



HAL
open science

Intérêt de la résolution de l'inflammation dans le traitement des maladies parodontales

Jean-Baptiste Lonjon

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Lonjon. Intérêt de la résolution de l'inflammation dans le traitement des maladies parodontales. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01305647

HAL Id: dumas-01305647

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305647>

Submitted on 21 Apr 2016

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

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

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
24 Avenue des Diabes Bleus, 06357 Nice Cedex 04

INTERET DE LA RÉOLUTION DE L'INFLAMMATION DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES PARODONTALES

Année 2015

Thèse n°42571518

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice Le
26 juin 2015 Par

Monsieur Jean-Baptiste LONJON

Né(e) le 21 novembre 1990 à Nice
Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

Madame le Professeur

M. MULLER

Président du jury

Madame le Docteur

C. JOSEPH

Assesseur

Madame le Docteur

C. VOHA

Assesseur

Monsieur le Docteur

J. SURMENIAN

Assesseur

Madame le Docteur

V. POUYSSEGUR

Membre invité

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
24 Avenue des Diabes Bleus, 06357 Nice Cedex 04

INTERET DE LA RÉOLUTION DE L'INFLAMMATION DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES PARODONTALES

Année 2015

Thèse n°42571518

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice Le
26 juin 2015 Par

Monsieur Jean-Baptiste LONJON

Né(e) le 21 novembre 1990 à Nice
Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

Madame le Professeur

M. MULLER

Président du jury

Madame le Docteur

C. JOSEPH

Assesseur

Madame le Docteur

C. VOHA

Assesseur

Monsieur le Docteur

J. SURMENIAN

Assesseur

Madame le Docteur

V. POUYSSEGUR

Membre invité

CORPS ENSEIGNANT

56^{ème} section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle
Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CALLEJAS Gabrièle

Sous-section 02 : ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AUBRON Ngoc-Mai
Assistant Hospitalier Universitaire : M. BUSSON Floriant

Sous-section 03 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI-PEGURIER Laurence
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CUCCHI Céline
Assistant Hospitalier Universitaire : M. PAUL Adrien

57^{ème} section : SCIENCES BIOLOGIQUES, MEDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE

Sous-section 01 : PARODONTOLOGIE

Maître de Conférences des Universités : M. CHARBIT Yves
Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LAMURE Julie
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SURMENIAN Jérôme

Sous-section 02 : CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE, ANESTHESIE ET REANIMATION

Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice
Assistant Hospitalier Universitaire : M. BENHAMOU Yordan
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SAVOLDELLI Charles

Sous-section 03 : SCIENCES BIOLOGIQUES

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR Isabelle
Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène
Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

58^{ème} section : SCIENCES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUES

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France
Professeur des Universités : M. MEDIONI Etienne
Professeur des Universités : M. ROCCA Jean-Paul
Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie
Assistant Hospitalier Universitaire : M. CEINOS Romain
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DESCHODT-TOQUE Delphine
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DUVERNEUIL Laura
Assistant Hospitalier Universitaire : M. GANDJIZADEH GHOUCHANI Mir-Payam

Sous-section 02 : PROTHESES

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire
Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves
Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier
Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CERETTI Léonor
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LONGIN FERRO Laurence
Assistant Hospitalier Universitaire : M. OUDIN Antoine
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SABOT Jean-Guy

Sous-section 03 : SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc
Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick
Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie
Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CANCEL Bénédicte

A Madame le professeur Michèle MULLER-BOLLA,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury. J'espère témoigner ainsi de mon profond respect et de ma gratitude envers ces quelques années d'étude au cours desquelles vous m'avez suivi et aidé.

A Madame le docteur Clara JOSEPH,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury. De plus vous avez accepté sans délais malgré quelques vacances sportives dans le service de pédodontie. Je suis honnêtement ravi que vous ayez pu être là pour ce moment.

A Madame le docteur Christine VOHA,

Je vous remercie de la spontanéité et de l'intérêt que vous avez su me montrer lorsque je vous ai proposé de participer à ce jury. J'espère que vous aurez autant de plaisir à étudier ce travail que moi à le faire.

A Monsieur le docteur Jérôme SURMENIAN,

Le dernier membre et seul homme du jury, mais pas des moindres. Je te remercie sincèrement pour cette année, et les précédentes aussi, pour la confiance que tu m'as spontanément accordée, pour les connaissances que tu m'as apportées, pour l'accueil que tu m'as fait. Merci pour tout.

A Madame le docteur Valérie POUYSSEGUR,

Comment ne pas vous inviter à participer à ce jury, je vous remercie pour toute votre aide et votre soutien dans ces années de service hospitalier, et j'espère par cette invitation vous montrer ma gratitude.

Je dédie cette thèse,

A ma mère :

Merci de m'avoir soutenu dans cette voie et de m'avoir permis de faire ce que j'aime aujourd'hui, merci de m'avoir également supporté durant ces quelques années au cours desquelles je n'ai pas toujours été facile à vivre, je t'embrasse.

A mon père :

Merci de m'avoir montré ce chemin de l'aide et du soin de son prochain, des valeurs que tu nous a inculqué à mes frères et à moi, de ton soutien, et de ton travail acharné pour nous permettre de vivre une vie (à peu près, je plaisante bien sûr) agréable, je t'embrasse.

A mes grands-parents paternels :

Merci à vous deux d'avoir été là pour me soutenir et m'orienter dans cette voie dans laquelle je me lance aujourd'hui. Reposes toi bien manou, et toi bon-papa tu nous manques encore aujourd'hui, j'espère que tout va bien là-haut.

A mon grand-père :

Merci de m'avoir tant donné dans mon enfance, de m'avoir éduqué, de t'être occupé de moi quand les vieux ne le pouvaient pas, d'avoir participé à faire de moi l'homme que je suis aujourd'hui. On se voit cet été en Grèce, grosses bises.

A ma grand-mère :

J'espère que les choses vont s'arranger pour toi, en tout cas tu tiens très bien le coup et nous montre ta volonté. Merci aussi de ton soutien, je t'embrasse.

A Seb et Vincent :

Ben voilà reste plus que vous deux, et on sera tranquille! Bon courage dans votre futur, Vincent continue dans ta voie d'artiste et Seb bravo pour ce que tu fais je suis sincèrement impressionné, je vous embrasse les nains.

A Marie :

Ben voilà ma chérie c'est fait, je passe ma thèse avant toi au final ! Merci de me supporter et de m'aider au quotidien, je sais que je ne suis pas simple à vivre mais n'empêche que je suis heureux de vivre à tes cotés. Merci aussi de ton aide pour les petites fautes d'orthographe qui ont pu malencontreusement échapper à ma légendaire vigilance. Et je sais que je ne le dis pas assez souvent mais je t'aime.

A Jeremy :

Toi mon pote on va se régaler, j'attends avec plus que de l'impatience de pouvoir bosser avec toi. Malgré toutes ces années éloignées on a su garder ce lien d'amitié qui nous unissait et je suis sûr qu'il en sera ainsi !

Fini tes études, tu as intérêt à être là ce soir, et on se voit l'année prochaine pour ta thèse !
bise ma poule !

A Alex :

Et ben comme quoi c'est difficiles les études, la vie, le miam-miam tout ça, tout ça ! Heureusement que je t'avais en tp de P2, dans les écoles et en pédo pour faire passer tout ça. Ces quelques années de conneries auront été top le beau.

A mathou :

Je t'oublie pas toi non plus, merci pour ces années fortes en émotions diverses et variées, change rien, t'es a(u) poil !

A mon binôme :

Au partenariat binomique le plus efficace et le plus organisé que cet hôpital ai connu ! Fais juste attention au sens dans lequel tu conduis, mais ne t'inquiètes pas je te donnerai des leçons à l'occasion !

A kos :

Bon promis on ne va pas voir un film à deux balles après ! Y'a une vrai soirée ce coup-ci ! On peut dire qu'on se sera soutenu cette année, enfin surtout toi ! En espérant la réussite de tes exams je t'embrasse ma poule.

A dany :

Comme promis te voilà invité et remercié mon pote ! Merci de m'avoir soutenu, merci pour ces soirées, pour la charcuterie, et pour le Nustikao. Promis dès que tout ça est fini je viens faire une dégustation de charcuterie portugaise à Draguignan. Bise ma poule.

A andré :

Merci pour cet accueil et cette confiance que vous avez su m'apporter. J'espère poursuivre de la même manière notre relation professionnelle et personnelle.

Cela étant dit, ça n'est pas pour autant que je vous laisserai gagner à la belote.

Au groupe du covoit :

C'était quelques trajets plus agréables à supporter en groupe ! Vous allez me manquer, mais ne comptez pas sur du covoiturage pour quand on commencera à bosser, par contre on peut toujours se retrouver pour manger ensemble de temps en temps (enfin si j'ay a pas match).

A mes amis :

A tout ceux qui ont pu être là ce soir mais aussi aux autres, vous m'avez bien aidé à traverser ces longues et difficiles (ndlr) années d'études.

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A ma promotion :

Tchao les jeunes ! Je vous aime !

Table des matières
Introduction	1
I La réaction inflammatoire	2
I-1 Introduction	2
I-2 Les acteurs de l'inflammation	2
I-2-1 Les cellules de l'inflammation	3
I-2-1-1 Les polynucléaires neutrophiles (PNN)	3
I-2-1-2 Les macrophages mononuclées	3
I-2-1-2-1 Les monocytes	3
I-2-1-2-1 Les macrophages	4
I-2-1-3 Les Cellules endothéliales	4
I-2-2 Les médiateurs de l'inflammation	6
I-2-2-1 Les écosanoïdes	6
I-2-2-2 Les radicaux libres	7
I-2-2-3 Les cytokines.....	7
I-3 Déroulement de la réaction inflammatoire	7
I-3-1 L 'inflammation aiguë	6
I-3-1-1 La phase vasculaire	6
I-3-1-2 La phase cellulaire	8
I-3-1-3 La réparation	10
I-3-2 L'inflammation chronique	10
II Pathogénicité des maladies parodontales	11
II-1 Introduction	11
II-2 La parodontite chronique	13
II-2-1 Définition et facteurs de risque	13

II-2-2 Mécanisme d'action	14
II-3 La parodontite agressive	18
II-3-1 Définition et facteurs de risque	18
II-3-2 Mécanisme d'action	19
II-4 Les traitements actuels et leurs limites	22
II-4-1 Pour la parodontite chronique	22
II-4-2 Pour la parodontite agressive	24
III La résolution de l'inflammation	27
III-1 Nouveaux concepts et définitions	27
III-2 Les molécules de la résolution de l'inflammation	30
III-2-1 Les Resolvines	30
III-2-2 Les Lipoxines	35
III-2-3 Les Protectines	37
III-2-4 Les Maresines	38
III-4 Recherches en cours et application aux maladies parodontales	39
Conclusion	44

Introduction

Depuis que l'homme existe sur terre, la maladie inflammatoire est la première cause de ses maux.

Partant des maladies rhumatismales, en passant par les maladies inflammatoires, intestinales et arrivant aux maladies parodontales.

Ces pathologies inflammatoires plus ou moins bien maîtrisées, ne sont que masquées ou traitées symptomatiquement la plupart du temps.

De plus, les destructions tissulaires qu'elles entraînent sont irréversibles et peuvent entraîner des lésions plus ou moins traumatisantes pour l'organisme qui les subit.

Pourquoi une réaction physiologique telle que la réaction inflammatoire sensée aider l'organisme à se défendre, en devient une des principales pathologies ?

Ceci semble lié aux produits de la réaction inflammatoire présents en trop grande quantité.

Cependant lorsque l'organisme subit une petite inflammation maîtrisable, où la chronicité ne prend pas le pas à cause de l'importance d'une réaction immunitaire exagérée ou à cause d'une agression trop virulente, cette dernière est correctement gérée et une réparation tissulaire se met en place au niveau de l'ancienne lésion.

Dans le cas d'une petite blessure, d'une coupure ou encore de façon permanente dans l'organisme, une multitude de micro-inflammations se produisent et sont gérées, permettant au site lésé d'être réparé par les produits de cette réaction inflammatoire.

L'organisme posséderait-il des moyens de régulation de l'inflammation et de réparation tissulaire ?

Ces moyens seraient-ils isolables et utilisables de façon efficace ?

C'est ce que je vais essayer de vous présenter durant ce travail, en l'appliquant bien sûr aux maladies parodontales.

I La réaction inflammatoire

I-1 Introduction

L'inflammation est un phénomène connu et décrit depuis toujours.

Evoquée très précocement par Hippocrate, elle sera reprise de façon plus précise dès le premier siècle après Jésus Christ, par Cornelius Celsius, qui en cite les quatre signes cardinaux que nous connaissons encore aujourd'hui :

Tumor (l'œdème), Rubor (la rougeur), Calor (la chaleur) et bien entendu Dolor (la douleur). Cette théorie, bien que simpliste, reste parfaitement d'actualité aujourd'hui. Elle a été cependant quelque peu modifiée par le temps.

En 1858 Rudolph Virchow, un des premiers anatomo-pathologistes, rajoute à ces signes un cardinal supplémentaire : *Functio Laesa* ou perte de fonction. On assiste ici à la naissance de la théorie de l'homéostasie.

Plus tard vers la fin du 19ème siècle, Robert Koch et Louis Pasteur, les fondateurs des études sur les microorganismes, se rendent compte que ces derniers sont des éléments majeurs dans le déclenchement de l'inflammation.

Puis, fin du 20ème siècle, Metchnikoff adepte de l'institut Pasteur, découvre que la mise en place de neutrophiles dans des tissus enflammés entraînerait à terme une résolution (1).

De nos jours l'inflammation est connue comme un mécanisme physiologique, une réaction de protection de l'organisme face à un agresseur (effraction, bactérie, virus, débris, corps étranger), dans le but de maintenir l'homéostasie mais qui parfois perd le contrôle des événements (2).

I-2 Les acteurs de l'inflammation

Avant de décrire le déroulement de la réaction inflammatoire il faut d'abord en décrire les principaux acteurs.

Il en existe deux types :

- Les cellules de l'inflammation : qui peuvent être innées, c'est à dire qu'il existe un «pool» circulant de ces cellules qui permet de détecter un éventuel problème ou au contraire, acquises, c'est à dire recrutées au cours de l'inflammation pour des besoins spécifiques.

- Les médiateurs de l'inflammation qui orchestrent cette dernière en recrutant les cellules nécessaires à son déroulement.

I-2-1 Les cellules de l'inflammation

I-2-1-1 Les polynucléaires neutrophiles

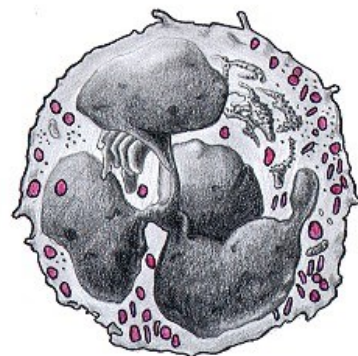
Les polynucléaires neutrophiles ou PNN (Figure 1) sont les premières cellules de l'inflammation à arriver sur le site en danger.

Elles sont les cellules majeures de la réaction inflammatoire innée.

Ce sont des cellules pluripotentes, avec une maturation de 5 jours pour une durée de vie de 2 jours.

Elles sont capables de se déplacer, d'adhérer, de phagocyter et de dégrader (3).

*Figure 1 : Polynucléaires neutrophiles :
cellules granulocytomateuses à noyaux multiples
(D'après le site de la faculté de médecine de Rennes)*



I-2-1-2 Les macrophages mononucléés

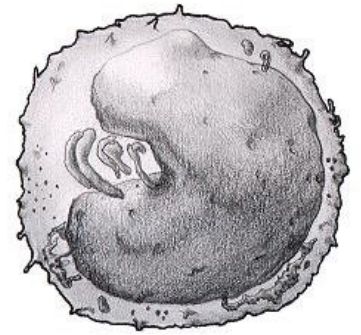
I-2-1-2-1 Les monocytes

Ce sont les leucocytes les plus volumineux (Figure 2). Ils sont sous forme circulante, prêts à intervenir et recrutés secondairement lors du mécanisme inflammatoire par chimiotactisme.

Ils ont une courte durée de vie (environ 24 heures).

Lorsqu'ils passent dans le « tissu site » de l'inflammation, on les appelle alors macrophages (3).

Figure 2 : Monocytes, grandes cellules impliquées dans la phagocytose et le recrutement des cytokines pro inflammatoires (d'après le site de la faculté de médecine Rennes)



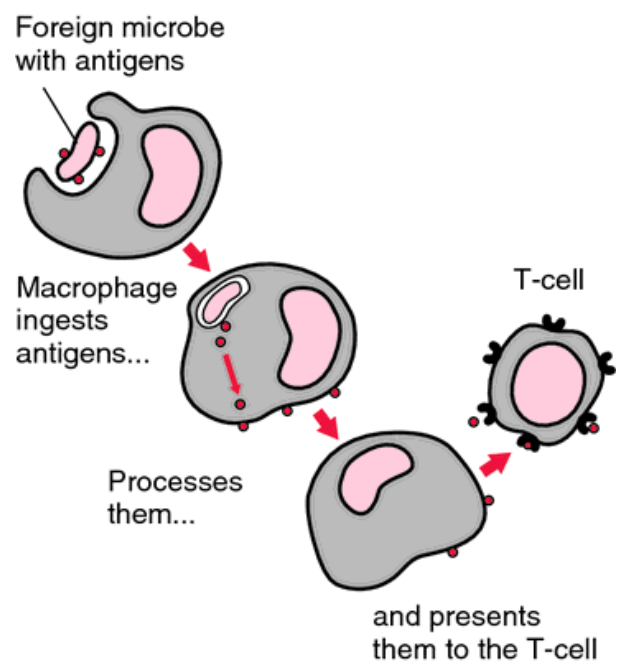
I-2-1-2-2 Les macrophages

Ils ont pour rôle de venir nettoyer les débris tissulaires, les agresseurs encore sur le site et les restes cellulaires des PNN apoptosés.

