.
- Bello-Gualtero, J. M., G. I. Lafaurie, L. X. Hoyos, D. M. Castillo, J. De-Avila, J. C. Munevar, S. Unriza, J. Londono, R. Valle-Onate and C. Romero-Sanchez (2016). "Periodontal Disease in Individuals With a Genetic Risk of Developing Arthritis and Early Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study." *J Periodontol* **87**(4): 346-356.
- Bender, P., W. B. Burgin, A. Sculean and S. Eick (2017). "Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis." *Clin Oral Investig* **21**(1): 33-42.
- Choi, I. A., J. H. Kim, Y. M. Kim, J. Y. Lee, K. H. Kim, E. Y. Lee, E. B. Lee, Y. M. Lee and Y. W. Song (2016). "Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea." *Korean J Intern Med* **31**(5): 977-986.
- Coburn, B. W., H. R. Sayles, J. B. Payne, R. S. Redman, J. C. Markt, M. W. Beatty, G. R. Griffiths, D. J. McGowan and T. R. Mikuls (2015). "Performance of self-reported measures for periodontitis in rheumatoid arthritis and osteoarthritis." *J Periodontol* **86**(1): 16-26.
- de Pablo, P., T. Dietrich and T. E. McAlindon (2008). "Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population." *J Rheumatol* **35**(1): 70-76.
- de Smit, M., J. Westra, A. Vissink, B. Doornbos-van der Meer, E. Brouwer and A. J. van Winkelhoff (2012). "Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study." *Arthritis Res Ther* **14**(5): R222.
- Deane, K. D. (2018). "Preclinical Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Arthritis Prevention." *Curr Rheumatol Rep* **20**(8): 50.
- Eriksson, K., L. Nise, A. Kats, E. Luttrupp, A. I. Catrina, J. Askling, L. Jansson, L. Alfredsson, L. Klareskog, K. Lundberg and T. Yucel-Lindberg (2016). "Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study." *PLoS One* **11**(5): e0155956.
- Finckh, A., M. H. Liang, C. M. van Herckenrode and P. de Pablo (2006). "Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis." *Arthritis Rheum* **55**(6): 864-872.
- Frisell, T., K. Hellgren, L. Alfredsson, S. Raychaudhuri, L. Klareskog and J. Askling (2016). "Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden." *Ann Rheum Dis* **75**(1): 183-189.
- Fuggle, N. R., T. O. Smith, A. Kaul and N. Sofat (2016). "Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis." *Front Immunol* **7**: 80.
- Gerlag, D. M., K. Raza, L. G. van Baarsen, E. Brouwer, C. D. Buckley, G. R. Burmester, C. Gabay, A. I. Catrina, A. P. Cope, F. Cornelis, S. R. Dahlqvist, P. Emery, S. Eyre, A. Finckh, S. Gay, J. M. Hazes, A. van der Helm-van Mil, T. W. Huizinga, L. Klareskog, T. K. Kvien, C. Lewis, K. P. Machold, J. Ronnelid, D. van Schaardenburg, G. Schett, J. S. Smolen, S. Thomas, J. Worthington and P. P. Tak (2012). "EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis." *Ann Rheum Dis* **71**(5): 638-641.
- Harvey, G. P., T. R. Fitzsimmons, A. A. S. S. K. Dhamarpatni, C. Marchant, D. R. Haynes and P. M. Bartold (2013). "Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva." *Journal of Periodontal Research* **48**(2): 252-261.
- Hensvold, A. H., T. Frisell, P. K. Magnusson, R. Holmdahl, J. Askling and A. I. Catrina (2017). "How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12 590 population-representative Swedish twins." *Ann Rheum Dis* **76**(1): 119-125.

