



**HAL**  
open science

## Prévention nutritionnelle des maladies parodontales : impact des polyphénols et des oméga 3

Marc Barghout

► **To cite this version:**

Marc Barghout. Prévention nutritionnelle des maladies parodontales : impact des polyphénols et des oméga 3. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01877287

**HAL Id: dumas-01877287**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01877287>**

Submitted on 19 Sep 2018

**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 de Bordeaux  
Collège des Sciences de la Santé  
UFR des Sciences Odontologiques

Année 2018

N° 44

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par Marc BARGHOUT

Né le 26/06/1985 à Beyrouth (LIBAN)

le 03/09/2018

**Prévention nutritionnelle des maladies parodontales :  
impact des polyphénols et des oméga 3**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Cécile BADET

Membres du Jury

Président	Mme V. DUPUIS	Professeur des Universités
Directeur	Mme C. BADET	Maître de Conférences des Universités
Rapporteur	Mme E. GAROT	Ancienne Assistante Hospitalo-Universitaire
Assesseur	M. C. BOU	Maître de Conférences des Universités
Assesseur	M. J. SAMOT	Maître de Conférences des Universités

# UNIVERSITE DE BORDEAUX

<i>Président</i>	M. TUNON DE LARA Manuel
<i>Directeur de Collège des Sciences de la Santé</i>	M. PELLEGRIN Jean-Luc

## COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE

### UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

<i>Directrice</i>	Mme BERTRAND Caroline	58-01
<i>Directrice Adjointe – Chargée de la Formation initiale</i>	Mme ORIEZ-PONS Dominique	58-01
<i>Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche</i>	M. FRICAIN Jean-Christophe	57-01
<i>Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales</i>	M. LASSERRE Jean-François	58-01

## ENSEIGNANTS DE L'UFR

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèses	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèses	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie orale	57-01

### MAITRES DE CONFERENCES DES

#### UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
Mme	Cécile	BADET	Biologie orale	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèses	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie orale	57-01
M.	Stéphane	CHAPENOIRE	Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux	58-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux	58-01
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Raphael	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèses	58-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèses	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèses	58-01
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie orale	57-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèses	58-01
Mme	Dominique	ORIEZ	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01

M.	Jean-François	PELI	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01

## **ASSISTANTS**

---

Mme	Audrey	AUSSEL	Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux	58-01
Mme	Mathilde	BOUDEAU	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01
Melle	Camille	BOULÉ-MONTPEZAT	Odontologie pédiatrique	56-01
Melle	Anaïs	CAVARÉ	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Hubert	CHAUVEAU	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01
M.	Mathieu	CONTREPOIS	Prothèses	58-01
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Pierre-Adrien	DECAUP	Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux	58-01
Mme	Sèverine	DESCAZEUX	Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux	58-01
M.	Cédric	FALLA	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie orale	57-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Agathe	GREMARE	Biologie orale	57-01
M.	Mickaël	HYVERNAUD	Prothèses	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01
M.	Adrien	LASTRADE	Prothèses	58-01
M.	Emmanuel	MASSON-REGNAULT	Chirurgie orale	57-01
Mme	Marie	MÉDIO	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Aude	MENARD	Prothèses	58-01
Mme	Meryem	MESFIOUI	Parodontologie	57-01
M.	Ali	NOUREDDINE	Prothèses	58-01
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Antoine	PEPELUT	Parodontologie	57-01
Mme	Charlotte	RAGUENEAU	Prothèses	58-01
Mme	Noélla	RAJONSON	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
M.	Thibaut	ROULLAND	Prothèses	58-01
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèses	58-01
Mme	Audrey	SAY LIANG FAT	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
Mme	Sophia	ZIANE	Dentisterie restauratrice, endodontie	58-01

# REMERCIEMENTS

## A notre présidente de thèse

Madame le Professeur Véronique DUPUIS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques

Sous-section Prothèse 58-02

*Vous nous faites le très grand honneur d'accepter de présider cette thèse. Nous avons bénéficié au cours de nos études de toute la compétence et de la rigueur de votre enseignement. C'est un immense honneur de pouvoir compter parmi vos élèves. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre profond respect.*

## A notre Directeur de thèse

Madame le Docteur Cécile BADET

Maître de Conférences des Université – Praticien Hospitalier

Sous-section Sciences biologiques 57 – 03

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de nous confier et de diriger ce travail. Vos conseils et votre disponibilité nous ont accompagné tout au long de cette thèse. Veuillez trouver à travers ces pages l'expression de notre reconnaissance et de nos remerciements pour votre bienveillance.*

## A notre Rapporteur de thèse

Madame le Docteur Elsa GAROT

Assistant Hospitalo-Universitaire – Praticien Hospitalier

Sous-section Odontologie Pédiatrique – 56-01

*Nous sommes honorés de votre présence dans ce jury de thèse et vous remercions pour les conseils et la disponibilité dont vous avez fait preuve. Veuillez trouver ici l'expression de nos plus sincères remerciements.*

## A notre Assesseur

Monsieur le Docteur Christophe BOU

Maître de Conférences des Université – Praticien Hospitalier

Sous-section Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale – 56-02

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer à ce jury de thèse. Nous avons la chance de bénéficier tout au long de nos études de votre pédagogie, de vos nombreux conseils et de votre gentillesse. Nous vous exprimons aujourd'hui toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance.*

## A notre Assesseur

Monsieur le Docteur Johan SAMOT

Maître de Conférences des Université – Praticien Hospitalier

Sous-section biologie orale – 57-01

*Pour avoir accepté de siéger dans ce jury, pour vos conseils au cours de ces années d'études, veuillez croire, Monsieur, en mes respectueux remerciements.*

## Table des matières

1. Introduction	10
2. Définition des maladies parodontales	11
3. Nutrition et parodontite	13
3.1. Les vitamines	14
3.2. Les oligo-éléments	15
4. Les acides gras omega-3 et les maladies parodontales	15
4.1. Définition des acides gras	15
4.2. Les sources d'acides gras	16
4.2.1. Sources alimentaires	16
4.2.2. Source endogène	18
4.3. Les fonctions biochimiques des acides gras polyinsaturés	21
4.4. Acides gras et expression génique	22
4.5. Acides gras et stress oxydant	22
4.6. Les éléments soutenant la prescription des oméga 3 dans le traitement des maladies parodontales.	23
4.6.1. Les oméga 3 anti-inflammatoires naturels	24
4.6.2. Les oméga 3 antibactériens naturels	35
4.6.3. Les Oméga 3 protègent-ils des maladies parodontales ?	40
5. Les polyphénols et la maladie parodontale	41
5.1. Classification des polyphénols	41
5.2. Sources alimentaires	43
5.3. Apports nutritionnels	43
5.4. Biodisponibilité des polyphénols	43
5.5. Effets des polyphénols sur la santé	44
5.6. Mode d'action des polyphénols : des antioxydants ou des molécules-signal ?	45
5.8. Les PP auraient-ils un effet sur les maladies parodontales ?	45
7. Conclusion	59

## Table des illustrations

Figure 1. Métabolisme du LNA en EPA puis DHA (21) .....	20
Figure 2. Voie de biosynthèse de Maresin 1 (92).....	34
Figure 3. Classification des principales classes de polyphénols trouvés dans l'alimentation. (125).....	42
Figure 4. Structures des polyphénols du thé vert (181).....	53

## Liste des sigles et des abréviations

14-HDHA	:	14-hydroxy-docosahexaénoïque
14S-HpDHA	:	14S-hydroperoxy-docosahexaénoïque
AA	:	acide arachidonique 20:4 n-6
A.A.	:	aggregatibacter actinomycetemcomitans
AFSSA	:	agence française de sécurité sanitaire des aliments
AHA	:	american heart association
AG	:	acide gras
AGS	:	acide gras saturés
AGI	:	acide gras insaturés
AGMI	:	acide gras monoinsaturé
AGPI	:	acide gras polyinsaturés
AL	:	acide linoléique C18:2 n-6
ArA	:	acide arachidique C20:0
ASA	:	aspirine
ATP	:	adénosinetriphosphate
BPR	:	black-pigmented Gram-negative anaerobic rods
CLSM	:	microscopie confocale à balayage laser
CRP	:	protéine C-réactive
DHA	:	acide docosahexaénoïque C22:6 n-3
DPA	:	acide clupanodonique (docosapentaenoic acid) C22:5 n-3
EGCG	:	épigallocatechine gallate
EPA	:	acide eicosapentaénoïque C20:5 n-3