Ce sont les principales cellules phagocytaires dérivées des monocytes.

Ils sont impliqués dans les réactions immunitaires spécifiques en présentant les antigènes des agresseurs aux lymphocytes T (3) (Figure 3).

Figure 3 : action des macrophages, phagocytose et lancement des réactions immunitaires



I-2-1-3 Les Cellules endothéliales

Elles jouent un rôle majeur dans l'agrégation et la diapédèse nécessaires aux polynucléaires neutrophiles pour arriver sur le site de l'inflammation.

Elles jouent également un rôle de chimiotactisme pour ces dernières.

Enfin elles participent activement aux mécanismes de réparation post-inflammation (4).

I-2-2 Les médiateurs de l'inflammation

I-2-2-1 Les écosanoïdes

Il s'agit de médiateurs lipidiques bioactifs, composés de 20 atomes de carbone.

Ils sont les principaux acteurs de la médiation de l'inflammation.

On en compte trois : les prostaglandines (ou PG), les leucotriènes (ou LT) et les thromboxanes (ou TX).

Ces écosanoïdes sont des dérivés de l'acide arachidonique, lui-même produit par le clivage de la position Sn-2 des phospholipides membranaires effectué par les Phospholipase A2 au cours de l'inflammation (5) (Figure 4).

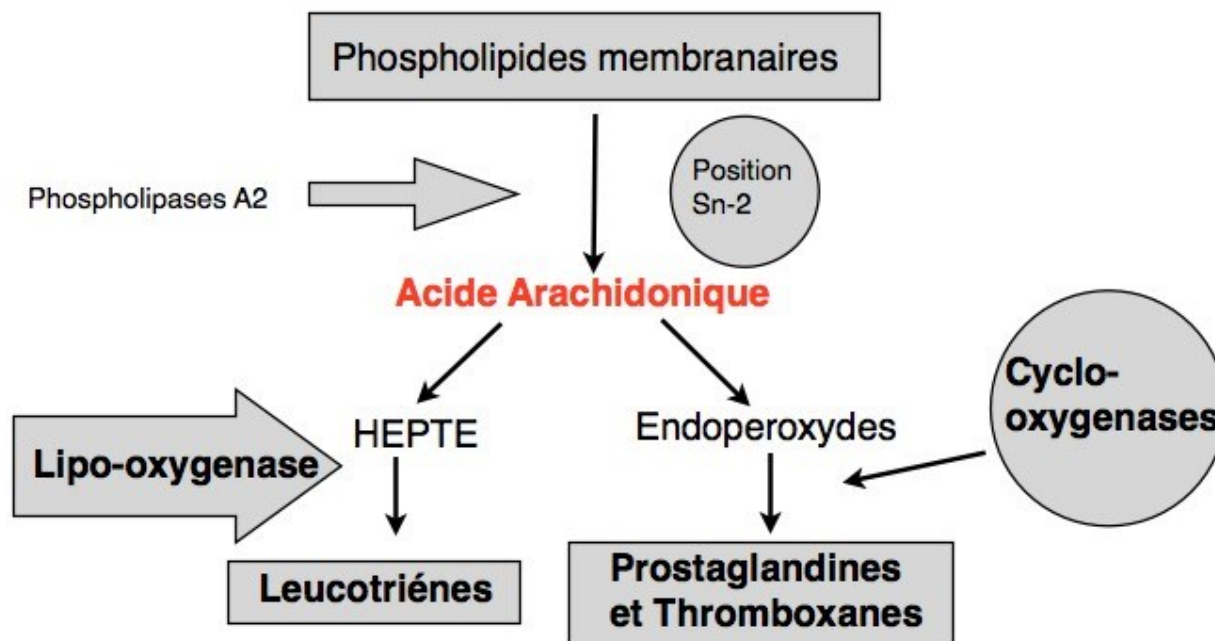


Figure 4 : formation des écosanoïdes

I-2-2-2 Les radicaux libres

Ils sont les responsables du caractère physiopathologique que peut présenter l'inflammation.

Ils présentent une capacité à détériorer les membranes cellulaires et donc à agresser le tissu site, si présents en trop grande quantité.

Ils sont majoritairement produits par l'activité phagocytaire des PNN.

Il s'agit des ions superoxydes et des radicaux libres hydroxylés libérés par ces réactions (3).

I-2-2-3 Les cytokines

Ce sont des glycoprotéines solubles, jouant le rôle de médiateurs cellulaires inflammatoires.

Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires sur les cellules cibles.

Il en existe deux grandes sortes : Les interleukines (ou IL) et les facteurs de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor ou TNF).

Les cytokines sont essentiellement produites par la rencontre des phagocytes mononucléés avec les pathogènes présents sur le site de l'inflammation (1).

I-3 Le déroulement de la réaction inflammatoire

I-3-1 L'inflammation aiguë

On compte quatre principaux acteurs dans le déclenchement de l'inflammation :

L'inducteur de l'inflammation (agresseur), des capteurs sensibles pré-existant à ces agresseurs (cellules inflammatoires et protéines), des médiateurs et le tissu cible.

La nature de l'agresseur donne le type, l'importance et la persistance de l'inflammation (1).

Elle se déroule en trois phases.

I-3-1-1 La phase vasculaire ou phase d'initiation

Elle s'initie par la rencontre de l'organisme avec un «agresseur» : cela peut être une brèche vasculaire, un corps étranger, une bactérie, un virus... Tout élément provoquant une rupture de l'homéostasie.

Elle se caractérise par une vasoconstriction locale, réflexe, rapide et de courte durée, suivie d'une vasodilatation plus étendue.

Cela a pour effet un afflux sanguin augmenté et une majoration de la viscosité sanguine (figure 5).

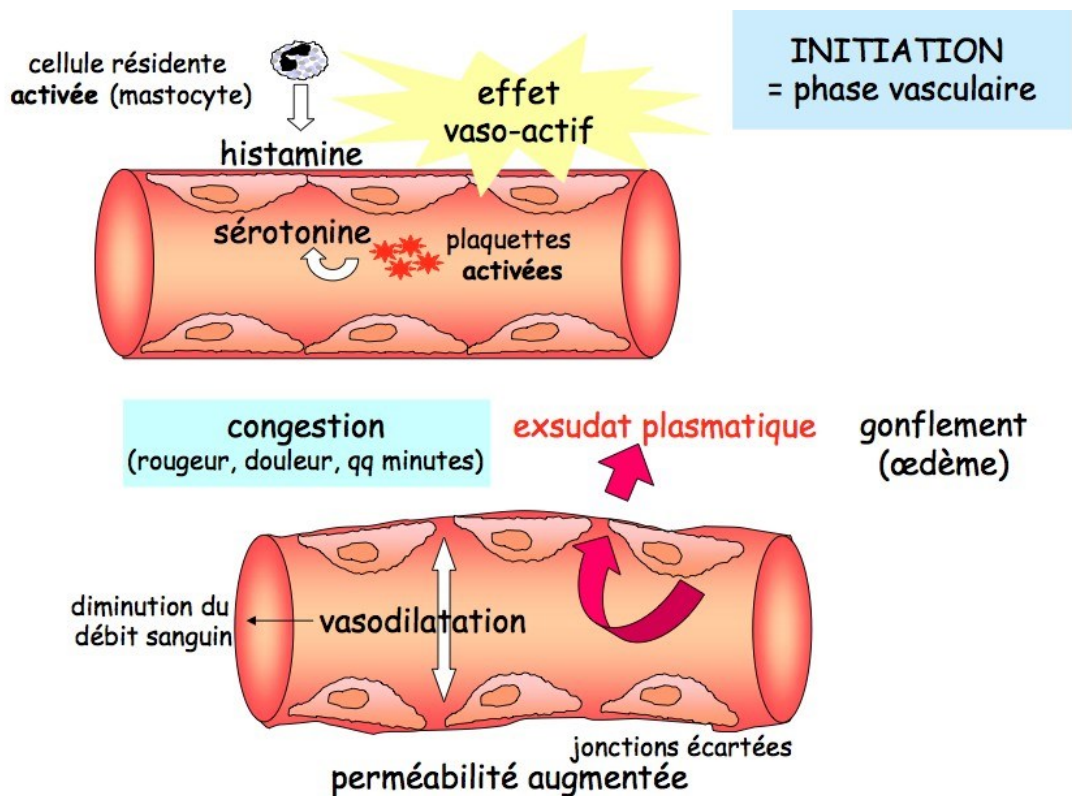


Figure 5 : Initiation de l'inflammation (d'après l'université de biologie de Marseille)

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont les premières cellules présentes sur le site de l'inflammation, du fait de l'existence d'un pool circulant de PNN permanent.

Ils jouent un rôle majeur dans la réponse innée de l'organisme, il s'agit de la première ligne de défense de l'homme grâce à leurs fonctions microcides et phagocytaires.

Les PNN arrivent sur le site de l'inflammation par chimiotactisme (1).

Ils effectuent une margination et une agrégation aux cellules endothéliales (par le biais des selectines et intégrines présentes sur leurs surfaces (4)) puis une diapédèse facilitée par l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par l'inflammation (figure 5 et 6). Les PNN vont venir s'accumuler sur le site de l'inflammation induisant l'arrivée d'autres PNN et indirectement la sécrétion de cytokines.

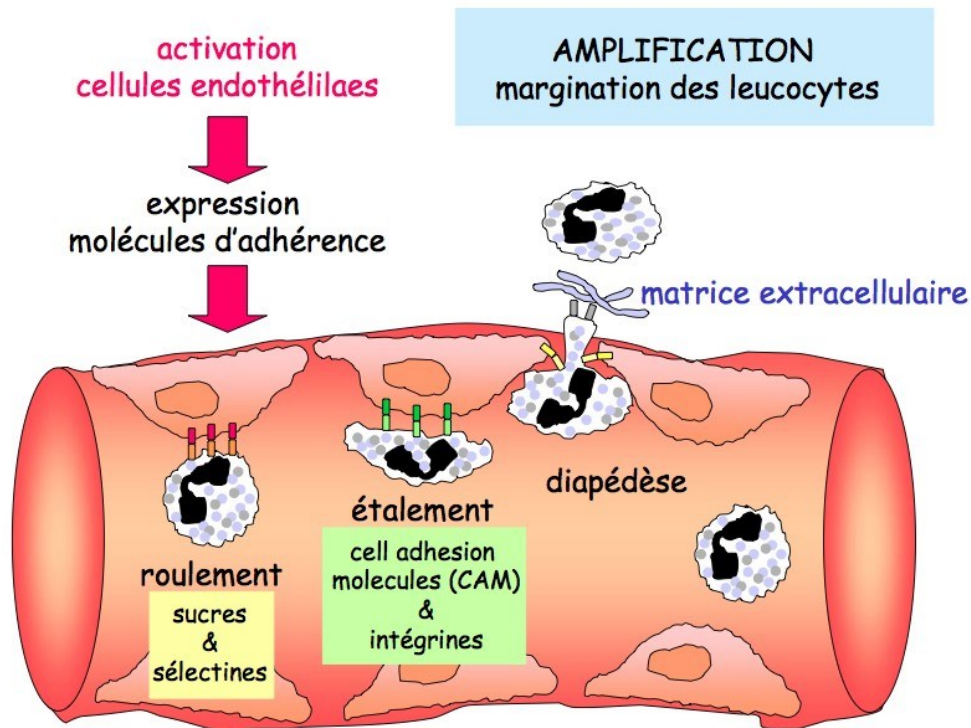


Figure 6 : Diapédèse des leucocytes
(D'après l'université de biologie de Marseille)

I-3-1-2 La phase cellulaire ou phase d'amplification

Elle marque l'arrivée des cellules mononucléées : les monocytes et les macrophages. Ces dernières, par le biais de leur fonction phagocytaire (dont le premier rôle est tenu par les enzymes hydrolytiques), vont venir nettoyer les débris cellulaires des agresseurs ainsi que les PNN nécrotiques apoptosés (48 heures pour les PNN).

Ces cellules mononuclées vont venir nettoyer le site sans prolonger l'inflammation : on appelle cela un processus non phlogistique (3).

Il s'agit du mécanisme de l'efferocytose : les PNN s'apoptosent, relarguent des agents chimiotactiques pour les phagocytes mononuclées qui viennent nettoyer la zone (6).

La rencontre des phagocytes mononuclées et des «agresseurs» induit, comme vu précédemment, la production de cytokines pro-inflammatoires : les interleukines et les facteurs de nécrose tumorale.

L'interleukine la plus importante dans la réaction inflammatoire est l'IL-1 qui existe sous deux formes : une forme à médiation intracellulaire (IL-1 α) et une forme à médiation extracellulaire (IL-1 β).

L'interleukine 1 est la seule à pouvoir être stockée de façon constitutive dans les cellules et se retrouve activée l'ors de l'inflammation.

Pour les facteurs de nécrose tumorale, le plus important dans la réaction inflammatoire est le TNF α .

C'est l'IL-1 β et le TNF α qui vont provoquer la formation des phospholipases A2, elles-mêmes nécessaires à la production de l'acide arachidonique, précurseur des écosanoïdes, depuis les phospholipides membranaires des cellules par une pseudo triade catalytique où un élément ester se trouve remplacé par une molécule d'eau (7).

Dans ce contexte d'inflammation, une fois formé, l'acide arachidonique donne naissance aux écosanoïdes par des réactions liées aux cyclooxygénases (ou COX) et aux lipoxygénases (ou LOX) (Figure 7).

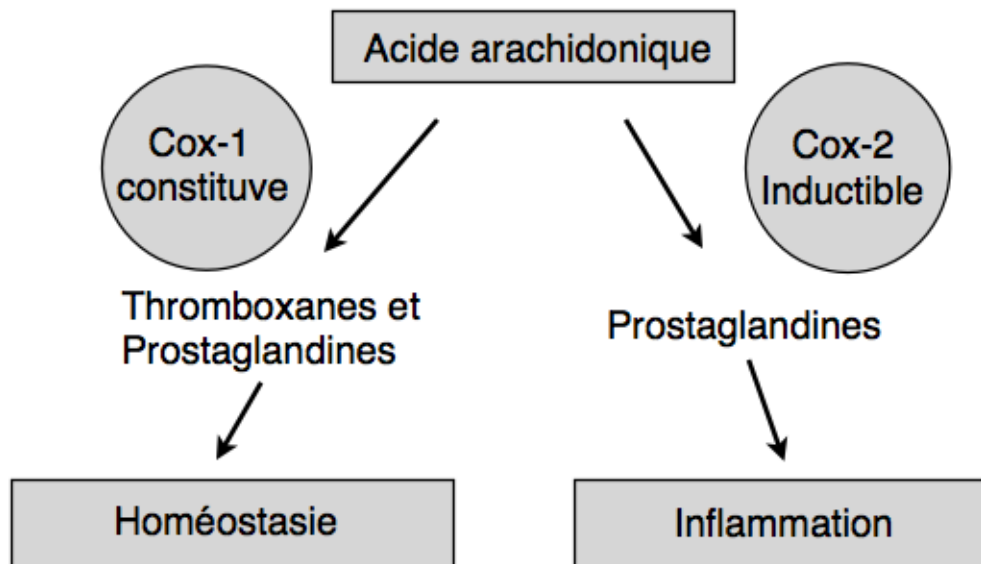


Figure 7 : Catabolisme de l'acide arachidonique par les cyclooxygénases(8)

La cyclooxygénase 1 (COX-1) est présente de façon constitutive dans l'organisme et joue un rôle dans l'homéostasie.

La COX-2 quant à elle est sécrétée face à une agression par des facteurs impliquant IL-1 β et TNF- α (8).

L'arrivée de pathogènes sur le site entraîne ainsi la production de cytokines (par les macrophages), chimiokines (par les PNN) et d'autres médiateurs lipidiques pro-inflammatoire tels que les écosanoïdes (par l'acide arachidonique).

Au niveau gingival, lors de l'inflammation, on retrouve spécifiquement certains médiateurs pro-inflammatoires tels que les interleukines 1 β (IL-1 β), les interleukines 6 (IL-6), les facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF α) et les prostaglandines E₂ (PGE₂) (1).

Les cytokines engendrent une leucocytose importante et le phénomène de l'inflammation s'auto-entretient. En effet, tant qu'il y a des agents pathogènes les PNN sont attirés par chimiotactisme sur le site ; les cytokines sont produites par la liaison pathogène-macrophages et entraînent la leucocytose qui eux même une fois apoptosés attirent les macrophages : on assiste à un phénomène exponentiel d'amplification.