- Maehlen, M. T., I. C. Olsen, B. K. Andreassen, M. K. Viken, X. Jiang, L. Alfredsson, H. Kallberg, B. Brynedal, F. Kurreeman, N. Daha, R. Toes, A. Zhernakova, J. Gutierrez-Achury, P. I. de Bakker, J. Martin, M. Teruel, M. A. Gonzalez-Gay, L. Rodriguez-Rodriguez, A. Balsa, T. Uhlig, T. K. Kvien and B. A. Lie (2015). "Genetic risk scores and number of autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **74**(4): 762-768.
- Malmstrom, V., A. I. Catrina and L. Klareskog (2017). "The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting." *Nat Rev Immunol* **17**(1): 60-75.
- Manivelavan, D. and K. V. C (2012). "Anti-cyclic citrullinated Peptide antibody: an early diagnostic and prognostic biomarker of rheumatoid arthritis." *J Clin Diagn Res* **6**(8): 1393-1396.
- McGraw, W. T., J. Potempa, D. Farley and J. Travis (1999). "Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase." *Infect Immun* **67**(7): 3248-3256.
- Mikuls, T. R., J. B. Payne, F. Yu, G. M. Thiele, R. J. Reynolds, G. W. Cannon, J. Markt, D. McGowan, G. S. Kerr, R. S. Redman, A. Reimold, G. Griffiths, M. Beatty, S. M. Gonzalez, D. A. Bergman, B. C. Hamilton, 3rd, A. R. Erickson, J. Sokolove, W. H. Robinson, C. Walker, F. Chandad and J. R. O'Dell (2014). "Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheumatol* **66**(5): 1090-1100.
- Mikuls, T. R., G. M. Thiele, K. D. Deane, J. B. Payne, J. R. O'Dell, F. Yu, H. Sayles, M. H. Weisman, P. K. Gregersen, J. H. Buckner, R. M. Keating, L. A. Derber, W. H. Robinson, V. M. Holers and J. M. Norris (2012). "*Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **64**(11): 3522-3530.
- Nesse, W., J. Westra, J. E. van der Wal, F. Abbas, A. P. Nicholas, A. Vissink and E. Brouwer (2012). "The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation." *J Clin Periodontol* **39**(7): 599-607.
- Nielen, M. M., D. van Schaardenburg, H. W. Reesink, R. J. van de Stadt, I. E. van der Horst-Bruinsma, M. H. de Koning, M. R. Habibuw, J. P. Vandenbroucke and B. A. Dijkmans (2004). "Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors." *Arthritis Rheum* **50**(2): 380-386.
- Potempa, J., P. Mydel and J. Koziel (2017). "The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." *Nat Rev Rheumatol* **13**(10): 606-620.
- Rantapaa-Dahlqvist, S., B. A. de Jong, E. Berglin, G. Hallmans, G. Wadell, H. Stenlund, U. Sundin and W. J. van Venrooij (2003). "Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **48**(10): 2741-2749.
- Reichert, S., M. Haffner, G. Keyßer, C. Schäfer, J. M. Stein, H.-G. Schaller, A. Wienke, H. Strauss, S. Heide and S. Schulz (2013). "Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid." *Journal of Clinical Periodontology* **40**(6): 591-598.
- Rosenstein, E. D., R. A. Greenwald, L. J. Kushner and G. Weissmann (2004). "Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis." *Inflammation* **28**(6): 311-318.
- Silman, A. J., E. Hennessy and B. Ollier (1992). "Incidence of rheumatoid arthritis in a genetically predisposed population." *Br J Rheumatol* **31**(6): 365-368.
- Smolen, J. S., D. Aletaha and I. B. McInnes (2016). "Rheumatoid arthritis." *Lancet* **388**(10055): 2023-2038.
- Susanto, H., W. Nesse, N. Kertia, J. Soeroso, Y. Huijser van Reenen, E. Hoedemaker, D. Agustina, A. Vissink, F. Abbas and P. U. Dijkstra (2013). "Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian patients with rheumatoid arthritis." *J Periodontol* **84**(8): 1067-1074.
- Temoin, S., A. Chakaki, A. Askari, A. El-Halaby, S. Fitzgerald, R. E. Marcus, Y. W. Han and N. F. Bissada (2012). "Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints." *J Clin Rheumatol* **18**(3): 117-121.
- Unriza-Puin, S., W. Bautista-Molano, G. I. Lafaurie, R. Valle-Onate, P. Chalem, L. Chila-Moreno, J. M. Bello-Gualtero and C. Romero-Sanchez (2017). "Are obesity, ACPAs and periodontitis conditions that influence the risk of developing rheumatoid arthritis in first-degree relatives?" *Clin Rheumatol* **36**(4): 799-806.
- van Aken, J., H. van Dongen, S. le Cessie, C. F. Allaart, F. C. Breedveld and T. W. J. Huizinga (2006). "Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study." *Annals of the Rheumatic Diseases* **65**(1): 20.

V. REMERCIEMENTS

Je tiens à chaleureusement remercier toutes les personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de cette thèse de Doctorat.

Tout particulièrement:

Le Professeur Andrea Mombelli qui m'a guidée et soutenue lors de la réalisation de cette étude.

La Professeure Catherine Giannopoulou pour sa disponibilité, sa précieuse aide et son soutien tout au long de la réalisation de ce travail.

Le Professeur Axel Finckh pour m'avoir sollicitée à réaliser cette étude.

La Privat-Docteur Deshira Alpizar-Rodriguez pour la sélection des sujets au sein de la cohorte.

La Docteure Delphine Courvoisier pour la réalisation des analyses statistiques.

Tous mes collègues et amis de la Clinique Universitaire de Médecine Dentaire pour leur soutien.