F.N.	:	fuseum nucleatum
GLA	:	acide gamma linoléinique C18:3 n-6
hGF	:	fibroblastes de la gencive humaine
hPDL	:	cellules ligamentaires parodontales humaines
IL	:	interleukine
ICAM-1	:	molécule d'adhésion intercellulaire 1
LC-MS-MS-based LM-metabololipidomics	:	chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem à médiateur lipidique métabololipidomique
LTB4	:	leucotriène B4
LNA	:	acide alpha-linolénique C18:3 n-3
MaR1	:	maresin 1
Maresin	:	macrophage mediator in resolving inflammation
MBC	:	concentration minimale bactéricide
MDA	:	malondialdéhyde
MIC	:	concentration minimale inhibitrice
MMP	:	métalloprotéinase de la matrice
MTT	:	méthode rapide de numération des cellules vivantes
NAC	:	N-acetylcystéine
NAFLD	:	stéatose hépatique non alcoolique (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
PA	:	acide palmitique C16:0
PAC	:	proanthocyanidine
P.G.	:	porphyromonas gingivalis
PDLF	:	fibroblastes du ligament parodontal
PDH	:	pyruvate déshydrogénase
PGE2	:	prostaglandine E2

PL	:	phospholipides
PP	:	polyphénol
PPAR- $\gamma$	:	récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes gamma
ROS	:	espèces réactives oxygénées
RTPCR	:	reverse transcription-polymerase chain reaction
SDA	:	acide stéaridonique C18:4 n-3
SCD	:	stéaryl-CoA désaturase ou $\Delta 9$ désaturase
SEM	:	scanning electron microscopy (microscopie électronique à balayage)
SH	:	thiols
S.M.	:	streptococcus mutans
SPM	:	médiateurs lipidiques pro-résolutifs spécialisés
StA	:	acide stéarique C12:0
TEAC	:	Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
TG	:	tissus gras
TNF	:	facteur de nécrose tumorale
TIMP	:	inhibiteurs tissulaires des MMP
VCAM-1	:	molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1
VEGF	:	facteur de croissance de la vascularisation endothéliale

## 1. Introduction

Les parodontites sont des lésions du parodonte, caractérisées par une inflammation et ont une origine infectieuse. Le stress oxydatif et la cascade inflammatoire qui en résultent entraînent des douleurs alliées à la destruction du tissu gingival, de l'os alvéolaire, du ligament parodontal et couplé à une mobilité puis à une perte de l'organe dentaire. La parodontite, qui affecte 20 à 50 % des adultes, serait la maladie inflammatoire la plus fréquente dans le monde.

Nombreux sont les facteurs susceptibles d'influer sur la maladie parodontale. Outre la prise en charge parodontale étiologique locale qui s'impose afin de stopper les pertes d'attaches et retrouver la santé du parodonte, nous nous intéressons à l'aspect nutritionnel. Car une alimentation saine joue un rôle capital dans la santé des dents et participerait à la prévention de l'inflammation parodontale et à l'intégrité du tissu parodontal au long terme. Les études sur la prévention nutritionnelle des maladies parodontales sont nombreuses.

Les vitamines jouent un rôle important dans le métabolisme et la résistance à l'infection des tissus parodontaux.

La prévention des maladies parodontales passerait par l'amélioration du régime alimentaire, en corrigeant les carences nutritives dans les régions sous développées. En France, les carences nutritives sont exceptionnelles en ce qui concerne les vitamines.

Dans ce travail de thèse, nous présenterons rapidement les effets bénéfiques et les mécanismes d'action moléculaire de quelques nutriments, tels que les vitamines et les oligo-éléments, sur la prévention des maladies parodontales. Ensuite, nous nous intéresserons plus en détails aux rôles des oméga-3 et des polyphénols, dans la prévention des parodontites grâce à leurs actions anti-inflammatoire, antioxydante et antibactérienne. En effet, ces molécules ont été récemment explorées pour leurs effets bénéfiques sur la santé mais très peu étudiées dans le domaine parodontal.

## 2. Définition des maladies parodontales

Les maladies parodontales sont des maladies multifactorielles du fait de leurs nombreux facteurs modifiants et aggravants. Elles touchent les tissus de soutien des dents appelés parodonte : la gencive, l'os alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire et le cément.

### La pathogénie des parodontopathies

Les maladies parodontales ont pour cause principale certaines bactéries présentes dans le biofilm dentaire qui peuvent entraîner des dommages tissulaires directs ou indirects.

Ce biofilm se présente sous la forme d'un dépôt blanchâtre et mou, adhérent à la surface des dents et des muqueuses. Il est composé de bactéries intégrées dans une matrice qui contient principalement des exopolysaccharides, mais également des protéines, des lipides, ainsi que des composants inorganiques, tels que du calcium, du phosphore, du magnésium, du potassium et du sodium.

Au fil du temps, la flore bactérienne se modifie et évolue vers une prépondérance d'espèces anaérobies strictes. On distingue le biofilm sus-gingival, à majorité de bactéries gram + aérobies ou aéro-anaérobies (*Streptococcus spp*) du biofilm sous-gingival, où des bactéries gram – anaérobies prédominent (Ex. *Fusobacterium nucleatum*). S'il n'est pas éliminé, le biofilm dentaire peut se minéraliser et se transformer en tartre. *Fusobacterium nucleatum* joue un rôle de « pont physique » en favorisant la fixation d'autres pathogènes. A titre d'exemple, la formation de biofilm de *F. nucleatum* est stimulée par *Porphyromonas gingivalis* grâce à l'expression de molécules de signalisation, et *F. nucleatum* protège *P. gingivalis* contre les conditions aérobies, en générant un environnement capnophile.

L'absence de pratique d'hygiène bucco-dentaire se traduit par une accumulation de biofilm notamment à la jonction dent-gencive et dans les espaces inter-dentaires. Cette augmentation en volume de biofilm, ainsi que son évolution vers une prédominance de certaines espèces bactériennes anaérobies strictes (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*...) peuvent conduire aux maladies parodontales : une gingivite qui peut s'aggraver vers des parodontites.

Cependant, des facteurs secondaires peuvent également intervenir dans la pathogénie des parodontopathies. Ils sont locaux tels que le tartre, les obturations débordantes, la présence d'appareils orthodontiques qui provoquent la rétention mécanique et ainsi l'accumulation de

biofilm, ou généraux tels que les problèmes hormonaux ou métaboliques. Ces différents aspects des maladies parodontales seront détaillés ci-dessous.

### **Réponse de l'hôte à l'infection**

La réponse immunitaire à l'infection bactérienne, dans la maladie parodontale, exacerbe les effets délétères de l'agression bactérienne initiale et entraîne un degré élevé et prolongé de dommage tissulaire. Il existe une grande variabilité dans la réponse de l'hôte, en particulier en ce qui concerne la production et la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) à partir de leucocytes tels que les neutrophiles polymorphonucléaires (PMN).

En effet, les individus présentant un degré anormalement élevé d'activation, de production et de libération de ROS par les PMN présentent généralement une dégradation importante des tissus gingivaux, une perte osseuse alvéolaire et une destruction du ligament parodontal. Cette augmentation du stress oxydatif et des dommages tissulaires associés se traduit par une réduction de la capacité antioxydante dans la salive des personnes atteintes de parodontite sévère.

En outre, les métalloprotéinases matricielles (MMP) sécrétées par les fibroblastes et les monocytes (MMP-1) et neutrophiles (MMP-8) montrent une augmentation de la concentration de près de 10 fois chez les personnes atteintes de parodontite sévère par rapport aux témoins en bonne santé, ce qui entraîne une dégradation supplémentaire du tissu gingival.

Le contact avec le lipopolysaccharide bactérien entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL) -1b, l'IL-6, l'IL-8 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-a). Ces cytokines jouent un rôle majeur dans le recrutement des cellules immunitaires de l'hôte en agissant comme chimio-attractant et en stimulant l'expression des molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et des molécules d'adhésion vasculaire (VCAM-1) qui favorisent la margination et la diapédèse.

Ces mécanismes augmentent considérablement la population de PMN dans la zone infectée, ce qui entraîne une élévation des lésions tissulaires induites par les radicaux libres, ce

qui augmente encore plus la libération de cytokines pro-inflammatoires (phénomène d'auto-amplification).

Une élévation significative des protéines de la phase aiguë comme la protéine C-réactive est également observée au début, ce qui renforce le processus inflammatoire. (1)

### **3. Nutrition et parodontite**

Comme vu précédemment les conditions sous-jacentes aux pertes d'attaches sont :

- 1) La présence de bactéries virulentes
- 2) L'absence de bactéries protectrices
- 3) La défaillance du système immunitaire
- 4) Un environnement dento-gingival défavorable

Les fibroblastes gingivaux stimulés par des concentrations importantes de cytokines, telles que l'IL-1  $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et les LPS, produisent des collagénases et des prostaglandines PGE<sub>2</sub>, jouant ainsi un rôle fondamental dans la pathogénie des parodontites. Cette réaction inflammatoire exacerbée, entraîne une production conséquente de dérivés réactifs à l'oxygène (ROS), soumettant ainsi les tissus parodontaux à un stress oxydant (2).

Partant de là, en plus du traitement étiologique locale requis en vue de stopper les pertes d'attaches et de retrouver la santé du parodonte, il serait perspicace de se préoccuper des potentiels adjuvants d'ordre général, comme la perspective nutritionnelle.