I-3-1-3 La réparation ou phase de résolution

Jusqu'à récemment on pensait que la réparation, faite par des processus passifs engendrés par l'arrêt de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, était liée à la disparition de l'agresseur.

Il s'agissait d'un feed-back négatif : il n'y a plus de pathogènes, on arrête la production des cellules inflammatoires et le site se répare.

Cette réparation ne peut se faire que suite à une détersion complète des agents agresseurs.

Elle peut aboutir à une réparation fibrotique si la zone touchée est trop étendue (type cicatrice) ou à une réparation ad-integrum si la zone est faiblement étendue.

Elle s'effectue en deux étapes qui commencent au bout de 24 heures et s'étalent sur plusieurs mois. Elles se produisent simultanément.

On distingue une réparation conjonctive et une réparation épithéliale.

La régénération conjonctive se met en place par le remplacement progressif du tissu de granulation inflammatoire par un bourgeon charnu, essentiellement fibreux, composé en majorité de leucocytes, de fibroblastes et de néo-vaisseaux.

La régénération épithéliale se fait par le remplacement des cellules épithéliales altérées pendant l'inflammation par des cellules épithéliales saines, de la périphérie vers le centre.

Elle nécessite pour se faire la présence du bourgeon charnu dans la zone d'épithélialisation (10).

I-3-2 L'inflammation chronique

Elle se caractérise par la persistance de l'inflammation aiguë.

Elle peut se faire par persistance de débris ou d'agents pathogènes (si l'infection n'arrive pas à être endiguée par la fonction phagocytaire des cellules mononuclées), par une exposition au toxique trop longue et même s'auto entretenir en absence de débris.

Les principaux acteurs de l'inflammation chronique sont les macrophages, les lymphocytes et les fibroblastes.

La persistance de cette inflammation chronique est liée à une réaction auto-immune de l'inflammation par un apport trop important de polynucléaires, induisant la formation de nombreux radicaux libres, qui vont ensuite s'apoptoser sur le site de l'inflammation et qui

nécessitent donc en permanence d'être phagocytés (exponentiel) : rupture de l'homéostasie et agression du site inflammatoire.

La réparation va alors commencer alors que la détersion n'est pas encore complète et il va y avoir superposition des étapes de l'inflammation aiguë et de la création du tissu fibreux.

La réparation ne s'effectuera donc jamais complètement.

Les tissus subissant l'inflammation chronique vont peu à peu se fibroser et créer une néo-vascularisation au sein du tissu fibreux.

C'est pourquoi il est délicat de guérir les inflammations chroniques.

C'est cette inflammation chronique qui est responsable des grandes maladies inflammatoires chez l'homme : notamment l'arthrose, l'asthme, les cancers, les problèmes cardio-vasculaires et les maladies parodontales (11).

L'inflammation est donc un phénomène de défense physiologique de l'organisme face à une agression qui devient délétère s'il y a perte de contrôle.

On aboutit à une destruction tissulaire et c'est ce qui correspond à la perte d'attache à la lyse osseuse dans la maladie parodontale.

II Pathogénicité des maladies parodontales

II-1 Introduction

Avant de parler pathogénicité et traitement de la maladie parodontale, il faut premièrement la définir.

Les maladies parodontales regroupent les pathologies d'atteintes des tissus de soutien de la dent (os, desmodonte et tissu gingival) avec destruction cellulaire plus ou moins importante.

Il existe une classification des maladies parodontales, elle nous est donnée par Armitage en 1999 lors d'un consensus international (12).

I Les maladies gingivales

1. Les maladies gingivales induites par la plaque dentaire
2. Les maladies gingivales non induites par la plaque dentaire

II Les parodontites chroniques

1. Localisées
2. Généralisées

III Les parodontites agressives

1. Localisées
2. Généralisées

IV Les parodontites comme manifestation de maladies systémiques

1. Associées aux désordres hématologiques
2. Associées aux troubles génétiques
3. Sans autres spécificités

V Les maladies parodontales nécrosantes

1. Gingivite ulcéro-nécrotique
2. Parodontite ulcéro-nécrotique

VI L'abcès parodontal

1. Abscès gingival
2. Abscès parodontal
3. Abscès péri-coronaire

VII Les parodontites associées aux lésions endodontiques

VIII Les défauts innés ou acquis

1. Facteurs dentaires modifiant ou prédisposant
2. Défauts mucco-gingivaux au niveau denté
3. Défauts mucco-gingivaux et édentement
4. Traumatisme occlusal

Les maladies parodontales regroupent donc à la fois :

- Les gingivites : atteinte des tissus de soutien de la dent mais sans perte d'attache, soit une inflammation de ces tissus sans destruction tissulaire majeure.
- Les parodontites, qui se caractérisent par la destruction des tissus de soutien de la dent ou plus simplement par une perte d'attache du tissu gingival.

La perte d'attache est la caractéristique commune des parodontites mais elle n'est possible que si quatre grands facteurs sont réunis (13) :

- La présence de bactéries virulentes (Actinobacillus Actinomycetemcomitans et Porphyromonas gingivalis qui sont des bactéries exogènes)

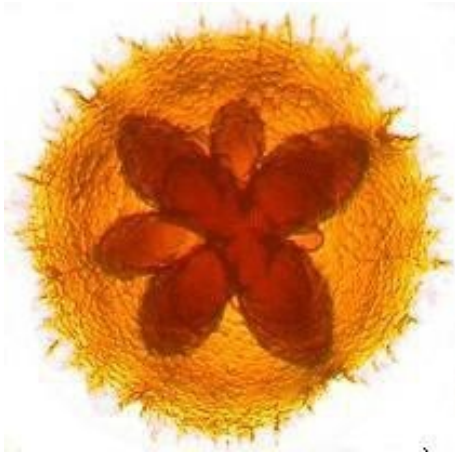


Figure 8 : Colonie d'Actinobacillus Actinomycetemcomitans en milieu de culture

- L'absence de bactéries avirulentes (présentes dans le biofilm, effectué donc un nettoyage et non un assainissement total des bactéries buccales)
- Un environnement dento-gingival adéquat (tartre et inflammation)
- Une défaillance acquise ou innée de l'hôte

On dénombre 5 grands types de complexes bactériens au sein du biofilm parodontal classés par couleur en fonction de leur part de responsabilité dans la maladie parodontale agressive.

Ces complexes ont été décrits en 1998 par Socransky (14).

- Le complexe rouge : Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia et Treponema denticola. C'est le complexe bactérien retrouvé dans les formes les plus agressives de la maladie.
- Le complexe orange : Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia et Campylobacter gracilis. On le retrouve également dans les formes les plus graves de la maladie.
- Le complexe violet : Veillonella parvula et Actinomyces odontolyticus. Il est retrouvé dans certaines formes peu agressives de la maladie et dans les tissus sains.
- Le complexe jaune : composé essentiellement de streptocoques (sanguin, mitis et oralis). Le plus souvent dans un contexte de santé parodontale.

- Le complexe vert dont les bactéries sont très peu retrouvées dans le contexte de la parodontite agressive.

La maladie parodontale est donc une maladie d'origine infectieuse et nécessite la présence de bactérie sans que cela ne soit indispensable.

Nous allons ici nous pencher plus précisément sur les parodontites chroniques et agressives ainsi que leurs traitements actuels.

II-2 La parodontite chronique

II-2-1 Définition et facteurs de risque

La parodontite chronique, ou anciennement appelée parodontite chronique de l'adulte, se caractérise par une perte d'attache plus ou moins localisée mais évoluant de façon lente et progressive.

De fait elle concerne généralement les patients de plus de trente-cinq ans (d'où l'ancienne nomenclature).

On peut considérer que la parodontite chronique est principalement liée aux facteurs locaux irritants présents en bouche (présence de tartre, restauration iatrogènes, malposition dentaire...) et que l'importance de sa virulence est directement liée aux facteurs irritatifs responsables.

D'un point de vue génétique, il est difficile de faire des études concernant l'apparition de ces dernières car en général le départ a eu lieu de nombreuses années auparavant et la maladie a provoqué des modifications au sein du tissu qui sont difficiles à séparer d'éventuels facteurs initiaux.

Elle constitue la majeure partie des parodontites (environ 80%) (15).

On en distingue plusieurs types en fonction de l'importance des zones atteintes :

- Localisée : si les atteintes sont inférieures à 30% des sites
- Généralisées : si les atteintes sont supérieures à 30% des sites

Ainsi qu'en fonction de l'importance de l'atteinte :

- Débutante : perte d'attache de moins de 3 millimètres
- Modérée : perte d'attache entre 3 et 5 millimètres
- Sévères : perte d'attache supérieure à 5 millimètres

Les facteurs de risques de la parodontite chronique (15) sont donc tous les facteurs favorisant une irritation parodontale mécanique de longue durée :

- L'âge : de par la durée de l'atteinte, l'aggravation de l'état de santé générale, les difficultés à maintenir une bonne hygiène
- Le sexe : autant d'atteinte chez l'homme que chez la femme
- Le contexte socio-économique : plus il est bas et plus la sévérité de l'atteinte augmente
- Le facteur ethnique : ne semble pas avoir d'influence sur la parodontite chronique
- Les facteurs irritatifs locaux : présence de tartre, de restaurations iatrogènes, de poches parodontales qui aggravent le phénomène
- Une faible ou une absence d'hygiène bucco-dentaire
- La diminution du flux salivaire (15)

Nous sommes donc, dans le cas de la parodontite chronique, en présence d'un contexte d'irritation mécanique. L'inflammation persiste entraînant une chronicité, une destruction tissulaire progressive et donc une perte d'attache suivie d'une lyse osseuse.

II-2-2 Mécanisme d'action

La parodontite chronique est donc liée à une irritation, une agression permanente, une réaction à des facteurs toujours présents.

C'est la réaction inflammatoire en réponse proportionnée à l'agression qui est responsable de la perte d'attache.

L'inflammation est en fait liée à la présence de certaines bactéries pathogènes pour le parodonte, qui ne sont virulentes qu'en présence des facteurs locaux inflammatoires.

Les principales bactéries responsables de l'inflammation chronique parodontale sont des bactéries Gram - et anaérobies strictes.

On notera particulièrement : *Porphyromona gingivalis*, *Prevotella intermedia* et *Fusobacterium nucleatum*.

Ainsi que des bactéries Gram - et capnophiles.

Dont principalement : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens* et *Capnocytophaga ochracea*.

Parodontite chronique [104-110]

<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Tannerella forsythia</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Campylobacter rectus</i>	Spirochètes (<i>Treponema</i> spp.)
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>Parvimonas micra</i>	<i>Veillonella</i> spp.

Figure 9 : principales bactéries retrouvées dans le fluide crevical des parodontites chroniques d'après l'Affsaps, Juillet 2011

Ces bactéries sont principalement contenues dans la plaque dentaire infra-gingivale, l'arrêt ou la réduction de l'hygiène est donc un point de départ de la maladie parodontale (16).

Les bactéries retrouvées dans les échantillons de parodontite chronique, notamment *Porphyromona gingivalis*, *Prevotella Intermedia* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans* sont responsable d'une stimulation des monocytes sanguins.

Ces bactéries sont donc un élément agressif, suscitant la production de monocytes sanguins (réponse inflammatoire). Mais elles stimulent également ces derniers à la production des principales cytokines pro-inflammatoires : $TNF-\alpha$, $IL-1 \beta$ et $IL-6$, qui stimuleront comme vu plus haut la production des prostaglandines et thromboxanes : principaux acteurs de l'inflammation.

Ces bactéries seraient également elles-mêmes capables de nuire aux tissus environnants par le biais de toxines et enzymes, ce qui contribue à la pérennisation de la réaction inflammatoire (17).

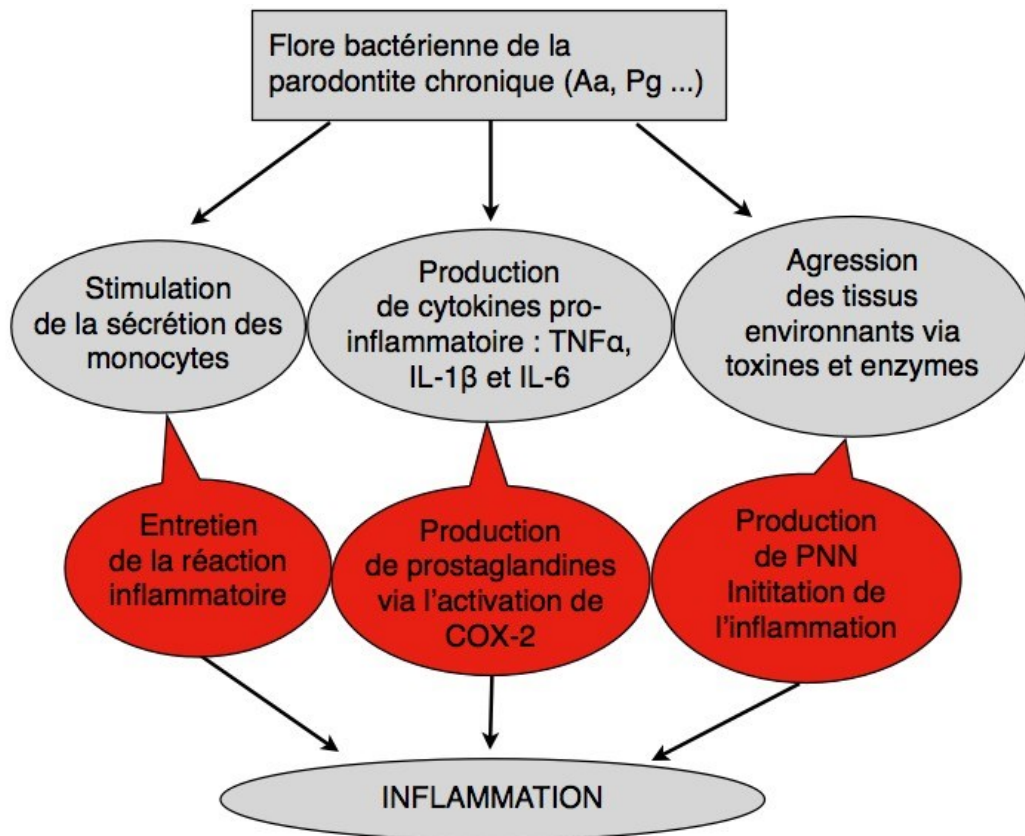


Figure 10: action inflammatoire de la flore bactérienne de la parodontite chronique

La présence de ces bactéries en plus des facteurs irritatifs locaux provoque et entretient la cascade inflammatoire précédemment décrite.

Dans le cas de la maladie parodontale chronique tant que l'irritation est présente et les bactéries Gram - à l'abri le phénomène persiste.

Si le rôle des facteurs irritatifs semble évident de part une action mécanique, celui des bactéries s'avère plus complexe.

L'activité inflammatoire des bactéries est majoritairement liée à un de ces constituants : les Lipopolysaccharides (LPS).

Ces dernières activent les cellules épithéliales gingivales dans la production de cytokines pro-inflammatoires, particulièrement IL-6 et IL-8 (18).

C'est la rupture de l'homéostasie par un facteur irritatif local qui donne le champ libre aux bactéries pour aggraver ce processus inflammatoire.

Dans un contexte sain, une inflammation du parodonte est quasi permanente et physiologique (19).

En effet, cette inflammation est nécessaire au parodonte pour lutter contre les bactéries, parfois pathogènes, qui peuvent s'introduire dans le milieu buccal et notamment celles du biofilm dentaire.

Il existe différents niveaux de protection du parodonte qui, s'ils sont affectés, vont entraîner la parodontite.

La première barrière est la barrière épithéliale : une protection purement mécanique de l'environnement parodontal, c'est la desquamation de ce dernier qui permet l'élimination des bactéries potentiellement agressives.

De fait si cette barrière est rompue par un irritant blessant local, la pénétration bactérienne est donc possible et la parodontite peut se développer.

La seconde protection est assurée par le flux salivaire qui joue un double rôle protecteur : mécaniquement par la chasse salivaire et le fluide gingival et histo-chimiquement par ses différents composants (20).

En effet, le flux salivaire est composé de 90% de polynucléaires neutrophiles, premières cellules immunitaires à agir dans le cadre de l'inflammation, et d'autres facteurs de l'inflammation tels que les interleukines et les prostaglandines.

Elle est également composée d'enzymes nécessaires à l'ingestion des aliments, d'hormones paracrines nécessaires à la croissance épithéliale, de produits antibactériens tels que les IgA, des anti-fongiques, des produits anti-inflammatoires ...

La salive regorge de millions de cellules différentes nécessaires à son bon fonctionnement et à la protection du milieu buccal (20).

Si les PNN n'arrivent pas sur le lieu de l'agression, la réaction inflammatoire ne peut pas s'établir correctement puisque les PNN ne vont pas phagocyter les agresseurs et donc ne pas induire la production des monocytes, ne permettant pas d'enrayer le cycle de l'inflammation.

Donc si le flux salivaire est ralenti (âge, irradiation, manque d'hygiène, tabac ...), la protection de ce dernier ne peut s'effectuer correctement et les bactéries du biofilm prolifèrent au niveau parodontal entraînant la parodontite.