Nous présenterons rapidement les effets bénéfiques et les mécanismes d'action moléculaire de quelques nutriments tels que les vitamines (C, E, B..) ou les oligo-éléments sur la prévention des maladies parodontales. Ensuite, nous nous intéresserons plus en détail aux rôles des oméga-3 et des polyphénols dans la prévention des parodontites grâce à leurs actions anti-inflammatoire, antioxydante et antibactérienne. En effet, ces molécules ont été récemment explorées pour leurs effets bénéfiques sur la santé mais très peu étudiées dans le domaine parodontal.

### 3.1. Les vitamines

**La vitamine C** (ou acide ascorbique) est présente principalement dans les fruits et légumes (les agrumes, les kiwis, etc...). La carence en vitamine C aggrave la maladie parodontale par des œdèmes, plus de saignements et des dégénérescences collagéniques (3) mais aussi des pertes d'attaches (4). Mais aussi elle augmente sa prévalence (5)

**La vitamine E**, présente dans les céréales et les huiles végétales, est pourvu de propriétés antioxydantes neutralisant les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ROS), limitant ainsi le vieillissement de l'organisme et renforçant le système immunitaire. Elle améliore la cicatrisation et compense les concentrations plus basses de super oxyde dismutase (6).

**Le Coenzyme Q10** (ou ubiquinone) assimilable à une vitamine, provient de la viande et du poisson malgré qu'il soit produit en partie par l'organisme. Il transforme l'énergie fournie par l'alimentation en énergie utilisable par la cellule. De surplus il est antioxydant, ainsi il agit positivement sur l'inflammation parodontale (7).

**La vitamine B9** (ou acide folique) présente dans les salades comme dans les champignons pourtant elle est sous forme de folate dans l'organisme. Elle stimule le système hématopoïétique en jouant un rôle important dans le renouvellement cellulaire.

Au niveau parodontal, la vitamine B9 joue un rôle de cofacteur dans le processus de cicatrisation. Les gains d'attache clinique sont supérieurs chez les patients supplémentés en acide folique (8).

Une association d'acide folique et de vitamine C a permis d'obtenir un effet thérapeutique positif sur le parodonte lors d'expérimentations animales chez le rat (9).

**La vitamine D** d'origine végétale D2 ou ergocalciférol, d'origine animale D3 ou cholécalférol ou synthétisée dans l'organisme humain via un dérivé du cholestérol sous l'action des rayonnements UVB de la lumière, permet la fixation du calcium sur l'os. Elle a une action immunomodulatrice avec des propriétés anti-inflammatoires du fait de l'inhibition de la production de certaines cytokines (interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-2 et TNF) et induit la production de polypeptides antimicrobiens trouvés dans les macrophages : les cathélicidines (10).

**Le calcium** essentiel pour la formation des os, dents, joue aussi un rôle essentiel en physiologie cellulaire. Un apport optimal en vitamine D et calcium diminue la résorption osseuse et assure une bonne minéralisation (11)

Miley et al. en 2009 ont étudié l'impact d'apports de calcium-vitamine D sur des terrains de parodontites chroniques sur une cinquantaine de sujets. Ils en concluent que cet apport pourrait constituer une voie supplémentaire de la gestion de la pathologie parodontale, ce que confirment les travaux de Garcia et al. en 2011 (12,13).

### **3.2. Les oligo-éléments**

**Le Magnésium** retrouvé dans les céréales et le chocolat, joue un rôle dans la communication cellulaire, la transmission de l'influx nerveux et la régulation du rythme cardiaque. Il entraîne une diminution de la profondeur de sondage et de la perte d'attache (14).

**Le Zinc** retrouvé dans la viande rouge, le poisson et les céréales complètes, rentre en jeu dans le processus inflammatoire et dans la cicatrisation. Des carences en magnésium, zinc, cuivre et fer constituent un facteur de risque sur la survenue de parodontopathies (15).

**Le Cuivre** impliqué dans des cascades enzymatiques, présent dans certains superoxyde-dismutases est capital dans la lutte contre les radicaux libres.

Zinc et cuivre jouent un rôle d'inhibiteur sur la coaggrégation de *Porphyromonas gingivalis* et donc sur sa pathogénicité (16), mais aussi sur *Prevotella intermedia* et *Prevotella nigrescens* (17).

**Le Fer** composant de l'hémoglobine, vital pour la respiration cellulaire, joue un rôle clé dans la différenciation cellulaire des cellules desmodontales (18).

**Le Manganèse** essentiel à la synthèse de Superoxyde dismutases, permet de lutter contre le stress oxydant, mais devient toxique lorsque sa consommation est trop importante.

## **4. Les acides gras omega-3 et les maladies parodontales**

### **4.1. Définition des acides gras**

Les acides gras (AG) sont les constituants caractéristiques des différentes classes de lipides. Ce sont des molécules hydrophobes constituées d'un acide carboxylique (-COOH) fixé sur une longue chaîne carbonée. La nomenclature des AG repose sur le nombre d'atomes de carbone et le nombre de doubles liaisons. Par convention, la notation biochimique est la



suivante : « C<sub>x</sub>:y n-z » où x représente le nombre d'atomes de carbone C, y représente le nombre de doubles liaisons dans la molécule et z la position de la double liaison la plus proche du groupement méthyle (n) terminal qui détermine la série de l'AG. La notation (n-z) est parfois remplacée par la notation « oméga » ( $\omega$  z). Il existe une nomenclature pour les chimistes qui indique la place de la double liaison par le symbole  $\Delta$  suivi du nombre de carbone, le carbone 1 étant celui porteur du carboxyle.

Les AG saturés avec une seule liaison carbone-carbone (C-C) dans leur structure chimique sont généralement solides à température ambiante, alors que les AG monoinsaturés ou polyinsaturés avec des doubles liaisons carbone-carbone (C = C) sont habituellement à l'état liquide à température ambiante.

Les acides gras de la famille oméga 3 (ou n-3) sont des acides gras polyinsaturés (AGPI) ils peuvent contenir entre 3 et 6 doubles liaisons carbone-carbone.

En fonction de la disposition des atomes d'hydrogène par rapport aux doubles liaisons, les AG insaturés peuvent être classés en configuration cis (atomes d'hydrogène du même côté) ou en configuration trans (atomes d'hydrogène du côté opposé).

## **4.2. Les sources d'acides gras**

L'origine des AG peut être exogène via l'alimentation (sous forme de lipides complexes comme les Triglycérides), mais aussi endogène (lipolyse au niveau du tissu adipeux ou lipogénèse par le foie).

### **4.2.1. Sources alimentaires**

Concernant l'acide  $\alpha$ -linoléique (C18:3 n-3 LNA), il ne peut pas être synthétisé par l'Homme ou l'animal et doit être apporté par l'alimentation pour satisfaire les besoins de l'organisme. D'où le terme d'acides gras « essentiels » pour ce précurseur des oméga 3. Dans notre alimentation courante, on le trouve dans les huiles végétales, principalement dans les huiles de colza (11%) et de soja (6,8%).

La teneur de ce dernier dans les graisses animales est relativement faible (moins de 1%). Les AGPI à longue chaîne n-3, se trouvent principalement dans les poissons et animaux marins (le saumon, le thon, la sardine, le hareng, la morue). Ils apportent essentiellement de l'EPA (C20:5 n-3) et du DHA (C22:6 n-3) dont les teneurs peuvent atteindre 9%. La filière

bleu-blanc-cœur utilise des fourrages (herbe, foin...) et des graines (lin, lupin, féverole, colza...) sélectionnées pour leur richesse en Oméga 3 pour la production de tous ses produits bovins, porcins, volailles et dérivés ... D'autres filières similaires existent.

### **Les apports nutritionnels conseillés (ANC) :**

Jusqu'à présent, les ANC (publiés en 2010 par l'AFSSA) proposent l'intervalle de 35 à 40 % d'énergie d'origine lipidique. L'apport en AGPI, connus comme indispensables aux fonctions de l'organisme, a été largement étudié chez l'adulte. Les effets bénéfiques des AGPI n-3 sur la santé ont fait l'objet de très nombreuses publications scientifiques. Apportés à des doses modérées, les AGPI de la série (n-3) ont un rôle préventif dans certaines pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète et le cancer (19).

Il semblerait que ce soit plus le rapport n-6/n-3 que la quantité d'AGPI n-3 à apporter qui soit important. Le rapport le plus adapté en termes de bénéfices-risques devrait tendre vers 5:1 ce qui est loin d'être le cas dans la population française, puisqu'il est de l'ordre de 12 à 15, voire 20.

La conversion, au sein de la famille n-3, du précurseur LNA en dérivés (EPA et DHA) chez l'homme, est très faible (20). Pour cela l'apport alimentaire en LNA n'a pas un effet bénéfique aussi important.

Ainsi, il vaut mieux privilégier les huiles de poisson pour favoriser un apport minimal en DHA (soit 0,113% de l'énergie), à l'inverse des sources végétales de n-3 qui apportent principalement les précurseurs.