Cependant une prolifération et une accumulation de PNN sur le site de l'inflammation, par la non-résolution du facteur inflammatoire, sont également délétères.

En effet les PNN, une fois activés par les bactéries, consomment énormément d'oxygène pour pouvoir agir et larguent donc des produits de la dégradation de l'oxygène dont les ions superoxydes et le peroxyde d'hydrogène (21).

Ces deux produits de dégradation sont extrêmement agressifs et corrosifs pour les bactéries mais également pour le tissu zone si présent en trop grande quantité. On assiste donc à une destruction du tissu parodontal par les cellules et produits censés le défendre par perte d'homéostasie.

Le principal acteur responsable de la parodontite chronique reste le biofilm bactérien, associé aux facteurs aggravants précédemment cités (22).

Dès lors qu'il s'accumule entre 2 et 4 jours, la réaction inflammatoire débute. On note dès lors un taux important de PNN et un tissu fibrino-leucocytaire intra-sulculaire. On parle ici de lésion initiale.

Suite à cela, sous 4 à 7 jours, la population de PNN s'apicalise jusqu'à l'épithélium jonctionnel et la population cellulaire sulculaire est représentée par plus de 50% de PNN ou de macrophages mononucléés. Il s'agit de la lésion précoce du parodonte.

Puis on observe le stade de la lésion établie, où les PNN sont au sein du tissu conjonctif et où l'on passe en parodontite chronique avec plus ou moins de phase aiguë. Cette période s'étale dans le temps sur plusieurs mois. Elle est marquée par une augmentation importante des fibroblastes et de la destruction tissulaire.

Enfin on passe au stade de la lésion avancée, c'est à ce stade là qu'on parle de parodontite chronique en clinique. La destruction tissulaire se prolonge vers la zone apicale et les tissus détruits plus coronaire à la progression sont remplacés par un infiltrat inflammatoire dense : il s'agit de l'épithélium de poche. Les PNN progressent en apical sur un lit de lymphocyte.

Si la guérison se fait (par des moyens thérapeutiques adaptés) et qu'il y a eu perte d'attache on observe une apicalisation de l'attache épithélio-conjonctive qui devient plus fragile qu'auparavant.

Effectivement, la nouvelle attache du conjonctif au desmodonte se fait par l'intermédiaire de fibres tangentes et non par des fibres perpendiculaires comme au point de départ.

Ces fibres non perpendiculaires forment ce que l'on appelle un épithélium de jonction long et de par l'orientation de ces fibres en fait un tissu moins résistant face aux agressions.

Cependant, même au cours de la progression de l'inflammation l'attache épithélio-conjonctive reste présente en permanence mais s'apicalise au fur et à mesure, elle possède cependant un épithélium jonctionnel plus important que l'attache conjonctive la rendant plus faible (23).

Au cours de cette progression le long de la racine dentaire, les ostéoblastes de la crête osseuse disparaissent au profit des ostéoclastes qui la résorbe environ 0,5 à 1mm de l'épithélium de poche.

La destruction osseuse est donc liée à la formation des ostéoclastes. Ces derniers se différencient à partir de précurseurs ostéoclastiques lorsque les RANK-Ligand, produits par les cellules souches hématopoïétiques et les PNN, se fixent sur leurs récepteurs RANK.

L'augmentation du nombre de PNN induit donc l'augmentation de la quantité de RANK-ligand et donc la différenciation ostéoclastique, ce qui aboutit à une destruction osseuse importante.

Cette destruction osseuse provoque inmanquablement la destruction des fibres desmodontales donc la perte d'ancrage radiculaire et les phénomènes de mobilités dentaires associées aux parodontites.

Toutes ces destructions osseuse et parodontale ouvrent la voie aux bactéries responsables d'une infiltration bactérienne.

Cette infiltration entretient le phénomène d'inflammation et l'augmente même car la présence de ces poches permet à des bactéries anaérobies plus agressives d'élire siège dans le parodonte empêchant un nettoyage correct des tissus (25).

II-2-3 La parodontite agressive

II-2-3-1 Définition et facteurs de risque

La parodontite agressive se caractérise par une perte d'attache et une alvéolyse rapide, qui s'observe en général chez le sujet jeune d'où l'ancienne nomenclature de «parodontite juvénile».

Elle se présente généralement en l'absence de facteurs mécaniques locaux aggravants à son point de départ et se produit chez le sujet en bonne santé et présentant une bonne hygiène.

Le point marquant de la parodontite agressive est l'inadéquation entre la présence de facteurs irritatifs et la sévérité de la maladie.

La réponse inflammatoire est disproportionnée par rapport à l'agression que le parodonte subit.

Le point essentiel de la parodontite agressive est la présence du complexe bactérien : *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* et *Prevotella Intermedia* mais sans autres facteurs déclenchants évidents (26).

Parodontites agressives

Parodontite agressive localisée [99-102]	Parodontite agressive généralisée [103-108]
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Anaeroglobus geminatus</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Capnocytophage granulosa</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Dialister invisus</i>
<i>Tannerella forsythia</i>	<i>Parvimonas micra</i>
<i>Treponema denticola</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Eubacterium nodatum</i>	<i>Selenomonas spp.</i>
	<i>Tannerella forsythia</i>
	<i>Treponema denticola</i>
	<i>Treponema lecithinolyticum</i>

Figure 11 : principales bactéries retrouvées dans le fluide crevical des parodontites agressives, d'après l'Affsaps Juillet 2011

Cependant la progression de la parodontite agressive induit des facteurs aggravants tels que malpositions dentaires, diminution de la motivation à l'hygiène et encombrement

Il en existe 2 types :

- La parodontite agressive localisée : elle se situe en général sur le groupe incisif et première molaire (dont la formation embryologique s'effectue au même moment) et déclenche une perte d'attache inter-proximale sur au moins deux dents permanentes dont une première molaire et au plus deux dents supplémentaire autre que les incisives et les premières molaires (26).
- La parodontite agressive généralisée : elle concerne en générale des patients un plus âgées que la localisée (vers trente ans) et se caractérise par une perte d'attache concernant trois dents définitives autres que les incisives et les premières molaires (27).

Les facteurs de risque de la parodontite agressive sont :

- L'âge : la prévalence est beaucoup plus importante chez les sujets adolescents (entre 15 et 17 ans) (28).
- L'ethnie : la population jeune africaine a significativement plus de prévalence à la parodontite agressive (29).
- La génétique : bien qu'encore obscure à l'heure actuelle elle semble avoir sa part de responsabilité dans le développement de la maladie.

Enfin comme pour la parodontite chronique le tabac, le stress, le manque d'hygiène, les malpositions dentaires et les traumatismes occlusaux répétés sont des facteurs aggravants de la parodontite agressive.

II-2-3-2 Mécanisme d'action

Dans le cas de la parodontite agressive, la destruction tissulaire et donc liée non pas aux facteurs irritatifs locaux qui potentialisent l'action de bactérie pathogènes, mais aux complexes bactériens présents en très grande quantité dans le fluide creviculaire des patients atteints.

Cependant la destruction tissulaire engendrée par la maladie n'est pas proportionnelle aux complexes bactériens en place, et chez certains patients on ne retrouve même pas les complexes bactériens habituellement responsables de la pathologie.

Ces bactéries se retrouvent dans le biofilm dentaire, dépôt naturel mou et translucide qui se dépose quotidiennement sur la surface dentaire.

Ce biofilm sert de base à l'agrégation bactérienne responsable de la parodontite. Dans le cas de l'agressive, c'est une réponse immunitaire disproportionnée de l'organisme face (ou non) à certains complexes bactériens qui est responsable de la perte osseuse (30).

Sur ce biofilm deux types de colonisations bactériennes vont venir s'effectuer :

- une colonisation initiale par des bactéries dites pionnières
- une colonisation dite secondaire (31).

C'est cette colonisation secondaire qui est responsable des principales bactéries agressives impliquées dans la parodontite aggressive telles que *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Prevotella Intermedia*.

Elles nécessitent au préalable la colonisation initiale car elles sont incapables d'adhérer à la surface dentaire tant que la première couche n'est pas mise en place.

Ces bactéries anaérobies remplacent progressivement les bactéries aérobies contenues en majeure partie dans la colonisation initiale (67%).

Elles sont de plus protégées des antibiotiques par leur propre structure mais également par les deux couches du biofilm (32).

En ce qui concerne la destruction tissulaire dans la parodontite aggressive, le mécanisme est le même que dans la chronique mais une avec une réponse inflammatoire bien plus importante, non lié aux facteurs déclenchants, et évoluant par phase de manière cyclique.

La perturbation de l'homéostasie est la vraie responsable de cette réponse inflammatoire démesurée et elle est mise en place par l'augmentation du nombre de certaines bactéries de la flore parodontale commensale par rapport à d'autres.

La principale bactérie responsable des parodontites agressives reste *Agregatibacter Actinomycetemcomitans*. Cependant encore une fois, certains patients ne présentent pas de flores bactériennes propices à la parodontite aggressive et la développe tout de même.

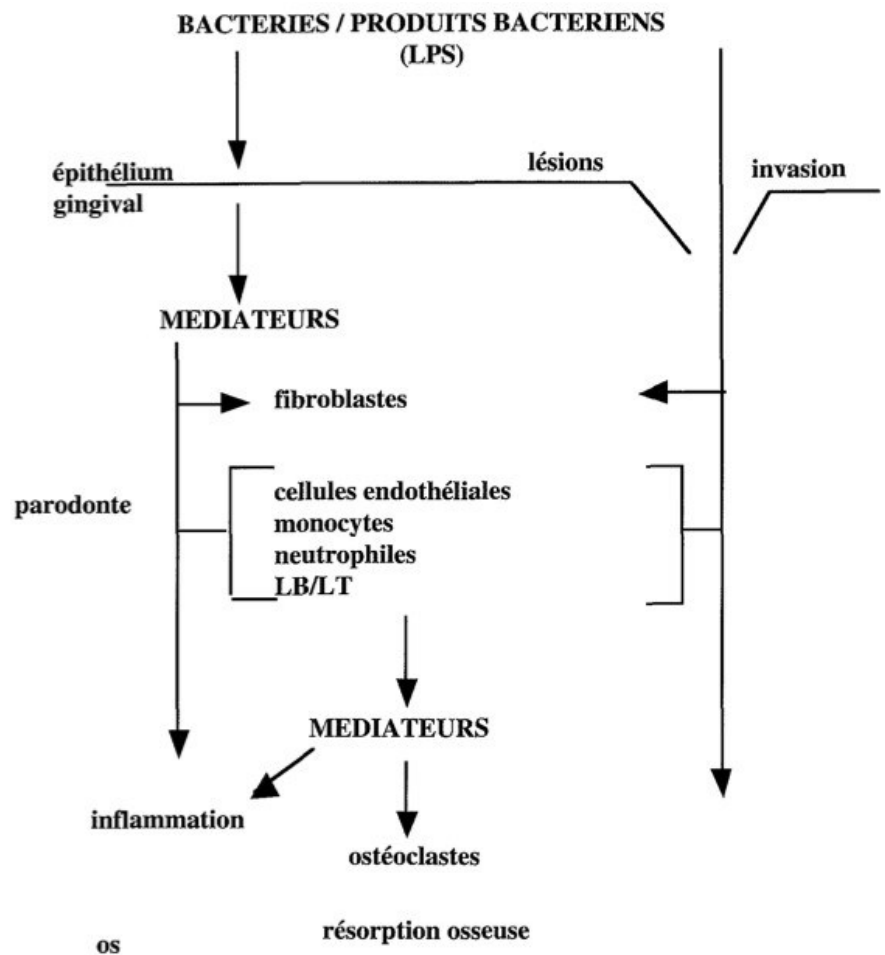


Figure 12 : mécanisme de Destruction tissulaire suite à la perturbation de l'homéostasie, d'après l' Inserm

Dans le cas de la parodontite agressive, le terrain de l'hôte semble jouer un rôle très important. En effet son immunité est perturbée, la réponse inflammatoire est exagérée et le retour à l'homéostasie est altéré.

L'arrivée massive de PNN sur le site de l'inflammation est responsable en grande partie de la perte osseuse.

En effet leur dégranulation, habituellement bactéricide, libère des enzymes, des médiateurs de l'inflammation et des cytokines pro-inflammatoires qui vont non seulement léser les bactéries mais aussi le tissu site.

Effectivement, soit dans le recrutement des PMN trop important ou absent, soit dans le catabolisme des cytokines pro-inflammatoires, il persiste un problème chez les patients atteints de parodontite agressive entraînant une progression rapide et démesurée de la perte d'attache (33).

II-3 Les traitements actuels et leurs limites

On sait aujourd'hui stopper partiellement l'évolution de la maladie parodontale et réparer les tissus par des techniques chirurgicales additives ou soustractives mais ces techniques restent limitées.

II-3-1 Pour la parodontite chronique

L'efficacité du traitement de la parodontite chronique, et des parodontites en général, réside dans une bonne coopération praticien-patient.

Il faut avant tout diagnostiquer correctement la maladie parodontale, un mauvais diagnostic entraînera un mauvais traitement ou un traitement inefficace.

Par exemple, traiter chirurgicalement une parodontite chronique alors que la cause provient d'une pathologie générale (parodontite comme manifestation de pathologie systémique) serait une erreur de traitement si on ne l'associe pas au traitement de la pathologie générale.

Le premier point important dans le traitement est la motivation à l'hygiène bucco-dentaire et l'enseignement de techniques d'hygiène adéquates.

Les techniques de brossage («du rouge vers le blanc»), le fil dentaire, les brossettes interdentaires et le bain de bouche doivent être mis en avant.

Elles doivent être effectuées dès la première séance avec le patient, en lui montrant les problèmes (plaque dentaire, tartre, poches parodontales ...), lui expliquant et lui demandant de reproduire les gestes efficaces de l'hygiène (un «tell-show-do» pour les adultes) (34).

Dans la même séance, effectuer un détartrage classique et une suppression des facteurs irritatifs ainsi qu'une éducation aux différents facteurs aggravants de la maladie comme le tabac, le diabète ou le stress.

Ce traitement à lui seul apporte déjà une amélioration nette à 5 ans sur la perte des dents liées à la maladie parodontale (35).

Il faudra ensuite vérifier la motivation à l'hygiène du patient à une dizaine de jour de la première consultation.

Si les techniques ne sont toujours pas acquises il faut reproduire le schéma initial, il ne faut jamais commencer un traitement parodontal sans une motivation et une hygiène parodontale adéquate.

Une coopération praticien-patient est capitale dans le traitement de la maladie parodontale.

En fonction de la gravité de l'atteinte parodontale il faudra ensuite procéder à un surfaçage radiculaire non chirurgical (pour des poches parodontales de 3 à 5 millimètres) (36).

Puis si les poches parodontales sont supérieures à 5, effectuer un surfaçage radiculaire chirurgicale.

Le traitement essentiel de la parodontite chronique réside dans la suppression des facteurs irritatifs et la désorganisation du biofilm.

Les techniques chirurgicales peuvent être résectives ou additives, cela dépend principalement du type de poche présente.

S'il s'agit de poches supra-osseuses (c'est à dire une perte osseuse horizontale), des techniques résectives peuvent être employées pour obtenir la suppression des poches (lambeau de Widman modifié et lambeau apicalisé) (37).

Les techniques résectives sont les plus efficaces pour le contrôle de la maladie parodontale car elles permettent un accès total à l'hygiène pour le patient.

Elles consistent en une suppression des tissus gingivaux infectés, un surfaçage radiculaire en technique directe, une régularisation du niveau osseux et une diminution des profondeurs de poches.

Le problème de ces techniques, bien qu'efficaces au niveau parodontal, réside dans le fait qu'elles sont le plus souvent inesthétiques pour le patient avec perte des papilles et du niveau gingival qui étaient auparavant surélevés par l'inflammation du tissu.

En cas de présence de poches supra-osseuses (défaut osseux vertical), des techniques additives doivent être mises en place en utilisant des comblements osseux associés ou non à des membranes.

On utilisera trois types différents de comblement osseux : la greffe autogène (prélèvement sur le patient), la greffe allogénique (os humain) ou des xénogreffes (os animal, bovin en général).

Une fois la motivation à l'hygiène bucco-dentaire, l'éducation, les traitements parodontaux initiaux et secondaires effectués ; un contrôle strict est à mettre en place avec le patient.

Le contrôle régulier est un facteur très important dans le traitement de la maladie parodontale : dans le cas de la chronique un bilan complet et un assainissement parodontal doivent être réalisés tous les six mois (36).

Dans les parodontites chroniques modérés à sévères, le traitement existe mais reste cependant limité car même si il aboutit la plupart du temps à l'arrêt de la maladie parodontale, et donc à la santé parodontale, le préjudice esthétique pour le patient peut être important car la perte des tissus parodontaux est ici irréversible.

II-3-2 Pour la parodontite agressive

L'objectif du traitement de la parodontite agressive est donc de rétablir une flore parodontale commensale non pathogène et équilibrée pour l'organisme.

Pour cela, il va donc falloir procéder à une désorganisation des complexes bactériens (notamment biofilm, chirurgicalement ou non) ainsi qu'à une éradication des bactéries ayant pris le dessus par des traitements antibiotiques.

Bien que généralement l'hygiène bucco-dentaire des patients atteints de parodontite agressive soit très correcte, il faut entreprendre une motivation et une éducation de cette dernière.

Il faut mettre en place des techniques codifiées pour ne pas laisser le patient dans un doute.

Décrire une technique de brossage impliquant la gencive, deux fois par jours, deux minutes sans être trop agressif et en utilisant des dentifrices et bains de bouche adaptés aux maladies parodontales.

On préconisera aussi une brosse à dent souple de manière à ne pas traumatiser les tissus parodontaux déjà fragilisés.

Mettre également en place des accessoires de l'hygiène bucco-dentaire en plus de la brosse à dent et en expliquer l'utilité : brossettes inter-dentaire, fil dentaire et le jet inter-dentaire (37).

A la fin de cette séance, effectuer un détartrage supra-gingival permettant au patient de voir la différence entre un tissu sain ou non. Cela nous permet également de vérifier la motivation à 10 jours avant de poursuivre.

Si la motivation du patient est acquise le début du traitement de la parodontite chronique peut être enclenché.

Il y a là encore deux types de traitement en général : les traitements chirurgicaux ou non mais associés à une couverture antibiotique afin d'éradiquer le maximum de bactéries des fonds de poches.

C'est la combinaison de l'action mécanique (nettoyage radiculaire) et de l'action antibiotique qui fait l'efficacité du traitement des parodontites agressives.

Cependant, dans le cadre de la parodontite agressive le traitement non-chirurgical ne semble pas être suffisant et ne constitue qu'une étape avant le traitement chirurgical en cas d'absence ou d'insuffisance de réponse.

Dans une étude menée par Hughes et al (40), les résultats du traitement non-chirurgical montrent une évolution positive mais néanmoins une absence de réponse chez 32% des patients.

L'analyse bactérienne des fonds de poche montre que, malgré le surfaçage radiculaire non-chirurgical associé à une antibiothérapie adaptée, certaines bactéries anaérobies (notamment *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis*) persistent et représentent donc un échec du traitement malgré le gain d'attache observé.

De plus il existe une propagation bactérienne au sein de la bouche du patient, transporté par le flux salivaire.

Le traitement de la parodontite agressive doit donc être effectué de manière chirurgicale afin d'éliminer mécaniquement le maximum de bactéries et dans un laps de temps

relativement court afin d'éviter la contamination des sites sains par les sites encore infectés ; le tout associé à une antibiothérapie efficace (41).

L'antibiothérapie seule quant à elle n'est pas non plus efficace car le biofilm et les bactéries de surface protègent les bactéries anaérobies des fonds de poches.

Elle est nécessaire mais pas suffisante (42).

	Pénicillines G	Pénicillines A	Pénicilline A + acide clavulanique	Macrolides	Lincosamides	Streptogramines (pristinamycine)	Cyclines	Glycopeptides	5-Nitroimidazolés	Céphalosporine 1 ^{re} génération	Céphalosporine 2 ^e génération	Céphalosporine 3 ^e génération
Bacille à Gram+												
<i>Actinomyces</i>	S	S	S	S*	S	S	S*	S	R	NR	NR	NR
<i>Eubacterium</i>	S	S	S	S	S	S	S*	S	S/R	NR	NR	NR
<i>Propionibacterium</i>	S	S	S	S/R	S/R	S	S*	S	R	S	S	S
Bacille à Gram-												
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	R	S	S	S/R	S*	S	S*	R	R	S/R	S	S
<i>Campylobacter rectus</i>	S	S	S	S	S	?	S*	R	R	NR	NR	NR
<i>Capnocytophaga</i> spp.	S/R	S/R	S	S/R	S	S	S	R	R	R	R	S
<i>Eikenella corrodens</i>	S*	S*	S	R	R	?	S/R	R	R	R	R	S
<i>Fusobacterium</i> spp.	S*	S*	S	R	S*	S	S*	R	S	S/R	S	S
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	S	S	S	S	S	S	S*	R	S	S	S	S
<i>Prevotella intermedia</i>	S/R	S/R	S	S*	S*	S	S*	R	S*	NR	NR	S/R
<i>Selenomonas</i> spp.	S/R	S/R	S	S/R	S	?	S*	R	S	NR	NR	NR
<i>Tannerella forsythia</i>	S	S	S	S	S	S	S	R	S	NR	NR	S
Cocci à Gram+												
<i>Enterococcus</i> spp.	NR	S	S	S*	R	S*	S/R	S*	R	R	R	R
<i>Parvimonas micros</i>	S	S	S	S	S	S/R	S*	S	S	NR	NR	S
<i>Staphylococcus</i> spp.	R	R	S	S/R	S/R	S*	S/R	S*	R	S	S	S
<i>Streptococcus</i> spp.	S	S	S	S/R	S/R	S	S/R	S	R	S	S	S
Cocci à Gram-												
Spirochètes	S	S	S	S*	S	NR	S*	S	S	NR	NR	S
<i>Veillonella</i> spp.	S	S	S	S*	S	R	S*	R	S*	S/R	S/R	S/R

Légende : S = sensible ; R = résistant ; S/R = plus de 10 % de souches résistantes ; * résistance décrite ; ** en fonction des espèces ; ? = absence de données ; NR = non recommandé car données insuffisantes.

Le spectre présenté ici est un spectre usuel. La sensibilité des souches bactériennes est souvent plus importante en odontologie. Il existe peu de données dans la littérature sur la sensibilité en stomatologie.

Figure 13 : Sensibilité des différentes bactéries responsables des infections bucco-dentaires aux antibiotiques, d'après l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, juillet 2011

Une étude menée par Guerero et al (42) montre que l'antibiothérapie de première intention dans le traitement des parodontites agressives, en association à un traitement chirurgical, est composée par une association antibiotique d'Amoxicilline (500 mg trois fois par jour) et de Metronidazole (500 mg trois fois par jour) pendant une semaine.

Dans le cas de parodontites réfractaires, un antibiogramme doit être réalisé de manière à associer au traitement chirurgical de deuxième intention un antibiotique plus adapté à la flore bactérienne du parodonte.

De même que pour la parodontite chronique, le traitement de la parodontite agressive bien qu'efficace, laisse au patient un préjudice esthétique et un gain d'attache faible.

Cette diminution de l'esthétique peut provoquer une baisse de l'hygiène bucco-dentaire et donc une rechute dans la pathologie parodontale.

C'est pourquoi, au cours des dernières années, des études se sont penchées sur une phase particulière de l'inflammation : la résolution.

En effet après les traitements parodontaux (qui consistent en réalité en une suppression des facteurs inflammatoires), on observe une guérison du tissu et sa régénération, même si faible, objectivée par le gain d'attache obtenu.

C'est une phase naturelle de l'inflammation, elle fait suite aux phases d'initiation et d'amplification de manière physiologique, excepté dans le cas où l'inflammation est trop importante ou lorsqu'elle se chronicise.

Il semble donc exister dans le corps humain des molécules qui, au moment de la phase de résolution de l'inflammation, ont une capacité à déclencher une régénération tissulaire.

III La résolution de l'inflammation

III-1 Nouveaux concepts et définitions

La résolution est une phase de l'inflammation qui se présente naturellement à la fin de celle-ci.

En effet, la résolution de l'inflammation semble être un processus actif régulé par des cytokines pro-résolutives.

Ces molécules qui régulent la résolution de l'inflammation ont été décrites pour la première fois par Charles N. Serhan (43) durant les années 2000 et c'est un sujet qui anime la plupart des recherches aujourd'hui, pas seulement dans le traitement des maladies parodontales mais aussi pour le reste de l'organisme.

Comme vu précédemment au cours de l'inflammation sont mis en cause des médiateurs lipidiques pro-inflammatoire issus de l'acide arachidonique par les différentes molécules générées durant la réaction inflammatoire.

Le principal rôle de la résolution de l'inflammation est la guérison de la blessure avec le retour à l'homéostasie. Une résolution idéale implique une élimination complète des leucocytes de la lésion.

Elle est initiée par un changement de classe actif des médiateurs depuis les leukotriènes et prostaglandines vers les médiateurs pro-résolutifs : les Resolvines, les Lipoxines, les Protectines et les Maresines.

L'arrêt de l'inflammation n'est donc pas un processus passif lié à l'arrêt des facteurs inflammatoires mais un processus actif mettant en cause de nouveaux médiateurs lipidiques (44).

Ces médiateurs lipidiques pro-résolutifs sont produits de façon endogène mais à partir de précurseur différents : dans le cas des résolvines elles dérivent de l'acide arachidonique, dans le cas des protectines, lipoxines et maresines elles sont produites à partir d'acides gras polyinsaturés oméga 3 exogènes (plus connus sous le nom d'oméga-3 PolyUnsaturated Fatty Acids ou ω -3 PUFA), se retrouvant en plus grande partie dans les graisses de poissons.

La découverte de ce caractère précurseur des médiateurs lipidiques pro-résolutifs a été décrite par Calder (45). Il montre dans cette étude qu'en injectant en haute quantité des ω -3 PUFA in-vitro, on observe une diminution significative des signes de l'inflammation et un retour vers l'homéostasie.

Au niveau cellulaire cela se traduit par une diminution de l'infiltrat des neutrophiles, du chimiotactisme des cytokines, des prostaglandines et une diminution des dérivés nocifs de l'oxygène réactifs notamment les ions superoxydes.

De fait on peut se poser la question d'une supplémentation alimentaire plus riche en ω -3 PUFA (huile de poisson) en complément des traitements actuels des maladies inflammatoires.

D'ailleurs dès 1929, Burr and Burr (46) ont démontré qu'un régime alimentaire privé de toute graisse de type ω -3 PUFA (huile de poisson) était mauvais pour la santé et la guérison des patients.

La synthèse de ces médiateurs pro-résolutifs est déclenchée par un changement actif.

Elle est débutée par la transcription de la 15-Lipoxygénases.

Tout le phénomène inflammatoire est lié car la transcription de la 15-Lipoxygénases qui aboutit à la formation des Lipoxines est induite par les PGE2 et PGD2, eux même produits de la réaction inflammatoire initiale et étant des cytokines pro-inflammatoires (47).

Etant des prostaglandines, PGE2 et PGD2 sont synthétisées par la Cyclo-oxygénase 2 (COX-2) qui a donc un rôle à la fois pro inflammatoire : production de cytokines, et anti-inflammatoire : production des PGE2 et PGD2 qui vont permettre le début de la résolution.

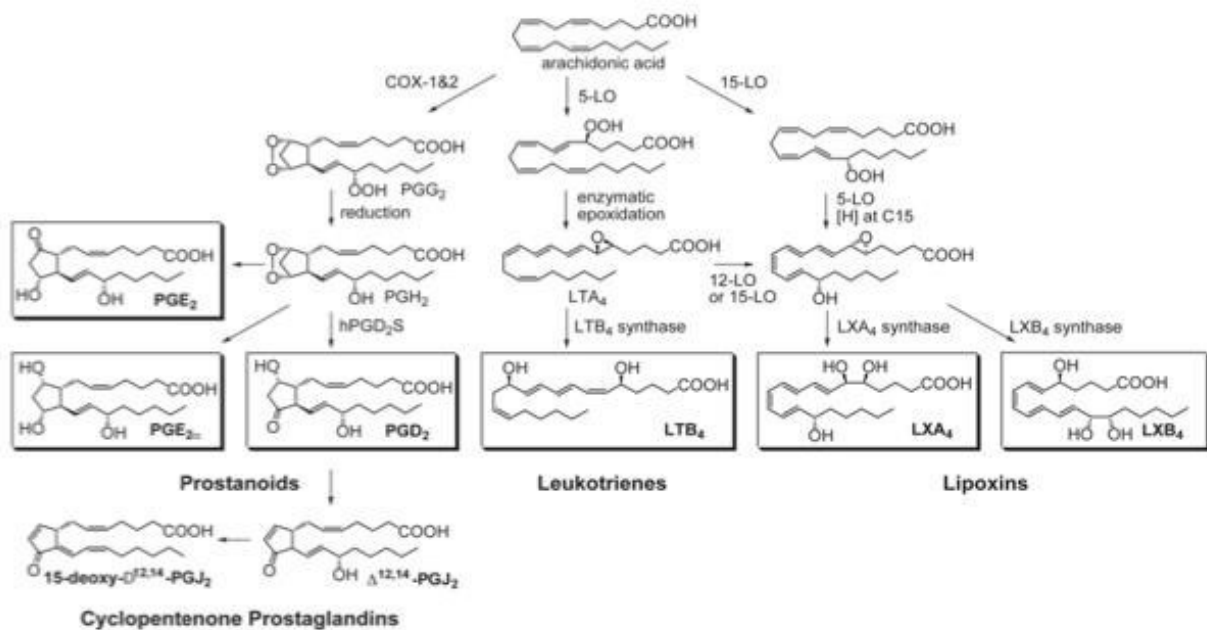


Figure 14 : Changement de production actif des cytokines pro-inflammatoire aux lipoxines à partir du même précurseur : l'acide arachidonique, d'après Serhan et al, 2008

Ainsi, un traitement basé uniquement sur un blocage sélectif pourrait être bon si l'on fonctionne dans l'ancienne théorie de l'inflammation (où l'inflammation se résout de façon passive). Mais aujourd'hui nous savons que ce traitement retarderait la résolution de l'inflammation (48).

La réaction inflammatoire a besoin d'être «active» de manière à éradiquer les agents externes agresseurs ; elle utilise les leucocytes mais elle doit aussi soigner le tissu attaqué. Pour cela on doit aboutir premièrement à l'éradication des pathogènes mais aussi à la suppression des polynucléaires en trop grande quantité en stoppant leur migration sur le site anciennement agressé et en mettant en place l'efferocytose.

C'est l'échec de la mise en place de la résolution qui entraîne une production accrue de prostaglandines et leucotriènes et va donc créer une inflammation chronique et à terme une fibrose du tissu (49).

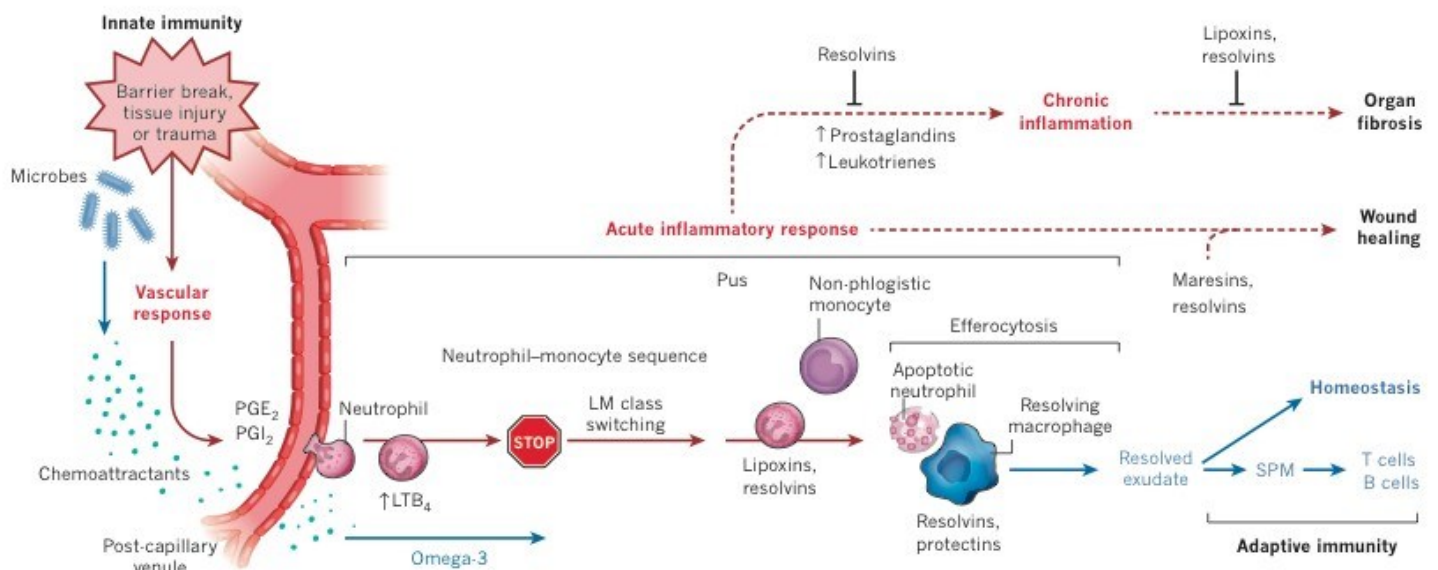


Figure 15 : devenir de la réaction inflammatoire et rôle des médiateurs lipidiques-pro résolutifs, d'après Serhan, 2008

Nous allons décrire au cours de la partie suivante les différentes molécules pro-résolutives, leurs formations et leurs actions propres.

III-2 Les molécules de la résolution de l'inflammation

III-2-1 Les Résolvines

Les résolvines sont actuellement au cœur de l'actualité en ce qui concerne ce domaine. Elles sont induites de façon endogène durant la phase de résolution de l'inflammation cependant elles proviennent de précurseurs exogènes dérivés de l'alimentation : les acides gras poly-insaturés ω -3 ou plus simplement «fish-oil».