L'AFSSA recommande depuis 2010 des ANC de 250 mg d'EPA et de 500 mg d'EPA+DHA par jour pour un adulte consommant 2000 kcal.

Les structures chimiques de l'EPA et du DHA sont très similaires et sont en concurrence pour l'absorption et le traitement des ressources. Au cours de la digestion, les molécules de triglycérides de l'huile de poisson standard sont décomposées en mono glycérol et en deux acides gras libres, suffisamment petits pour être absorbés dans les cellules de la muqueuse intestinale. Le plus souvent, le DHA est l'acide gras qui reste attaché au glycérol, ce qui signifie que le DHA passe dans l'intestin, tandis que les acides gras libres restants (dont l'EPA) doivent se rattacher à une molécule de glycérol ou risque d'être oxydé et utilisé comme carburant.

L'implication de ceci est que les niveaux de DHA dans nos cellules sont souvent concentrés aux dépens de l'EPA.

De ce fait consommer du poisson gras (rapport EPA : DHA de 1,5 : 1) est tout à fait adéquat pour une personne en bonne santé.

#### **4.2.2. Source endogène**

La biosynthèse des acides gras lorsque les aliments sont trop riches (en glucides, lipides et protéines) et que l'apport en énergie excède les besoins de l'organisme, la biosynthèse des acides gras, plus exactement la lipogénèse, est activée et permet la mise en réserve de l'énergie sous l'effet de l'insuline.

#### **Voie de la lipogénèse :**

La lipogénèse est entièrement cytosolique, elle se produit dans le tissu adipeux et principalement dans le foie.

Le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA. Ses principales origines sont : la dégradation des glucides en pyruvate (cytosolique) suivie de sa transformation en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase (PDH) (mitochondriale) et la dégradation oxydative des acides aminés céto-gènes (Leu, Ile, Lys, Trp). La  $\beta$ -oxydation des acides gras (mitochondriale) constitue une source minoritaire d'acétyl-CoA. Quelle que soit son origine, l'acétyl-CoA est formé dans la mitochondrie et devra être transporté de la matrice mitochondriale dans le cytosol. Etant imperméable à l'acétyl CoA, ce dernier peut sortir sous forme de citrate, après combinaison avec l'oxaloacétate. La citrate lyase cytosolique reconstitue l'acétyl CoA extra-mitochondrial. La lipogénèse se fait par condensation d'unités de 2 carbones et est couplée à l'hydrolyse de l'ATP ce qui rend la réaction irréversible. Ce processus se fait en 2 étapes : carboxylation ATP-dépendante de l'acétyl-CoA, puis décarboxylation exergonique du groupe malonyl. Après 7 tours, l'acide palmitique est libéré et activé en palmitoyl-CoA par une acyl-CoA synthétase.

Le corps humain peut métaboliser l'acide alpha-linolénique (C18:3 n-3 LNA) à partir d'un régime nutritif en utilisant une série d'enzymes telles que les désaturases et les élongases. Les AG sont d'abord synthétisés sous forme saturée, ensuite des enzymes spécifiques les désaturent en insérant une double liaison dans la chaîne carbonée aux positions 5, 6 et 9, et la

chaîne peut s'allonger en ajoutant deux atomes de carbone grâce aux enzymes élongases (21). C'est à travers ces réactions enzymatiques métaboliques que l'EPA et le DHA sont produits.

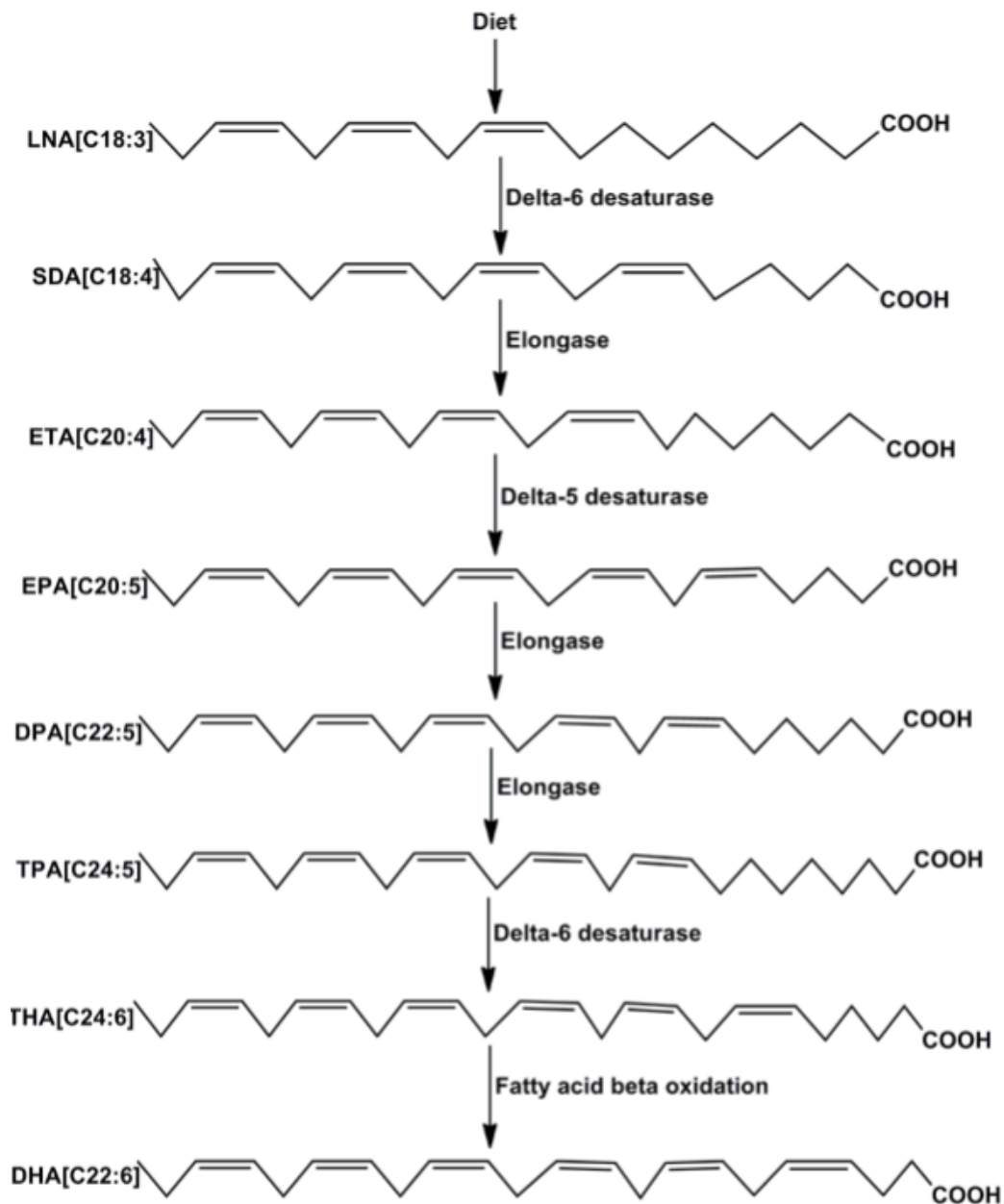
### **Les élongases et désaturases :**

La formation d'AG plus longs se fait par des élongases soit au niveau du réticulum endoplasmique soit dans la mitochondrie. Jusqu'à présent, sept élongases ont été identifiées chez les mammifères (Elovl 1-7), chacune étant spécifique d'un groupe d'acides gras à longueur de chaîne déterminée (22).

La formation des doubles liaisons « cis » se fait essentiellement dans le réticulum endoplasmique, elle met en jeu des désaturases membranaires régiospécifiques et stéréosélectives. L'acyl-CoA n'est pas le seul substrat pour l'étape de désaturation, une étude chez le rat a montré la désaturation directe de l'eicosatrienoyl-PC en arachidonoyl-PC au niveau du foie (23).

**La  $\Delta 9$  désaturase :** La synthèse des AGMI est réalisée par la  $\Delta 9$  désaturase (également nommée Stéaryl-CoA désaturase ou SCD). La SCD introduit une double liaison sur l'acide palmitique et sur l'acide stéarique conduisant respectivement à l'acide palmitoléique (C16:1 n-7) et à l'acide oléique (C18:1 n-9).

**Les  $\Delta 6$  désaturases et  $\Delta 5$  désaturases :** Chez les mammifères, les  $\Delta 6$  désaturases et  $\Delta 5$  désaturases sont nécessaires pour la synthèse des acides gras poly-insaturés qui sont principalement estérifiés dans les phospholipides (PL) membranaires et contribuent à maintenir la fluidité membranaire.



**Figure 1. Métabolisme du LNA en EPA puis DHA (21)**

Les deux familles d'AGPI n-6 et n-3 sont les voies essentielles et dérivent respectivement des acides linoléique et  $\alpha$ -linoléique. Il n'y a pas de transformation métabolique ni de substitution fonctionnelle possible de l'une à l'autre.