La famille des résolvines comprend deux sous-groupes en fonction de l' ω -3 dont elle provient.

En effet , il existe la série des résolvines D qui provient de l'acide docosahexaénoïque (ou DHA), et la série des résolvines E provenant de l'acide eicosapentaénoïque (ou EPA), tous deux étant des ω -3 dérivés de l'alimentation.

Les résolvines de la série E ont pu être mises en évidence grâce à un modèle particulier de souris, dans lequel une inflammation et une exsudation accrue se résolvait de manière spontanée au niveau de la partie dorsale de leur peau.

Cela a permis de rechercher les molécules et différents intermédiaires en place aux différents moments dans ces tissus (50).

On retrouve dans ces tissus en quantité importante des acides 18R-hydroéicosapentaénoïque (ou 18R-HEPE), acides dérivés de l'acide éicosapentaénoïque (ou EPA) issu de l'alimentation.

Cet acide 18R-HEPE par le biais de différentes réactions organiques naturelles va aboutir à la formation des résolvines E1 et E2.

La transformation de base de l'acide 18R-HEPE met en jeu notamment l'enzyme 5-Lipoxygénase (ou 5-LO), enzyme présente constitutivement et qui, au point de départ de l'inflammation lorsque la résolution n'est pas encore entamée, aboutit à la production des leucotriènes à partir de l'acide arachidonique.

Tous les éléments de l'inflammation sont liés et ne doivent pas être entravés individuellement, il faut favoriser une voie.

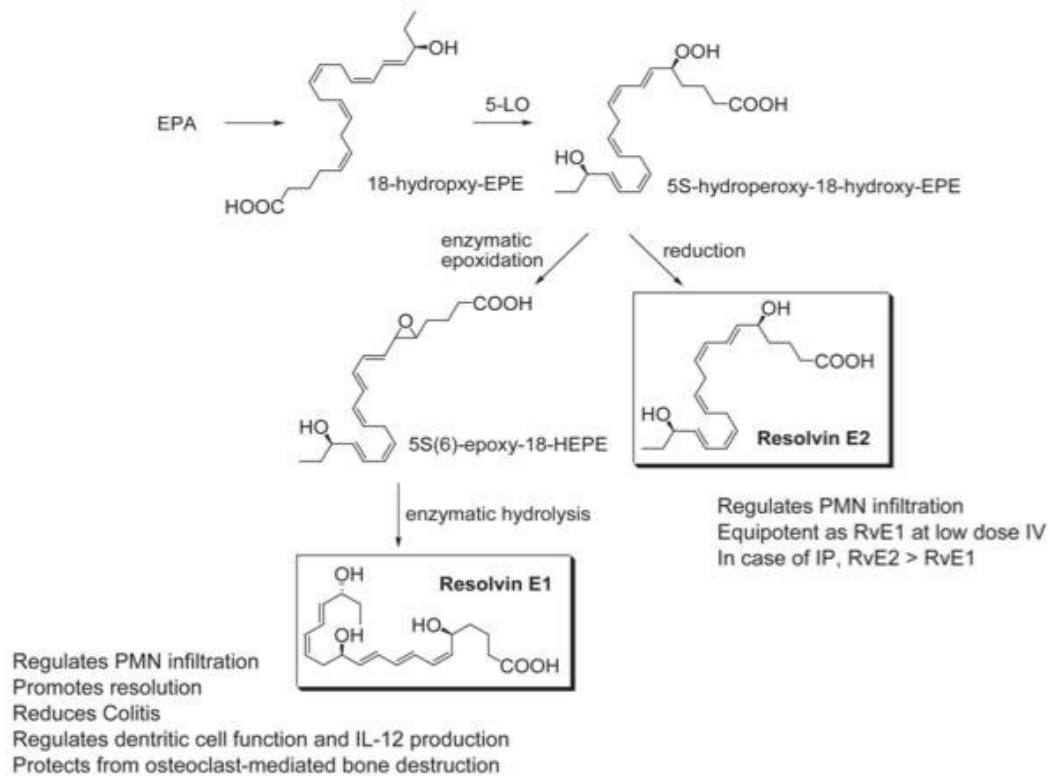


Figure 16 : formation des Résolvines de la série E, d'après Serhan 2008

La transformation de l'EPA qui aboutit au 18R-HEPE, se fait de manière naturelle par le biais de cytochrome P450 par des réactions d'oxydo-réduction liées à son cofacteur : l'hème.

Mais la formation des résolvines E peut aussi être induite et favorisée.

En effet la prise importante d'EPA (huile de poisson) va favoriser leur formation naturelle mais il existe également une molécule exogène importante au niveau de la résolution de l'inflammation : l'aspirine.

Les COX-2 voient leur action modifiée par la présence de l'aspirine au niveau des cellules de l'endothélium vasculaire.

Ce COX-2 acétylé par l'aspirine aboutit également à la transformation de l'EPA en 18R-HEPE, et donc par la suite naturellement au résolvines E (44).

Il existe donc deux types de résolvines (E et D) mais il existe également deux types de résolvines E : les résolvines E1 et les E2.

Les résolvines E1 sont formées à partir d'une époxydation enzymatique sur le produit des 18R-HEPE par les 5-LO.

Elles réduisent l'inflammation accrue, la migration des PMN au travers des cellules endothéliales, la production des interleukines 12 et la formation des ions super-oxydes (51).

Elles protègent également de la destruction osseuse parodontale par les ostéoclastes et réduisent les risques de péritonite.

Différentes expérimentations ont été effectuées : dans le cadre de la péritonite dans un modèle murin, l'injection de Rv-E1 a donné une diminution de 50-60% de l'infiltrat leucocytaire (52) d'après Arita.

Les résolvines E2 quant à elles, sont produites au niveau des PMN par une réaction de réduction (constitutive) sur le produit du 18R-HEPE par les 5-LO.

Elles ont également des effets de réduction de l'inflammation et de la migration des PMN.

Les résolvines E2 à de faible concentration ont une action anti-inflammatoire en correspondance avec les résolvines E1, cependant il n'est pas prouvé que leur injection en quantité plus importante ait un effet supplémentaire.

Après avoir décrit les résolvines de la série E nous allons passer à celles de la série D, provenant des DHA.

Les résolvines de la série D proviennent donc des DHA et l'initiation de leur transformation commence encore par une acétylation des COX-2 (soit par le cytochrome P450 présent constitutivement, soit par un apport exogène d'aspirine).

S'en suit une cascade d'oxydoréduction pour aboutir à la formation de quatre types de résolvines D : RvD1, RvD2, RvD3 et RvD4.

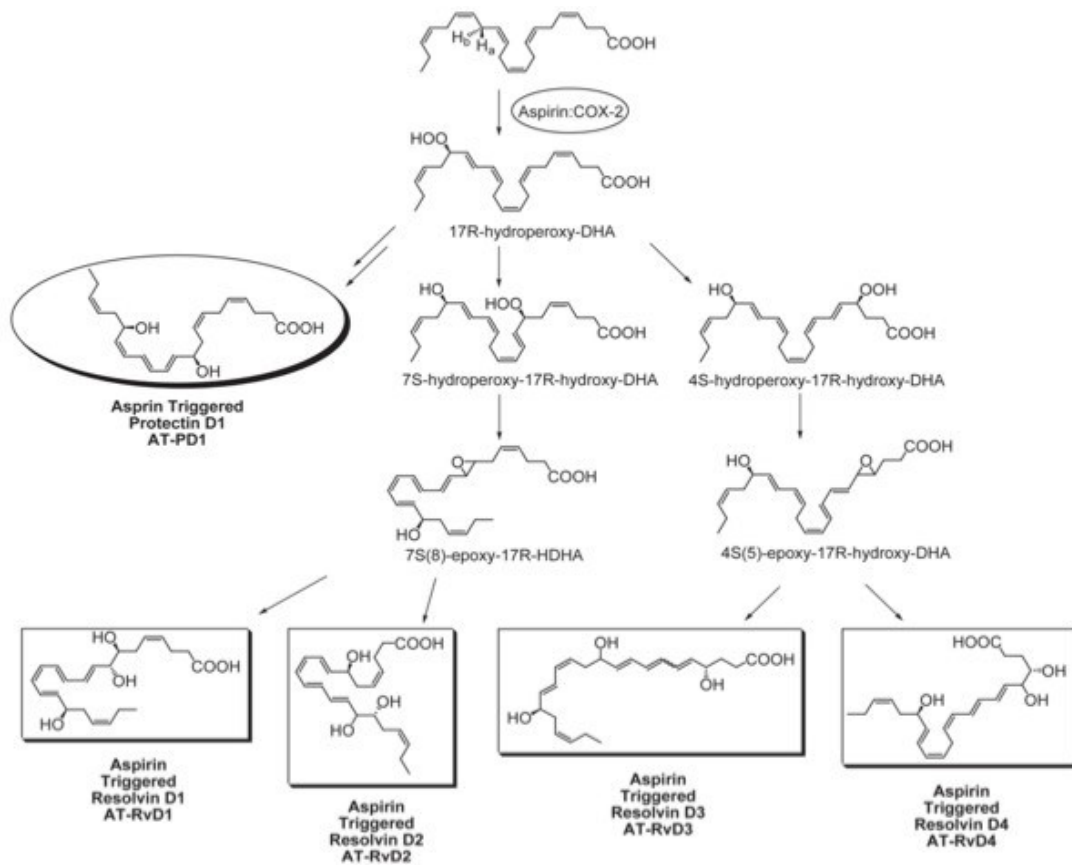


Figure 17 : Formation des résolvines de la série D, d'après Serhan 2008

Cette réaction des COX-2 acétylées sur les DHA constitue également le point de départ d'autres molécules pro-résolutives qui seront décrites plus tard : les protectines.

La voie de formation présentée ainsi est celle favorisée par l'acétylation des COX-2 par l'aspirine. Cependant elle donne une forme stéréo-isomérique de la réaction naturelle de résolution de l'inflammation qui permet d'en augmenter la quantité et donc de la mettre en évidence plus aisément.

En l'absence d'aspirine, la transformation du DHA se fait via les 15-LOX et aboutit en premier lieu à la formation d'un 17-S hydroperoxy-DHA (ou 17-S HPDHA), alors qu'avec l'aspirine on obtient des 17-R hydroperoxy-DHA (ou 17-R HPDHA).

Cependant qu'elle soit naturelle ou favorisée par la présence d'aspirine, la transformation de DHA aboutit quand même à la formation des différentes résolvines de la série D.

Les résolvines de la série D ont également une action anti-inflammatoire importante et présentent un intérêt particulier dans la protection du cerveau, des synapses et de la rétine. Ces endroits sont ceux où l'on retrouve le plus de DHA.

On observe également une diminution de la migration des PMN (48) et un déclenchement de l'efferocytose.

Resolvin E1	Inhibits neutrophil infiltration
	Modulates chemokine/cytokine synthesis
	Promotes healing of inflamed tissues and bone regeneration
	Enhances phagocytosis
	Activates lymphatic removal of phagocytes
	Attenuates systemic production of C-reactive protein and interleukin-1
	Reduces eosinophil and lymphocyte recruitment
	Regulates adipokines
	Decreases inflammatory actions of cyclooxygenase-2
	Attenuate expression of the nuclear factor-kappaB gene
	Lowers the number of monocytes
	Increases CD55 expression on epithelial cells and polymorphonuclear cell clearance
	Rescues impaired phagocytosis in LAP patient macrophages
	Prevents rejection of allograft
Activates anti-apoptotic signals	
Resolvin D1	Inhibits neutrophil recruitment
	Anti-hyperalgesic properties
	Shortens resolution interval
	Reduces oxidative stress-mediated inflammation
	Attenuates agonist pain molecules
	Induces macrophage phagocytosis
	Stimulates the M2 macrophage phenotype
	Temporally regulates microRNAs
	Reduces cytokines in bronchoalveolar lavage fluid

Figure 18 : résumé des différentes actions au niveau cellulaire des résolvines E1 et D1, d'après Serhan 2008

Les EPA et DHA (précurseurs exogènes des résolvines) sont déjà utilisés comme complément alimentaire de type phytothérapie chez l'animal et chez l'homme dans l'accompagnement des maladies inflammatoires.

L'action anti-inflammatoire de ces molécules commence donc à être mise en place dans les traitements de l'inflammation.

II-2-2 Les Lipoxines

Ce sont les seules molécules pro-résolutives présentes de façon constitutive. Elles dérivent en effet d'acides gras endogènes : l'acide arachidonique.

C'est encore le changement de classe actif qui permet de produire les lipoxines plutôt que des cytokines pro-inflammatoires durant la réaction.

Elles ont été les premières molécules à actions anti-inflammatoire et pro-résolutive à être décrites.

Ce sont les PMN qui au départ de l'inflammation produisent des leucotriènes B4 et passent par le changement de classe actif à la production de lipoxines (53).

Dès le début de la migration des PMN au début de l'inflammation sur le site, il se produit des réactions aboutissant à une première formation de lipoxines, encore en sous-nombre pour avoir un effet mais présentes.

Les PMN se lient aux différentes cellules présentes (leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales ...) créant un complexe. Ce sont seulement ces complexes qui peuvent aboutir à la formation de lipoxines.

Par exemple, les plaquettes seules ne produisent pas de lipoxines, mais si elles se lient à des PMN durant l'inflammation la production de lipoxines commence (54).

Les lipoxines aussi se divisent en sous-groupe. Les premières à avoir été mises en évidence ont été les lipoxines A4 (ou LXA4) et les lipoxines B4 (ou LXB4).

Elles ont été décrites en premières par l'importance de leur action.

Elles permettent un arrêt de la migration des PMN, une mise en route de l'efferocytose et une action pro-résolutive importante (55).

Il existe trois voies majeures de production des lipoxines :

- La première dans les tissus muqueux chez l'homme (gastro-intestinal, oral...), par l'action de la 15-LOX puis de la 5-LOX ainsi qu'une cascade enzymatique aboutissant à la formation de LXA4 et de LXB4

- La seconde dans les vaisseaux sanguins la 5-LOX induit la formation de LXA4, et la 12-LOX dans les plaquettes aboutit à la formation de LXB4

- Enfin la troisième voie, celle qui a permis les études : la « aspirin-triggered pathway », autrement dit la voie déclenchée par l'aspirine.

En effet l'aspirine, acétyle les COX-2 ce qui a un effet sur la production des résolvines mais aussi des lipoxines. L'acétylation des groupements COX-2 provoque également leur inefficacité à produire des cytokines pro-inflammatoires (56).

Le changement de classe actif au niveau des lipoxines passe par la formation d'un intermédiaire au moment du changement : les leukotriènes E4.

Durant l'inflammation initiale, des prostaglandines et thromboxanes sont produits à partir de l'acide arachidonique, au moment de la résolution les lipoxines et entre les deux les leukotriènes E4 (figure14).

Il existe donc une forme de lipoxine dont la production est induite par la prise d'aspirine. On appelle ces lipoxines des « aspirin-triggered lipoxins » qui ont le même effet que les lipoxines produites naturellement.

L'aspirine, depuis toujours, est utilisée comme un remède contre les inflammations.

C'est sous des formes différentes qu'elle a traversé le temps mais déjà du temps d'Hippocrate la substance anti-pyrétique de base était utilisée.

L'aspirine à proprement parler ne fit son apparition que vers la fin du 19ème siècle avant de connaître un succès mondial.

L'aspirine était utilisée jusqu'alors comme anti-inflammatoire car l'acétylation des groupements COX empêchait la formation des thromboxanes et prostaglandines. Mais grâce aux études récentes on voit qu'elle favorise également la résolution de l'inflammation par l'augmentation de la production des résolvines et lipoxines (57).

L'aspirine permettrait donc non seulement de réduire l'inflammation mais également d'être un point de départ à la résolution de l'inflammation qui ne pouvait pas se faire en raison de la trop forte inflammation et la trop faible quantité de molécules pro-résolutives sur un terrain trop enflammé.

Les LXA4 sont les plus efficaces en terme de propriétés anti-inflammatoires et pro-résolutives.

Elles permettent entre autre de réduire l'adhérence des leucocytes, de réduire la formation de prostaglandines E2, d'inhiber le recrutement des neutrophiles, de réduire le recrutement des phagocytes, d'inhiber l'adhésion des lymphocytes T et de promouvoir l'efferocytose (44).

Toutes ces propriétés en font une molécule extrêmement importante dans le mécanisme de résolution de l'inflammation et d'autant plus que ce sont les seules à pouvoir être créées à partir d'acide gras endogènes donc indépendamment des conditions alimentaires.

Dans beaucoup de pathologies chez l'homme, la concentration de LXA4 sanguins semblent être inférieure à la production de leukotriènes : le changement de classe actif se fait mal ou pas.

On retrouve ces problèmes de quantité dans les pathologies cardio-vasculaires, l'asthme, les problèmes rénaux et gastro-intestinaux (15).

On le retrouve également dans les parodontopathies (58).

De par les propriétés anti-inflammatoires et pro-résolutives de ces dernières et leur présence en quantité trop faible dans les pathologies inflammatoires, des études ont commencé à trouver les liens entre LXA4 et guérison de l'inflammation.

II-2-3 Les Protectines

Les protectines sont des molécules pro-résolutives tirées de l'alimentation au même titre que les résolvines.

Elles dérivent en effet des DHA, ces acides gras poly-insaturés exogènes.

C'est par une réaction initiée par les 15-LOX que la production de protectine se fait.

S'en suit des cascades enzymatiques d'époxydation et d'hydrolyse pour aboutir au produit final qu'est la protectine.

De par leur production importante dans les cellules neurales et rétiniennes de l'organisme, on les appelle neuroprotectines ou protectines D1. Elles sont également produites dans les lymphocytes T circulants.

Elles permettent la réduction de la production de TNF- α , des interférons γ , la migration des lymphocytes T et promeuvent l'apoptose de ces derniers.

On reconnaît là encore les capacités anti-inflammatoires de ces molécules (1).

Il existe aussi dans la famille des protectines un «aspirin-triggered pathway», qui va donner un stéréoisomère de la 2^{ème} molécule mis en jeu dans la réaction.

On va passer d'un 17S-hydroxyperoxyde à un 17R-hydroxyperoxyde à partir des DHA.

Leurs actions sont agonistes et au niveau de la résolution elles réduisent la migration des PMNs sur le site et déclenchent en partie l'efferocytose (59).

Elles permettent également une amélioration de la guérison des blessures.

Ces dernières commencent à être étudiées dans le traitement des maladies neurales dégénératives pour d'éventuels traitements (60).

Il a été montré que la neuroprotectine D1 (ou NPD1) réduit de façon significative la migration des PMNs de 40% dans des modèles murins.

Des actions d'immuno-régulation, de protection neurale et de facilitation de la guérison des blessures lui ont également été attribuées. (61).

Des études sur les reins des souris menées par Duffield et al en 2006 ont montré le rôle majeur des neuroprotectines D1 dans la guérison des organes fibrosés et dans le contrôle de la fibrose de ces derniers (62).

Les protectines dérivent donc des DH, qui ne sont fournis que de façon exogène et leur action reste tout de même essentielle dans le cadre de la résolution de l'inflammation. C'est pourquoi encore les suppléments alimentaires en DHA (et EPA) commencent à se mettre en route avant de pouvoir maîtriser les molécules elles-mêmes.

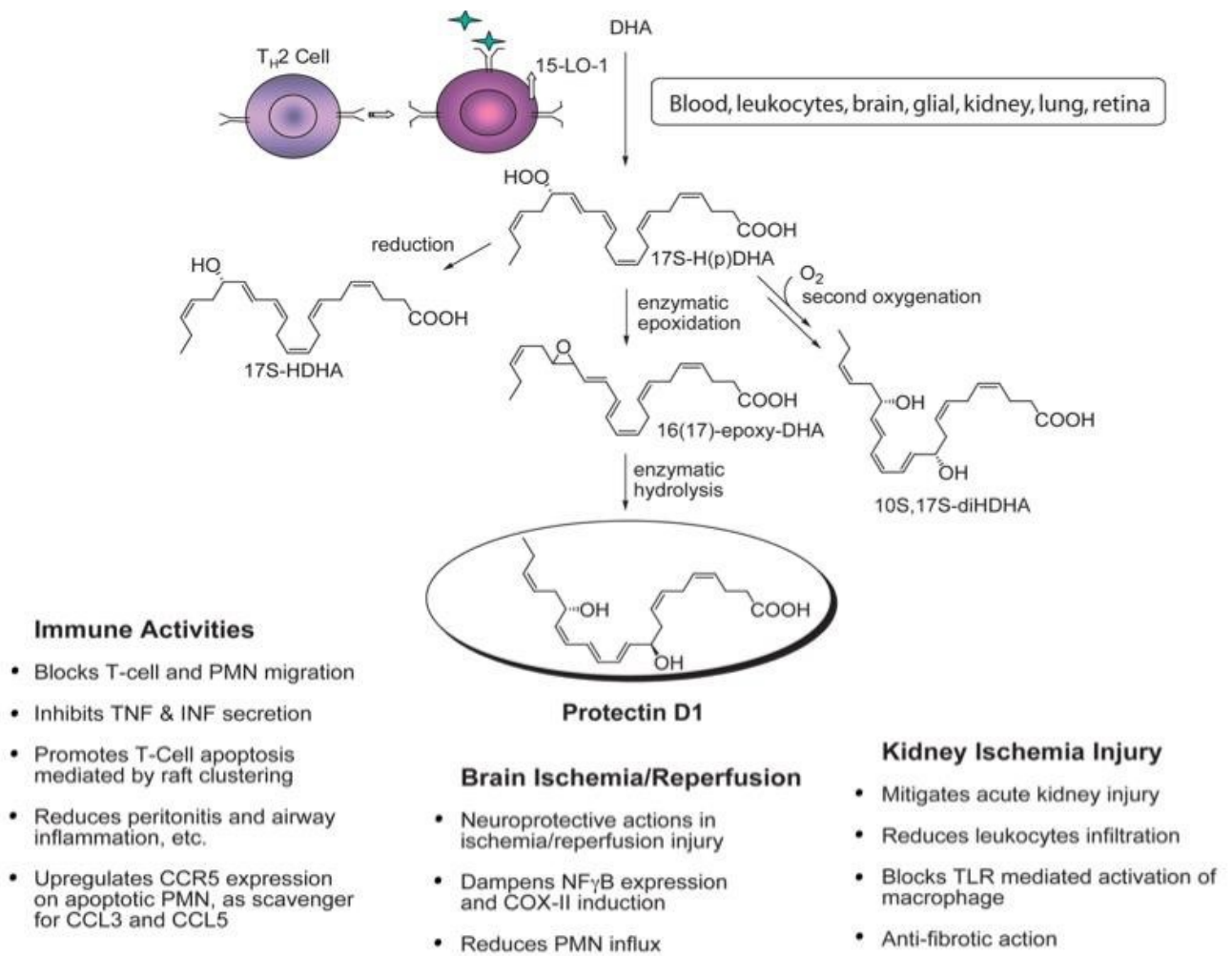


Figure 19 : résumé de la formation et des actions de la Protectine D1, d'après Serhan 2000

II-2-4 Les Maresines

Ce sont les molécules pro-résolutives dont l'effet est encore le moins connu et à propos desquelles on trouve peu d'études.

Ce sont les principales molécules produites par les macrophages dans le cadre de l'homéostasie. Leur précurseur est exogène, il s'agit du DHA.

Leur formation est déclenchée par des signaux envoyés par la fonction phagocytaire des macrophages et les débris de cellules apoptosées (63).

Les maresines-1 déclenchent en partie l'efferocytose, réduisent la migration des PMNs au travers des cellules endothéliales et ont des fonctions dans la régénération tissulaire post-inflammatoire.

III-4 Recherche en cours et applications aux maladies parodontales

Comme vu précédemment les molécules de la résolution de l'inflammation portent bien leur nom.

En effet, en plus de leurs effets anti-inflammatoires (stopper le recrutement des PMNs, empêcher leur diapédèse, prendre la place dans la production par le changement de classe actif des cytokines pro-inflammatoires), elles possèdent des propriétés de résolution de l'inflammation : favoriser l'efferocytose, l'action des macrophages et entraîner la régénération tissulaire.

De par les premiers résultats et l'efficacité de ces molécules, la plupart des recherches récentes se sont concentrées sur ce sujet.

Mais pas seulement dans le domaine dentaire, toute la sphère médicale s'est également intéressée à ces molécules et des recherches sur toutes les parties du corps sont en cours aussi bien en cardiologie, en pneumologie, en arthrologie mais également au niveau des cellules nerveuses et cérébrales.

Le sujet est devenu incontournable et va guider au cours des années à venir la lutte contre l'inflammation et la résolution de cette dernière pour obtenir des tissus sains et donc guérir les pathologies inflammatoires (64 - 70).

Nous allons ici détailler une étude réalisée par Hasturk et col, à laquelle ont notamment participé Serhan et Van Dyke les pionniers de la résolution de l'inflammation dès le milieu des années 1990, publiée en 2007 dans «The journal of immunology».

Cette étude est la première à avoir expérimenté l'application des molécules de la résolution, dans ce cas les résolvines E1 (RvE1), in vivo.

Dans le cadre de cette étude, c'est la lésion inflammatoire parodontale qui est décrite et traitée par le biais des résolvines E1.

La maladie parodontale a été choisie car ses mécanismes inflammatoires sont bien connus et peuvent servir de modèle de référence aux autres pathologies inflammatoires pour guider la recherche future.

La maladie parodontale ici décrite est déclenchée par des bactéries anaérobies gram - qui vont induire la production de PMNs pour les éradiquer. Ces PMNs vont entraîner la production de cytokines pro-inflammatoires (notamment les prostaglandines E2 ou PGE2) par leur action sur les cyclo-oxygénases 2 (COX-2).

Le niveau sanguin de PGE2 va augmenter provoquant l'activation des leucocytes qui vont produire les leukotriènes B4 (LTB4).

Ce sont ces LTB4 qui sont responsables de la formation d'ions super-oxydes nécessaires pour nettoyer la zone. Mais dans le cadre d'une évolution vers la chronicité, si l'inflammation est trop importante, ils vont aboutir à la destruction tissulaire accrue.

Les thérapies actuelles consistaient jusqu'alors à produire un effet anti-inflammatoire : l'idée était de bloquer ces cytokines pro-inflammatoires pour stopper l'inflammation. Néanmoins, comme vu précédemment, toutes les étapes de l'inflammation sont liées et la résolution nécessite des molécules (notamment les cytokines et les COX-2) pour pouvoir se produire : c'est un changement de classe actif.

En bloquant l'inflammation de cette manière, la résolution en est elle aussi atteinte.

Ce pourquoi les thérapies agissant sur la COX-2 par exemple ont un bon effet immédiat mais peuvent s'avérer toxiques car comme nous l'avons vu les COX-2 acétylées sont nécessaires à la production de la majorité des molécules de la résolution.

Les différentes études menées à propos des Rv E1 ont montré leur efficacité dans la réduction de l'inflammation et la promotion de la résolution.

Elles ont un rôle dans la réduction du nombre de neutrophiles dans l'exsudat (71), dans la réduction des *Porphyromonas gingivalis* dans le modèle parodontal des lapins de 95% (72) et elles permettent, par liaison sur les LTB4 et les polynucléaires, la réduction de la migration des leucocytes et la propension des LTB4 à la production molécules pro-inflammatoire (73).

Il s'agit donc là d'une approche plus physiologique du traitement de l'inflammation. Le but étant non pas de bloquer une partie de l'inflammation qui par la suite pourrait s'avérer

néfaste, mais de favoriser un phénomène physiologique de retour à l'homéostasie en augmentant la quantité sanguine de molécules pro-résolutives.

Cette étude a été menée sur 39 lapins, dans le cadre de la surveillance de la maltraitance animale.

Au niveau gingival, des ligatures ont été placées sur les secondes prémolaires mandibulaires des deux secteurs sous anesthésie générale. Trois fois par semaine des échantillons de *Porphyromonas gingivalis* sont injectés dans ces ligatures (PG) qui ont été préparées à cet effet en laboratoire.

L'application dure 6 semaines et les sutures usées ou perdues sont remplacées à chaque application.

A la fin de la première période, 5 lapins choisis au hasard sont euthanasiés pour vérifier l'inflammation parodontale suite aux applications de PG. Ces lapins sont considérés comme les lapins référence pour la perte osseuse et gingivale.

Pour les lapins restants, ils sont séparés en 4 groupes, dans lesquels sont injectés au niveau de la ligature des produits différents en quantité similaire, en supprimant au préalable les ligatures de PG.

Le premier reçoit un volume simple d'éthanol (placebo), le second un volume d'éthanol avec des RvE1 dilués, le troisième un volume d'éthanol avec des LTB4 dilués et le dernier avec des PGE2.

Les quantités diluées sont équivalentes de manière à mieux comparer les résultats.

Le protocole a continué 6 semaines de plus avec encore une fois trois injections par semaine. A la fin de cette période les lapins sont euthanasiés et les résultats analysés.

Les mandibules des lapins sont disséquées de tout muscle pour visualiser le niveau osseux et la gencive attachée conservés de manière à pouvoir exploiter les résultats de l'expérience. Sont mesurés le niveau gingival, la profondeur de poche, le niveau osseux et la mobilité des dents.

Les résultats de l'expérience sont sans équivoque (74).

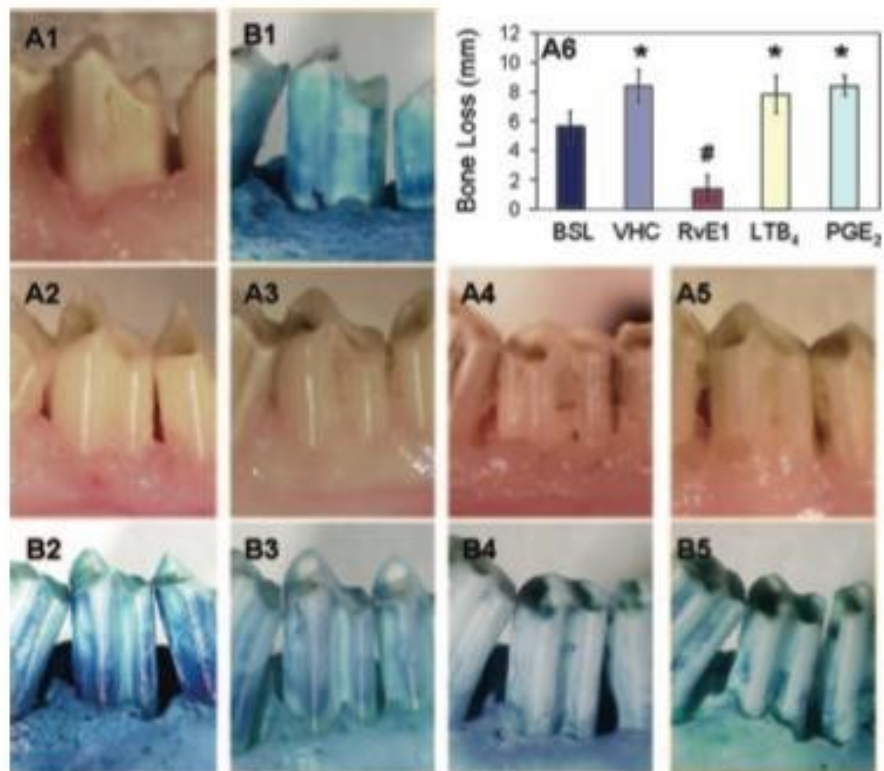


Figure 20 : résultats de l'application des RvE1 sur un terrain de parodontopathie chez le lapin blanc, d'après Hasturk et coll.

Le groupe 1 représente les lapins «test» sacrifiés à la fin des 6 premières semaines, le groupe 2 les lapins «placebo» où seul l'éthanol a été injecté ; le groupe 3 les RvE1 ; le groupe 4 les LTB₄ et le groupe 5 les PGE₂.

On observe déjà au niveau clinique que le groupe 3 se démarque par une gencive à l'aspect sain et un niveau d'attache bien supérieur aux autres.

Les profondeurs de poches ont également été réduites de façon significative chez le lapin RvE1, allant de 3,9 mm à 0,7 mm en vestibulaire et de 3,2 mm à 0,4 mm en lingual ($p < 0,01$).

Il en est de même pour le niveau osseux, il semble s'être rétabli ad integrum.

En contrepartie les deux derniers groupes ont montré une progression de la maladie parodontale avec une augmentation de la perte d'attache et une diminution du niveau osseux.

L'application topique de RvE1 (4µg par dent) a montré non seulement une suppression de l'inflammation clinique et physiologique, mais également une restauration des tissus avant la maladie avec un gain osseux de plus de 95% du niveau avant la parodontopathie induite.

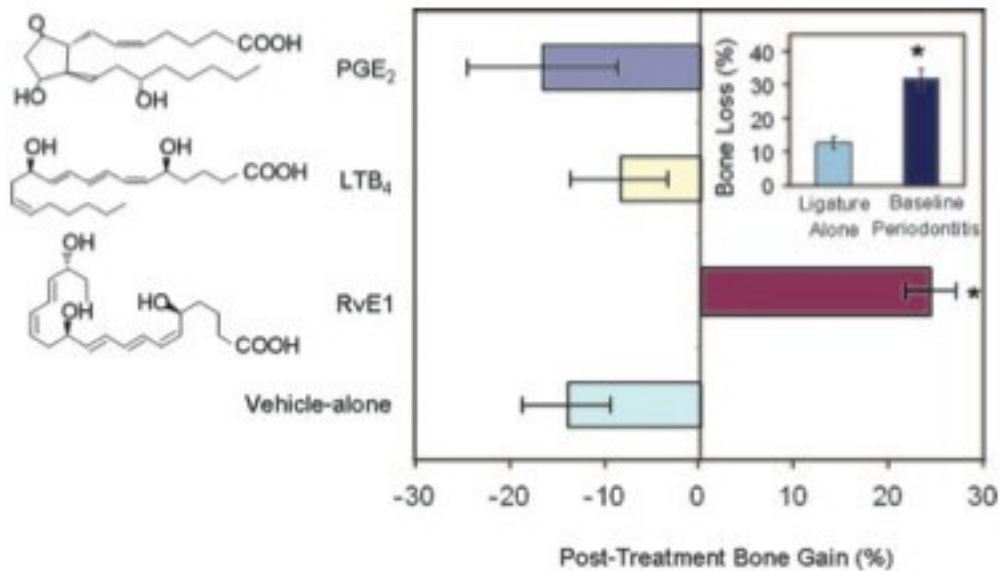


Figure 21 : perte et gain de niveau osseux en fonctions des injections, d'après Hasturk et coll

Cette néoformation est présente pour du long terme car au niveau histologique on observe toutes les pièces d'un tissu desmodontale sain.