Les étapes de désaturation, catalysées par la  $\Delta 6$  désaturases ou la  $\Delta 5$  désaturases sont les plus limitantes : étant communes aux deux familles d'acides gras poly-insaturés n-6 et n-3,

il y a une compétition entre ces deux familles pour l'obtention et la disponibilité des acides gras poly-insaturés dérivés.

Les niveaux de DHA sont auto-régulés en inhibant l'activité de l'enzyme delta-6 désaturase, l'enzyme qui supporte la conversion irréversible de l'EPA en DHA. Il est donc possible d'avoir trop de DHA préformé, si notre apport en suppléments dépasse les besoins du corps.

#### **Pourquoi un excès de DHA est-il préjudiciable et un excès d'EPA est-il utile ?**

Si une membrane cellulaire est trop saturée avec le DHA, elle peut devenir trop fluide, ce qui peut avoir un effet négatif sur la fonction cellulaire. L'EPA, d'autre part, est constamment utilisé et toujours en demande.

### **4.3. Les fonctions biochimiques des acides gras polyinsaturés**

Des études chez l'animal ont montré que les AG essentiels, l'acide linoléique (oméga 6) et l'acide  $\alpha$ -linoléique (oméga-3), pourraient être stockés dans les TG adipocytaires, réservoir d'AG estérifiés. Cependant, ces AG s'incorporent en très faible quantité dans les lipides des tissus car ils sont convertis en dérivés n-6 et n-3 respectivement. Ces derniers sont des constituants universels des phospholipides membranaires, conférant aux membranes fluidité, flexibilité et perméabilité sélective afin de répondre aux exigences environnementales et survivre.

Le DHA est l'acide gras oméga-3 le plus abondant dans les membranes cellulaires, présent dans tous les organes et le plus abondant dans le cerveau et la rétine, jouant un rôle structurel important. (24).

L'EPA est présent structurellement seulement en quantités infimes, toujours utilisé et sous demande constante pour être remplacé. C'est pour cette raison qu'il est dominant dans de nombreux domaines de la santé et en particulier dans les conditions inflammatoires.

Les AGPI ont également un rôle dans la signalisation cellulaire. Certains de ces acides gras l'acide arachidonique (AA, C20:4 n-6) pour la famille n-6 et l'EPA (C20:5 n-3) pour la famille n-3) sont aussi (via les cyclooxygénases et lipoxygénases) les précurseurs de médiateurs lipidiques oxygénés bioactifs et hautement spécifiques (eicosanoïdes : prostaglandines,

thromboxanes...) modulant de très nombreuses fonctions cellulaires, pouvant produire selon la famille considérée (n-3 ou n-6), des effets tantôt complémentaires et tantôt opposés.

L'AA serait un activateur de l'inflammation. A l'inverse, l'EPA et le DHA possèderaient des propriétés anti-inflammatoires (25 ; 26).

Enfin, comme tous les acides gras, les acides gras polyinsaturés sont des combustibles énergétiques et de ce point de vue, de bons substrats de la  $\beta$ -oxydation (Jones PJ et Schoeller DA, 1988). L'oxydation des AGPI peut donc se révéler une forte concurrente pour leurs activités spécifiques présentées ci-dessus.

#### **4.4. Acides gras et expression génique**

Les acides gras régulent l'expression génique. Ils peuvent être inhibiteurs ou activateurs transcriptionnels en régulant directement ou indirectement certains récepteurs au niveau nucléaire (SREBP, PPAR, LXR, etc...).

Les gènes concernés sont en particulier ceux du métabolisme lipidique et glucidique, essentiellement au niveau hépatique. Ces actions régulant la lipogenèse et la  $\beta$ -oxydation expliquent les propriétés hypolipémiantes des AGPI, précisément les n-3, qui seraient également impliqués dans la prévention du syndrome métabolique et de l'obésité.

#### **4.5. Acides gras et stress oxydant**

Du fait de la présence d'un groupement méthylène entre deux insaturations, les acides gras insaturés, particulièrement les AGPI abondants au niveau membranaire, sont les premiers touchés par les radicaux libres produits par le stress oxydant. La susceptibilité à l'oxydation augmente exponentiellement avec le nombre de doubles liaisons par molécule d'acide gras (27).

Ainsi des AGPI participeront à des réactions radicalaires en chaîne générant des hydroperoxydes et des endoperoxydes qui, en se fragmentant, produisent des intermédiaires hyper réactifs (comme le malondialdéhyde MDA et le 4-hydroxy-trans-2-nonéanal HNE ...).

La peroxydation des AG au niveau membranaire a pour conséquence une désorganisation des membranes plasmiques ou des organites (mitochondries par exemple) et donc un dysfonctionnement de la cellule toute entière. Cependant, dans le foie ou le cœur de rat, il a été montré qu'une supplémentation quotidienne en AG oméga-3 ou en huiles de poissons augmentait de façon significative les concentrations et les activités en superoxyde

dismutase, en catalase et en glutathion dismutase, enzymes largement impliquées dans la lutte contre les radicaux libres (28,29)

De nombreux auteurs se sont intéressés aux effets antioxydants des AGPI (30,31,32).

Di Nunzio et al. (2011) montrent qu'une partie de la famille des AGPI entraînent la génération d'effets pro-oxydants alors que d'autres entraînent des effets antioxydants. Par conséquent, il n'est pas possible d'étiqueter tous les AGPI en tant qu'agents pro-oxydants, il faut les considérer comme des agents individuels, ce qui peut aider à séparer le pro-oxydant des agents antioxydants (33).

#### **4.6. Les éléments soutenant la prescription des oméga 3 dans le traitement des maladies parodontales.**

Les études sur la sécurité clinique ont révélé que les AGPI n-3 sont sans danger pour la consommation humaine (34,35).

Sachant que la maladie parodontale pourrait être la maladie inflammatoire la plus fréquente au monde, une réduction des coûts des thérapies actuelles, de l'utilisation des antibiotiques et de la morbidité associée à la parodontite semble indispensable.

L'effet anti-inflammatoire des AGPI n-3 leur confère une action protectrice contre les maladies cardiovasculaires, la stéatose hépatique, le diabète de type 2, ainsi qu'un rôle important pour le cerveau, les yeux et la croissance humaine générale : du développement embryonnaire à travers la petite enfance jusqu'à l'enfance (30,36-40).

Les niveaux croissants de résistance bactérienne aux antibiotiques peuvent être minimisés car les AGPI n-3 auraient un pouvoir antibactérien à large spectre sans induire une résistance bactérienne significative (38,41).

Leurs propriétés antibactériennes ont été démontrées notamment pour le *Staphylococcus aureus*, l'*Helicobacter pylori*, le *Candida albicans*, le *Bacillus subtilis*, la *Listeria monocytogenes* et *Pseudomonas aeruginosa* (42-45).

Les AGPI n-3 semblent être efficace dans les pathologies comparables aux maladies parodontales, ils empêchent la résorption de l'os alvéolaire et stimulent la formation de nouveaux os chez le rat ayant la polyarthrite rhumatoïde (46), un régime quotidien d'oméga-3



est prometteur en tant que traitement pour le traitement et la prise en charge des patients atteints de stomatite aphteuse récidivante. (47,48).

#### **4.6.1. Les oméga 3 anti-inflammatoires naturels**

Les oméga 3 sont transformés dans l'organisme en prostaglandines et leucotriènes, des composés dont l'action anti-inflammatoire est bien démontrée, et largement exploitée par les cardiologues en prévention secondaire de la maladie coronarienne et de la mort subite. Siscovick DS et al. publient un avis scientifique le 13 Mars 2017 au nom de l'American Heart Association (AHA), recommandant un traitement à base de suppléments d'EPA et de DHA pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque prédominante ou de cardiopathie coronarienne prévalente, telle qu'un infarctus du myocarde récent (49). Cette recommandation constitue une mise à jour positive d'une recommandation scientifique antérieure de l'AHA datant de 2002 (50).

L'EPA et le DHA se lient à un récepteur (GPR120), ce qui inhibe l'expression de certains signaux inflammatoires (51).

La réponse en phase aiguë à des blessures ou à des infections est déclenchée par l'activation de macrophages locaux et d'autres cellules conduisant à la libération de médiateurs comme le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-a), les métalloprotéinases de la matrice (MMPs) l'interleukine-1 bêta (IL-1b) et l'IL-6. À leur tour, ceux-ci provoquent des changements systémiques, y compris la libération hépatique d'une gamme de protéines plasmatiques comme la protéine C-réactive (CRP). Il a été rapporté que CRP, IL-1, IL-6 et TNF-a sont associés à diverses infections bactériennes, y compris la parodontite, car les patients atteints de parodontite peuvent avoir des taux circulants élevés de ces marqueurs inflammatoires. Les inhibiteurs tissulaires des MMP (TIMP) sont des régulateurs endogènes majeurs des MMP. Un déséquilibre entre les MMP et les TIMP entraîne et reflète la destruction du tissu parodontal.