L'os est régulier et on y observe l'absence de lacune de résorption contrairement aux autres échantillons, ce qui montre un inversement du phénomène ostéoclastique.

Mais on note également une régénération du ciment et du ligament desmondontal dont les fibres néoformées s'accrochent perpendiculairement au ciment, renforçant la structure sur les sites où l'application topique de RvE1 a eu lieu.

On observe même une néoformation des fibres de Sharpey reliant l'os au ciment néoformé, renforçant ainsi le ligament néoformé : c'est un gain d'attache et de niveau osseux durable.

L'activité ostéoblastique est également décrite dans ces sites et une néoformation osseuse classique avec un système concentrique y est décrite.

L'inflammation locale est également un facteur de l'inflammation systémique. Cette dernière est mesurée dans le sang par le taux de protéine C-reactive (ou CRP).

La production de la CRP est déclenchée par les taux sanguins d'IL-6 et d'IL-1 β . Elle constitue donc un bon marqueur de l'inflammation. Sa valeur moyenne pour un lapin blanc adulte en bonne santé est de 2,5mg/dl.

Durant l'étude, des échantillons sanguins périphériques sont prélevés pour mesurer le taux de CRP et d'IL-1 β .

Chez le lapin placebo le taux de CRP est presque triplé par rapport à la normale, le lapin LTB4 multiplié par 7, et on observe un retour à la normale chez le lapin RvE1.

De même en ce qui concerne le taux d'IL-1 β , si ce n'est même que le taux après traitement aux RvE1 est encore plus bas qu'un lapin sain.

Les RvE1 ont donc une action anti-inflammatoire majeure puisqu'elles réduisent les molécules de l'inflammation et le taux d'inflammation générale de l'organisme (si il n'y a pas d'autres pathologies inflammatoires présentes) ainsi qu'une action de régénération des tissus ad integrum avant la maladie.

CONCLUSION

L'inflammation est une réaction physiologique de l'organisme, un moyen de défense adapté à une agression.

Elle lui permet d'éliminer des agresseurs, par des mécanismes agressifs qui lèsent les tissus sites.

Cependant dans l'inflammation est aussi prévue une phase de réparation de régénération tissulaire après avoir éliminé les agents agresseurs.

Il s'agit de la résolution de l'inflammation. C'est grâce à quatre grands types de molécules que l'on appelle cytokines pro-résolutives que ces actions anti inflammatoire et pro régénération sont permises.

Ces molécules, les lipoxines, résolvins, marésines et protectines sont produites de façon endogène, naturellement dans l'organisme à la fin du mécanisme inflammatoire agressif par un mécanisme de changement de classe actif où les molécules produites ne sont plus des cytokines pro-inflammatoires mais des cytokines pro-résolutives.

C'est grâce à la découverte de ce mécanisme naturel que les premières études sont parues en réfléchissant à l'application potentielle de ces molécules.

15 ans après leur découverte, la première expérimentation animale (concernant les parodontites chez les lapins) est parue et a montré son efficacité, à court terme du moins, avec une régénération tissulaire ad integrum et pas des tissus de remplacement parfois plus faible comme l'épithélium de jonction.

Ces études fructueuses ont permis les recherches dans tous les autres domaines médicaux. Aujourd'hui l'application de ces molécules à l'homme dans le traitement des pathologies inflammatoires est au cœur de toutes les recherches.

En effet l'utilisation de molécules produites de façon endogène et injectées en grande quantité dans les tissus lésés semble être une solution de choix vis-à-vis des traitements anti inflammatoires où une partie de la réaction est bloquée, et donc la résolution aussi.

Bibliographie

1. Marcello O. Freire, Thomas E. Van Dyke. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000. 2013 October; 63(1):149–164.
2. Berghella AM, Contasta I. Ageing gender-specific "Biomarkers of Homeostasis", to protect ourselves against the diseases of the old age. *Immun Ageing*. 2014 Feb 6; 11(1).
3. Mc racken JM , Allen LA. Regulation of human neutrophil apoptosis and lifespan in health and disease. *J Cell Death*. 2014 May 8; 7:15-23.
4. Carman CV. Mechanisms for transcellular diapdesis. *J Cell Sci*. 2009 Sep 1; 122:3025-35.
5. Capra V, Rovati GE, Mangano P, Buccelati C, Murphy RC, Sala A. Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Sep 16.
6. Wang J, Huang W , Wang C, Liu R. Dynamic process of phagocytosis and forms of macrophage cell death induced by ingestion of apoptotic neutrophils. *Sci China Life Sci*. 2014 Sep 12.
7. Olivier Fourcade, Marie-Françoise Simon, François Leballe and Col. Phospholipases A2 et pathologie inflammatoire : consensus et nouveaux concepts. *médecine/sciences* 1995; 12:323-32.
8. E. Viel, M-S. Ben Ammar, J-J. Eledjam. AINS, inhibiteurs de la COX 2. *Évaluation et traitement de la douleur* 2006; 603-616.
9. Kane BA1, Bryant KJ, McNeil HP, Tedla NT. Termination of Immune Activation: An Essential Component of Healthy Host Immune Responses. *J Innate Immun*. 2014 Jul 12.
10. Vinay Kumar, Abul K.Abbas, Jon C. Aster. Cell and tissue regeneration. *Basic Pathology*, 9th Ed.
11. C. Rouleau. Aspect morphologique de la réaction inflammatoire chronique. *Faculté de médecine de Montpellier*, mai 2007.
12. Armitage. International workshop for a classification of periodontal diseases and conditions, *Annals of Period*. The american academy of periodontology 1999; 4-23.
13. Page RC et Al. Advances in the pathogenesis of the periodontitis : summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000, 1997; 14:216-248.

14. Socransky SS et coll. Microbial complexes in subgingival plaque. J clin Periodontol, 1998; 25:134-144.
15. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extend, severity and progression of periodontal disease. Periodontology 2000. 1999; 2:57-71.
16. Könönen E, Müller HP. Microbiology of chronic periodontitis. Könönen E, Müller HP. Periodontol 2000. 2014 Jun; 65(1):46-78
17. Matsushita et al. Immunobiological activities of a 55-kilodalton cell surface protein of *Prevotella intermedia* ATCC 25611. Infect Immun. 1994 Jun; 62(6):2459-69.
18. Wilson M, Reddi K, Henderson B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. J Periodontal Res. 1996 Aug; 31(6):393-407. Review.
19. Loe et al. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lanka laborers 14 to 46 years of ages. J clin periodontol, 1986; 13:431-440.
20. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. A review. J clin Periodontol 2000; 27:453-465.
21. Miyazaki KT. The neutrophil mechanisms of controlling periodontal bacteria. J Periodontol 1991; 62:761-764.
22. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab invest 1976; 33:235-249.
23. Gargiulo AW et al. Dimensions and relations of the dento gingival junction in human. J periodontol 1961; 32:261-267.
24. Deporter DA, Ten Cate AR. Collagen resorption by periodontal ligaments fibroblast at the hard tissue-ligament interfaces of the mouse periodontum. J periodontol 1980; 51:429-32.
25. Cochran D. inflammation and bone loss in periodontal disease. J periodontal Aout 2008; 1569-74.
26. Romestad B. et Al. Parodontites agressives : prévalence bactérienne et sonde ADN. JPIO 2009. Volume 28, n°2.
27. Armitage. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999; 4:1-6.
28. Loe H, Brown LJ. Early onset periodontitis in the united states of America. J periodontol 1991; 62:608-616.

29. Brown LJ, Loe H. Early onset periodontitis : progression of attachment loss during six years. *J periodontol* 1996; 67:968-75.
30. Mouton C, Robert JC. Bactériologie buccodentaire. Edition Masson 1994; 42-45.
31. Newman MG et al. Periodontal microbiology. Edition Philadelphia, saunders 2002; 96-112.
32. WilsonM, Pratten J. Susceptibility of MRSA biofilms to denture-cleansing agents. *Microbiol let*, 2009; 291:241-246.
33. Van Dyke. Commentary: periodontitis is characterized by an immuno-inflammatory host-mediated destruction of bone and connective tissues that support the teeth. *J Periodontol*. 2014 Apr;85(4):509-11
34. Genco R.J. Clinical innovations in managing inflammation and periodontal di- seases : The Workshop on inflammation and periodontal diseases. *J Periodontol* ; 79 (8):1609–1611, 2008.
35. Chapple IL et coll. Primary prevention of periodontitis : managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2015 Jan 29. doi: 10.1111/jcpe.12366.
36. Sanz M. Effect of professional mechanical plaque removal on secondary prevention of periodontitis and the complications of gingival and periodontal preventive measures. *J Clin Periodontol*. 2015 Jan 27. doi: 10.1111/jcpe.12367.
37. Matthews DC. Prevention and treatment of periodontal diseases in primary care. *Evid Based Dent*. 2014 Sep; 15(3):68-9.
38. Drisko CL. Periodontal debridement: still the treatment of choice. *J Evid Based Dent Pract*. 2014 Jun;14 Suppl:33-41.
39. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Parodontopathies : diagnostic et traitements. Mai 2002.
40. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostancy N, Marinoh V, Mackay IJ, Curtis MA, Croucher RE, Marcenes W. Prognostic fators in the treatment of generalized aggressive periodontitis : Clinical features and initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006; 33:663-670.
41. Quirynen M, Saxer UP, Saxer CM. Le concept thérapeuthique de la décontamination globale. *Titane*, Septembre 2008; vol.5 n°3:21-36.
42. Guerrero A., Griffiths G.S., Nibali L., Suvan J., Moles D.R., Laurell L., Tonetti M.S. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized

- placebo- controlled clinical trial. *J.Clin.Periodontol.* 2005; 32(10):1096-1107.
43. Serhan CN. A search for endogenous mechanisms of anti-inflammation uncovers novel chemical mediators: missing links to resolution. *Histochem Cell Biol.* 2004; 122:305–321.
44. Van Dyke ET, Marcelo OF. Natural resolution of inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3:279–312
45. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1505S–19S.
46. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82:345–67.
47. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunol* 2001;2:612–19.
48. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:401–16.
49. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators ar lead for resolution physiology. *Nature Jun* 2014; 92-101.
50. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid- derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000; 192:1197–204.
51. H. Hasturk, A. Kantarci et all. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast- mediated bone destruction in periodontitis. *The FASEB Journal*, Published online December 22, 2005.
52. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, Petasis NA, Serhan CN. Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 2005; 201:713–22.
53. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunol* 2001; 2:612–19.
54. Serhan CN. Mediator lipidomics. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005; 77:4–14.

55. Bannenberg G, Moussignac RL, Gronert K, Devchand PR, Schmidt BA, Guilford WJ, Bauman JG, Subramanyam B, Perez HD, Parkinson JF, Serhan CN. Lipoxins and novel 15-epi-lipoxin analogs display potent anti-inflammatory actions after oral administration. *Br J Pharmacol.* 2004; 143:43– 52.
56. Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(Suppl 1):S200–S215.
57. Flower, RJ. Cyclooxygenase inhibitors: an overview. In: Bailey, JM., editor. *Prostaglandins, Leukotrienes and Lipoxins: Biochemistry, Mechanism of Action, and Clinical Applications.* New York: Plenum. 1985; 583-91.
58. Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. Lipoxin A4 analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: A role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry* 2000; 39:4761–68.
59. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, Yang R, Colgan SP, Petasis NA. Anti- inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol* 2006; 176:1848–59.
60. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, Serhan CN, Bazan NG. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005; 115:2774–83.
61. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, Yang R, Colgan SP, Petasis NA. Anti- inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol* 2006; 176:1848–59.
62. Duffield JS, Hong S, Vaidya V, Lu Y, Fredman G, Serhan CN, Bonventre JV. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J Immunol* 2006; 177:5902–11.
63. Norling LV, Serhan CN. Profiling in resolving inflammatory exudates identifies novel anti- inflammatory and pro-resolving mediators and signals for termination. *J Intern Med.* 2010; 268:15–24.
64. Hasturk H. et al. Resolvin E1 (RvE1) Attenuates Atherosclerotic Plaque Formation in Diet and Inflammation-Induced Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 May; 35(5):1123-33.

65. Herrera BS. Et al. Impact of resolvin E1 on murine neutrophil phagocytosis in type 2 diabetes. *Infect Immun*. 2015 Feb; 83(2):792-801.
66. Kain V. et al. Resolvin D1 activates the inflammation resolving response at splenic and ventricular site following myocardial infarction leading to improved ventricular function. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Apr 11; 84:24-35.
67. Tian Y. et al. Resolvin D2 recovers neural injury by suppressing inflammatory mediators expression in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease rat model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 May 8; 460(3):799-805.
68. Cox Jr R. et al. Aspirin-Triggered Resolvin D1 Treatment Enhances Resolution of Hyperoxic Acute Lung Injury. *AmJ Respir Cell Mol Biol*. 2015 Feb 3.
69. Harrison JL et al. Resolvins AT-D1 and E1 differentially impact functional outcome, post-traumatic sleep, and microglial activation following diffuse brain injury in the mouse. *Brain Behav Immun*. 2015 Jan 10.
70. Kain V. et al. Inflammation revisited: inflammation versus resolution of inflammation following myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2014;109(6):444.
71. Arita, M., M. Yoshida, S. Hong, E. Tjonahen, J. N. Glickman, N. A. Petasis, R. S. Blumberg, and C. N. Serhan. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:7671-7676.
72. Hasturk H., A. Kantarci T. Ohira, M. Arita, N. Ebrahimi, N. Chiang, N. A. Petasis, B. D. Levy, C. N. Serhan, and T. E. Van Dyke. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J*. 2006; 20:401-403.
73. Arita, M., T. Ohira, Y. P. Sun, S. Elangovan, N. Chiang, and C. N. Serhan. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J Immunol*. 2007; 178:3912-3917.
74. Hasturk H., A. Kantarci, E. Goguet-Surmenian, A. Blackwood, C. Andry, C. N. Serhan and T. E. Van Dyke. Resolvin E1 Regulates Inflammation at the Cellular and Tissue Level and Restores Tissue Homeostasis In Vivo. *J Immunol* 2007; 179:7021-7029.
75. A.-M. Dupuy, N. Terrier, L. Sénécal, M. Morena, H. Leray, B. Canaud, et J.-P. Cristol. La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation ? *Néphrologie Vol.24 n°7* 2003; 337-341.

Figure 1 et 2 : https://etudes.univrennes1.fr/digitalAssets/38/38432_Poligne_systeme_immunitaire.pdf

Figure 3 : Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and AlliedHealth.

Figure 5, 6 : http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p76/INFLAMMATION_COURSvs2.pdf

Figure 8 : <http://www.ucl.ac.uk/eastman/research/departments/microbial-diseases>

Figure 9, 11 et 13 :
http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf

Figure 12 : theses.insa-lyon.fr/publication/2012ISAL0108/these.pdf

Figure 14,16,17,18: Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(Suppl 1):S200–S215.

Figure 15 : Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(Suppl 1):S200–S215.

Figure 19 : Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, Yang R, Colgan SP, Petasis NA. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol* 2006; 176:1848–59.

Figure 20, 21 : Hasturk H., A. Kantarci, E. Goguet-Surmenian, A. Blackwood, C. Andry, C. N. Serhan and T. E. Van Dyke. Resolvin E1 Regulates Inflammation at the Cellular and Tissue Level and Restores Tissue Homeostasis In Vivo. *J Immunol* 2007; 179:7021-7029.

Les paramètres requis sont manquants ou erronés.

Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur Michèle MULLER

Professeur Armelle MANIERE

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois

de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Jean-Baptiste LONJON

Intérêt de la résolution de l'inflammation dans le traitement des maladies parodontales

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, **2015**, n°**42571518**

Directeur de thèse : **Dr SURMENIAN**

Mots-clés : **Résolution**
Inflammation
Maladie parodontale
Traitements parodontaux

Résumé:

Les maladies parodontales sont aujourd'hui le plus grand fléau des maladies dentaires. En effet encore à l'heure actuelle leurs traitements ne se limitent qu'à un arrêt de la maladie mais les tissus lésés durant son cours ne reviennent jamais en place. La maladie parodontale est une maladie inflammatoire qui détruit les tissus de soutien de la dent. Cependant, au vu des millions de micro-inflammations qui se produisent dans le corps en permanence, l'organisme a la capacité de gérer les inflammations et de régénérer les tissus. Au cours de cette thèse nous allons étudier ces molécules de gestion de l'inflammation et de réparation tissulaire et voir leurs applications en laboratoire.