Étant donné le potentiel anti-inflammatoire accordé au rapport Omega-3/ Omega-6, de nombreuses études se sont penchées à leur impact sur les patients atteints de parodontites.

Les rats nourris avec un régime riche en AGPI n-3 ont une teneur réduite en AA, prostaglandine E2 et du leucotriène C4 dans leur tissu gingival (52).

Campan et al. publient en 1997 dans le Journal of Clinical Periodontology, une étude pilote randomisée en double aveugle, qui explore l'effet de la supplémentation d'1,8g par jour

d'EPA, de DHA et de DPA (C22:5 n-3), sur la gingivite induite par la présence de plaque dentaire. En 8 jours, ils constatent une intégration des omégas 3, avec une différence significative pour l'EPA, dans les membranes des cellules gingivales corrélé à une diminution de l'indice gingival, et une diminution non significative de l'AA et de ses métabolites pro-inflammatoires la leucotriène B4 (LTB4) et la prostaglandine E2 (PGE2) (53).

L'application topique en rinçage d'AGPI n-3 et n-6 quant à elle ne permet pas d'inhiber le développement de la gingivite induite par la plaque dentaire sans brossage des dents. (54)

Rosenstein et Al. réalisent en 2003 une étude pilote, pour étudier les propriétés anti-inflammatoires de la supplémentation en AGPI n-3 (EPA) et en AGPI n-6 (GLA), sur 30 patients adultes atteints de parodontite. Après 12 semaines de traitement une amélioration de l'inflammation gingivale et de la profondeur de sondage a été observée chez les sujets traités au GLA. La supplémentation en AGPI n-6 semblait offrir des résultats plus impressionnants que la supplémentation en AGPI n-3 ou la combinaison de doses plus faibles des deux suppléments. Aucun changement n'a été observé dans les concentrations de  $\beta$ -glucuronidase dans le fluide gingival (55).

Requirand et al. en 2003 réalisent une étude épidémiologique évaluant le taux d'AGPI dans le sérum et l'altération du taux d'acide arachidonique chez les patients souffrant de maladie parodontale avec destruction osseuse. Nous savons que parmi les nombreux facteurs du remodelage osseux, l'action locale de la PGE2 est principale (56). Watkins B en 1997 (57) a suggéré que la destruction osseuse dans la maladie parodontale et dans l'ostéoporose peut être traitée en réduisant le taux d'acide arachidonique dans les phospholipides, ce qui diminuerait la production de prostaglandines. Sur les 105 patients ayant participé à l'étude, 78 souffraient de pertes osseuses parodontales, les 27 restant constitué le groupe témoin. Les acides gras ont été mesurés dans le sérum par chromatographie en phase gazeuse. Les résultats ont montré que le niveau des AGPI n-6 étaient plus élevés chez les patients présentant une perte osseuse que dans le groupe témoin, les AGPI n-3 étaient plus élevés chez les patients sains mais surtout les ratios AGPI n-6/AGPI n-3, AA/EPA et AA/DHA étaient plus élevés chez les malades. De même les niveaux de LNA et de GLA n'ont pas changé. Ce qui semble justifier une augmentation du régime alimentaire en EPA et en DHA (56).

Vardar et al. (2004) ont étudié l'impact des AGPI n-3 sur l'animal et ont rempli un examen clinique parodontal. Il en ressort que ces derniers diminuent les concentrations gingivales de la PGE2, de la PGF2 alpha, du facteur d'activation plaquettaire PAF (rôle dans l'inflammation) et du Leucotriène B4 (LTB4) dans une parodontite expérimentale chez le rat (58).

En 2005, Vardar et al. combinent les AGPI n-3 avec l'inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2) : le célécoxib. Ils trouvent que combinés ils ont un effet synergique et fournissent des réductions significatives des niveaux des PGE2, PGF2alpha, LTB4 et PAF présents dans les tissus gingivaux des rats ayant subies une parodontite expérimentale (59).

En 2006, Vardar et al. étudient l'effet de la supplémentation alimentaire en acides gras oméga-3 sur l'interleukine-1b (IL-1b), l'ostéocalcine (OC) et la protéine C-réactive (CRP) chez les rats. L'administration d'acides gras oméga-3 ne semble pas influencer les taux circulants de CRP. L'augmentation significative du taux sérique d'OC observée dans les deux régimes d'acides gras oméga-3 est curieuse et pourrait avoir un effet sur le renouvellement osseux, tout comme l'augmentation significative de l'IL-1b sérique, qui pourrait contrecarrer toute induction ostéoblastique par OC en favorisant l'activité ostéoclastique. L'absence de bénéfice thérapeutique des acides gras oméga-3 dans cette étude, malgré les effets sur l'OC et l'IL-1b, est difficile à expliquer et d'autres études sont nécessaires pour évaluer plus complètement le rôle potentiel de cet acide gras dans le traitement parodontal (60).

En 2008 Vardar et al. concluent que l'inhibiteur sélectif de la COX-2 / célécoxib, l'acide gras oméga-3 prophylactique et la combinaison de ces deux agents peuvent inhiber l'expression de la MMP-8 des tissus gingivaux pathologiquement excessive. De plus, l'administration d'acide gras oméga-3 thérapeutique seul entraîne une augmentation significative de l'expression de TIMP-1 gingivale, mais elle n'a pas d'effet inhibiteur sur l'expression de MMP-8, -13 et -14 dans la parodontite expérimentale. Les médicaments d'appoint étudiés peuvent réduire avantageusement le rapport MMP-8 / TIMP-1. Ces résultats expérimentaux dans un modèle de parodontite chez le rat doivent être vérifiés dans des études cliniques sur l'homme (61).

Hamazaki et al. ont réalisé en 2006 une étude épidémiologique transversale portée sur 351 citoyen japonais. Ils ont compté leur nombre de dents restantes. Par la suite, et après lavage des globules rouges, ils ont analysé par chromatographie en phase gazeuse, la composition en

EPA, DHA et DPA, de la fraction phospholipidique totale de ces derniers. Après l'ajustement de 9 facteurs de confusion possibles : l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, le mode de vie, les maladies (hyperlipidémie, diabète sucré et hypertension), le travail hospitalier ou ailleurs et le rang au travail. Ils ont trouvé que pour l'augmentation d'1% des concentrations d'EPA il y a 0,89 dent supplémentaire sur l'arcade (62).

Kesavalu et al. (2006), mais aussi Bendyk et al. (2009) se sont concentrés sur les pertes osseuses et oméga-3 chez l'animal et il en ressort que la parodontite est inversement liée aux concentrations tissulaires en Omega-3 (63,64).

Kesavalu et al. (2007) validèrent l'hypothèse selon laquelle une supplémentation avec de l'AGPI n-3 (l'huile de poisson) aurait des effets anti-inflammatoires dans les tissus gingivaux de rats infectés par *P. gingivalis*, agissant ainsi favorablement sur la maladie parodontale. L'ARN a été isolé et analysé trouvant une diminution de l'expression des gènes des médiateurs pro-inflammatoire (IL-1  $\beta$  et TNF- $\alpha$ ) et une augmentation de l'immunité adaptative par l'augmentation de l'expression de l'ARN messager de l'interféron de type II (IFN- $\gamma$ ), une augmentation de l'enzyme antioxydante (CAT) ainsi qu'une augmentation de la superoxyde dismutase SOD essentielle au mécanisme d'élimination des radicaux libres (65).

Des études sur des modèles animaux de parodontite ont démontrés que les AGPI n-3 seraient des substrats pour les neutrophiles impliquées dans la production de résolvines et protectines, qui apparaissent au centre de la résolution de l'inflammation. D'autres études animales ont suggéré que les n-3 pourraient avoir un effet protecteur sur la parodontite en diminuant les réponses inflammatoires de l'hôte à des pathogènes microbiens communs, tels que *Porphyromonas gingivalis*. Cette diminution de la réaction inflammatoire pourrait prévenir la dégradation des tissus, ce qui rend les microbes incapables de maintenir (ou puiser) leur source d'énergie de dérivés protéiques (66,67).

En 2010, une étude longitudinale sur 55 Japonais de 74 ans, évalue la relation entre les AGPI n-3 alimentaires avec la maladie parodontale. Elle conclue qu'une faible consommation de DHA alimentaire était significativement associée à la progression de la maladie parodontale chez les personnes âgées. (68)

Naqvi AZ et al. (2010), réalisent une étude transversale représentative sur un échantillon de 9182 américains. Ils utilisent la régression logistique multivariée pour estimer les associations entre la maladie parodontale et les apports AGPI n-3. Il en est ressorti que les plus gros consommateurs d'oméga 3, en particulier de DHA et d'EPA présents dans les poissons gras, sont ceux qui souffrent le moins de parodontite. Cette étude particulièrement bien menée, avec l'expertise de dentistes et un questionnaire diététique validé et très précis, constitue un niveau de preuve intéressant.

Dans cette étude, 9 182 adultes âgés de 20 ans et plus ont participé à l'Enquête nationale sur l'examen de santé et de nutrition entre 1999 et 2004. La parodontite a été évaluée par un examen dentaire et a été définie comme > 4 mm de profondeur de poche et > 3 mm perte d'attache dans une dent quelconque. La prise alimentaire des AGPI n-3 a été suivie par un rappel toutes les 24 heures.

Le diagnostic de la parodontite a été validé par l'examen des taux sanguins de la protéine C-réactive (CRP) en fonction du degré du statut de la parodontite, sachant que des taux élevés de CRP seraient associés à la parodontite. (Paraskevas et al., 2008).

Des tests de corrélation et de régression multivariée ont été utilisés afin d'estimer les associations entre la parodontite et les apports alimentaires en acide docosahexaénoïque (DHA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide alpha-linolénique (LNA).

Le DHA et l'EPA ont été associés à une diminution du logCRP dans les tests de tendance linéaire. Aucune association entre LNA et les niveaux de CRP n'a été mise en évidence dans ces modèles initiaux.

Les résultats des analyses statistiques de cet échantillon représentatif à l'échelle des Etats-Unis ont démontré que les apports alimentaires élevés de DHA et de l'EPA, à un moindre degré, ont été associés à une faible prévalence de la parodontite. Des études interventionnelles sont nécessaires pour confirmer les effets protecteurs potentiels d'acides gras n-3 sur la parodontite.

Les effets anti-inflammatoires les plus significatifs sont démontrés avec les acides gras de ces familles à degré d'insaturation élevé. En outre, dans cette étude, le DHA et l'EPA sont associés à des taux faibles en CRP sanguins.

En résumé, cette étude a démontré que l'apport en n-3, en particulier le DHA et l'EPA, est inversement corrélé à la parodontite dans la population américaine(69).

En 2014, Deore et al. publient leur étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, dans laquelle soixante indiens, par ailleurs en bonne santé, atteints de parodontite chronique modérée et sévère, ont été inclus. Le groupe témoin a été traité par détartrage et surfaçage radiculaire et a reçu un placebo alors que le groupe de traitement a été traité avec détartrage et surfaçage radiculaire couplé à une supplémentation alimentaire AGPI n-3 (un comprimé de 300 mg par jour pendant 12 semaines). Les paramètres cliniques parodontaux et les taux sériques de protéine C-réactive (CRP) ont été évalués chez tous les patients au départ puis à 6 semaines enfin à 12 semaines après détartrage et surfaçage radiculaire.

Une réduction significative de l'indice gingival, de l'indice de saignement du sulcus, de la profondeur de la poche et du niveau d'attachement clinique a été observée comparée aux témoins à 12 semaines. Ces résultats suggèrent qu'une supplémentation alimentaire en AG  $\omega$ -3 peut présenter des avantages potentiels en tant qu'agent modulateur de l'hôte dans la prévention et la stabilisation de la parodontite chronique (70).

Dans cette étude, l'impact de la supplémentation alimentaire en AGPI n-3 sur les résultats de la thérapie parodontale était dans la même fourchette que celle de la thérapie antibiotique complémentaire dans des expériences similaires (71). Cependant, la diminution des taux sériques de CRP était similaire au groupe témoin. Cela concorde avec d'autres études portant sur les effets des AGPI n-3 sur l'inflammation d'autres organes qui n'ont pas trouvé de diminution supérieure des taux de CRP. (72-74)

Les acides gras de la famille n-3 et n-6 auraient des effets anti-inflammatoires via la production de facteurs de transcription nucléaires, des enzymes et des cytokines dans les cellules humaines. Par exemple, Marion-Letellier et al. (2008, 2015) ont trouvé que le DHA, EPA, GLA et LNA augmentaient les niveaux du facteur de transcription PPAR- $\gamma$  (récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes gamma) et réduisent la production des cytokines pro-inflammatoires interleukine-8 et interleukine-6. Les PPAR $\gamma$  ont des fonctions pléiotropes : la régulation du métabolisme du glucose et des lipides, des propriétés anti-inflammatoires, l'inhibition du stress oxydatif et l'amélioration de la fonction endothéliale (75,76).

En 2014, Martinez et al. réalisent deux études pilotes pour étudier l'impact du traitement parodontal non chirurgical associé à une supplémentation alimentaire de 4 mois puis d'un an d'AGPI n-3 sur les taux sériques de EPA, DHA, DPA et AA (77).

Quinze adultes atteints de parodontite chronique généralisée ont été traités par détartrage et surfaçage radiculaire. Le groupe test était composé de sept patients supplémentés par 540 mg d'EPA et 360 mg de DHA par jour pendant 12 mois. Le groupe témoin était composé de huit patients qui ont pris un placebo pendant 12 mois. L'examen parodontal et les taux sériques ont été réalisés au départ, à 4 mois et à 12 mois après le traitement. Les niveaux sériques d'AGPI sont augmentés par la maladie parodontale. (78). Le traitement parodontal non chirurgical a réduit significativement les taux sériques de tous les AGPI analysés, à l'exception de ceux présentés dans la supplémentation. Après un an de traitement et supplémentation, on voit une augmentation du taux d'EPA et diminution du taux d'AA / EPA. Cependant, aucun effet sur les résultats cliniques de la thérapie parodontale n'a été observé (77).

Dans des modèles expérimentaux, des composés topiques dérivés des AGPI n-3 appelés résolvines et résolvines aspirine-déclenchée protègent contre la dégradation des os et des tissus de la parodontite (79,80). Les résolvines aspirine-déclenchée à partir du DHA (résolvines de la série D) ont une efficacité accrue. (81). L'ASA utilisée seule ne semble pas affecter significativement la parodontite. (82).

L'étude de El-Sharkawy en 2010, porte sur 80 patients atteint de maladie parodontale chronique qui ont reçu pendant 6 mois 81mg d'aspirine et 900 mg d'un mélange d'EPA et de DHA, presque le double de l'apport nutritionnel conseillé (500 mg quotidiennement) en complément au traitement classique (détartrage et surfaçage). Elle montre un gain d'attache et une diminution de la profondeur de sondage significative par rapport au traitement classique seul. Cependant il s'agit d'un nombre très faible de patient pour pouvoir affirmer et prescrire des oméga 3 pour le traitement des maladies parodontales (83).

En 2010, Elkhoul et al. réalisent une étude clinique, avec 40 égyptiens, afin d'évaluer l'efficacité de l'administration systémique d'AGPI n-3 couplés à l'aspirine à faible dose pendant 6 mois, comme traitement d'appoint à la thérapie régénératrice des atteintes de la furcation, par allogreffe osseuse lyophilisée et décalcifiée. Les résultats montrent une meilleure réduction de l'inflammation gingivale (taux IL-1b et IL-10), de la profondeur de poche et du gain d'attache,

accompagnée d'une augmentation des cytokines du liquide gingival connus pour jouer un rôle dans la régénération parodontale. Cela était continu sur toute la période d'observation, suggérant que la poursuite du protocole expérimental pourrait avoir entraîné une amélioration clinique supplémentaire (84).

En 2012, Jenabian et al. firent un essai clinique en double aveugle avec 50 adultes iraniens, sur une période de traitement de 10 jours et trouvent qu'une bonne hygiène buccale couplé à l'utilisation d'acides gras oméga-3 est encore plus efficace dans le traitement de la gingivite : l'indice de plaque et le saignement au sondage diminuent davantage et plus rapidement (85).

En 2014, Naqvi et al. ont réalisé un essai contrôlé randomisé, pour explorer l'effet d'une supplémentation en DHA avec de l'aspirine à faible dose sur la parodontite. Cet essai, d'une durée de 3 mois, fut réalisé en double aveugle et contrôlé par un placebo. Cinquante-cinq adultes atteints de parodontite modérée ont été randomisés et ont reçu soit des capsules identiques de 2000 mg soit de DHA soit d'huile de soja / maïs par jour. Tous les participants ont reçu 81 mg d'aspirine, mais n'ont pas reçu d'autres traitements (86).

Le critère principal analysé est le changement de la profondeur de poche des dents. Les critères secondaires évalués incluent l'indice gingival, l'indice de plaque et de saignement. Des échantillons de fluide gingival ont été analysés pour des changements en Protéine C-réactive de haute sensibilité (hs-CRP) et les interleukines 6 et 1 $\beta$  (IL-6 et IL-1 $\beta$ ).

Quarante-six participants ont terminé l'étude.

Cette étude basée sur un essai contrôlé randomisé vise à évaluer l'impact de l'administration du DHA associée à une faible dose d'ASA sur les adultes (âge  $\geq$  40 ans) atteints de parodontite modérée.

**Critères d'inclusion :** âge  $\geq$  40 ans, dents naturelles  $\geq$  20, parodontite définie par  $\geq$  4 dents avec une poche de profondeur  $\geq$  5 mm

**Critères d'exclusion :** grossesse, diabète, maladies chroniques sévères, saignement gastrointestinal, désordres auto-immunitaires, conditions nécessitant l'administration d'antibiotiques, des thérapies antimicrobiennes ou des médicaments anti-inflammatoires (autres que ASA), suppléments alimentaires en n-3 durant les 6 derniers mois, thérapie parodontale durant les 2 dernières années, allergies contre les interventions de l'étude (ASA, n-3, ...)



La proportion en DHA dans les membranes plasmiques des globules rouges a augmenté de  $3,6\% \pm 0,9\%$  à  $6,2\% \pm 1,6\%$  dans le groupe traité, mais n'a pas changé chez les témoins par rapport aux résultats obtenus à la date d'inclusion.

La supplémentation en DHA diminue la profondeur moyenne de la poche ( $-0,29 \pm 0,13$  ;  $p = 0,03$ ) et l'indice gingival ( $-0,26 \pm 0,13$  ;  $p = 0,04$ ). L'indice de plaque et de saignement au sondage n'ont pas changé.

Des différences significatives ont été trouvées entre les groupes DHA vs contrôles pour les taux de la hs-CRP dans le fluide gingival ( $-5,3$  ng/mL, erreur standard [SE] = 2,4,  $p = 0,03$ ) et l'IL-1 $\beta$  ( $-20,1$  pg/mL, SE = 8,2,  $p = 0,02$ ), mais pas pour l'IL-6 ( $0,02$  pg/mL, SE = 0,71,  $p = 0,98$ ) ou la hs-CRP systémique ( $-1,19$  mg/L, SE = 0,90,  $p = 0,20$ ).

Dans cette étude randomisée, la supplémentation en DHA accompagnée d'une supplémentation en aspirine améliore considérablement des critères parodontaux (profondeur de poche et les médiateurs locaux de l'inflammation) chez des personnes souffrant de parodontite, suggérant ainsi l'efficacité thérapeutique potentielle du DHA.

*P. gingivalis* induit une dysbiose dans des modèles animaux, ce qui initie l'inflammation parodontale. L'inversion de l'inflammation dans des modèles animaux de parodontite conduit à l'inversion de la dysbiose et au retour du biofilm à l'homéostasie (80).

Pour savoir si les résultats obtenus provenaient de l'altération d'espèces bactériennes parodontales particulières ; en 2017, Naqvi et al. poursuivent l'analyse de leur recherche précédente, en étudiant l'impact du DHA avec l'aspirine à faible dose sur le profil bactérien parodontal des patients atteints de parodontite. Pour cela, ils ont prélevé des échantillons de plaque sous-gingivale sur quatre sites postérieurs chez tous les participants de l'étude et les ont analysés par technique d'hybridation ADN-ADN (87).

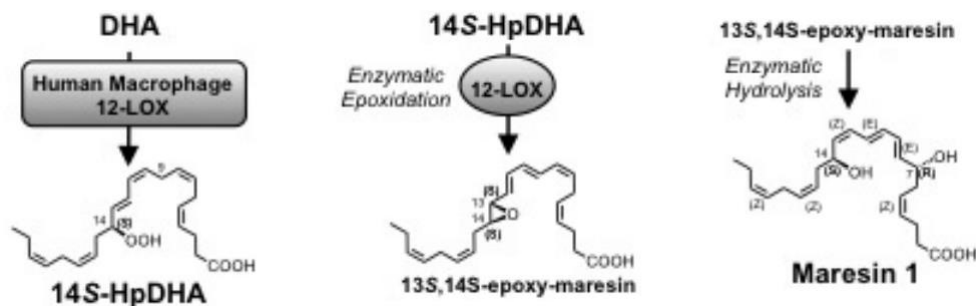
Malgré l'amélioration des paramètres cliniques, le nombre total de bactéries et d'espèces individuelles dans la plaque dentaire ne différait pas significativement entre les valeurs initiales et à 3 mois dans les deux groupes. Un effet modeste de DHA + aspirine sur le nombre de *Porphyromonas gingivalis* (P.G.) était associé à 14% du bénéfice observé du DHA sur les profondeurs des poches. DHA + aspirine n'a pas eu d'effet significatif sur nombre de bactéries de la plaque, ni dans les modèles ajustés pour l'âge, le sexe et la race, non ajustés ni dans les modèles.

Cet essai pilote randomisé contrôlé suggère que le traitement DHA + aspirine améliore la parodontite en modulant en grande partie la réponse inflammatoire de l'hôte, partiellement grâce à l'actions des résolvines de la série D qui sont connues pour être augmentées avec le DHA et l'aspirine (88). Les changements du taux d'espèces bactériennes du microbiote sous-gingival de la plaque n'étaient pas détectables. Cependant, une petite partie de l'amélioration semble provenir de changements du taux de *P. gingivalis* dans le groupe de traitement DHA + aspirine. Il est possible que la diminution de la réaction inflammatoire de l'hôte à *P. gingivalis* puisse réduire la dégradation des tissus, empêchant cet agent pathogène assaccharolytique de protéger sa source d'énergie dérivée de protéines. De plus, étant donné que *P. gingivalis* peut également servir de pathogène clé qui induit la dysbiose du biofilm, la thérapie DHA + aspirine pourrait également modifier la physiologie de *P. gingivalis* par une réduction de l'inflammation (89). Que conduise ou pas à une altération du biofilm avec un déséquilibre de l'écosystème bactérien nécessite d'autres investigations longitudinales plus spécifiques.

En 2014, Farhad et al. publient une étude clinique réalisé avec 45 iraniens adultes ayant la maladie parodontale chronique pendant 6 semaines. Cette étude conclue que l'AGPI n-3 couplés à des faible dose d'aspirine, peut améliorer les paramètres cliniques de la maladie parodontale, même mieux que la doxycycline notamment en termes de gain d'attache et de saignement au sondage (90). Cela est couplé à l'absence d'effet secondaire imputé à la doxycycline comme la photosensibilité (91)

Les oméga-3 sont des substrats pour la production de neutrophiles de plusieurs classes d'eicosanoïdes, y compris les résolvines, les protectines et les maresins, qui semblent être la clé de la résolution de l'inflammation. Par exemple, les résolvines minimisent l'infiltration excessive de cellules polymorphonucléaires dans les tissus enflammés tout en améliorant la phagocytose et la clairance des cellules apoptotiques et des microbes.

La parodontite agressive localisée (LAP) est une forme distincte de parodontite à début précoce liée à une infection parodontale avec inflammation incontrôlée et destruction tissulaire induite par les leucocytes. La résolution de l'inflammation est un processus actif orchestré par des médiateurs lipidiques pro-résolutifs spécialisés (SPM). Le DHA est le précurseur de l'acide 14S-hydroperoxy-docosahexaénoïque (14S-HpDHA) grâce à l'enzyme 12-lipoxygénase. Le 14S-HpDHA est le précurseur de Maresin1 (MaR1). MaR1 est un médiateur de macrophage de résolution de l'inflammation.



**Figure 2. Voie de biosynthèse de Maresin 1 (92)**

Le 14S-HpDHA peut également être réduit par voie enzymatique en 14-hydroxy-docosahexaénoïque (14-HDHA), l'alcool correspondant, qui est utilisé comme marqueur de la voie de biosynthèse de la Maresin1 et serait plus faible dans le sang de LAP (93)

En 2015, Wang CW et al. ont étudié la voie de biosynthèse de MaR1 chez ces sujets et son rôle dans la régulation des fonctions phagocytaires. La cytométrie de flux montre une diminution de 30% de la 12-lipoxygénase dans les macrophages des patients LAP. La LC-MS-MS-based LM-metabololipidomics technique montre une réduction de 65% MaR1 et de 30% de 14-HDHA. La phagocytose par les macrophages LAP a été réduite d'environ 40% par rapport à au groupe témoin (sain) et la destruction des pathogènes parodontaux, y compris *Fuseum nucleatum* (F.N.), *Porphyromonas gingivalis* (P.G.) et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.A.), a été réduite de manière similaire. Les neutrophiles LAP ont également présenté une cinétique plus lente (~ 30%) et une diminution de la phagocytose maximale (~ 20% inférieure) avec ces pathogènes par rapport au groupe témoin. La phagocytose a été déterminée en utilisant un lecteur de plaque de fluorescence.

L'administration d'1nM de MaR1 augmente la phagocytose (augmentation de 31 à 65%), la production intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène à action antimicrobienne (augmentation de 26 à 71%), la destruction bactérienne de ces pathogènes parodontaux F.N., P.G. et A.A. (réduction de 22 à 38% des titres bactériens) rétablit l'altération des phagocytes LAP. Ensemble, ces résultats suggèrent que les agents thérapeutiques ciblant la voie de Maresin peuvent avoir une utilité clinique dans le traitement de la LAP et d'autres maladies bucco-dentaires associées à l'infection, à l'inflammation et à l'altération des fonctions des phagocytes. (92)

Le mécanisme anti-inflammatoire des AGPI oméga-3 est aussi dû au récepteur couplé à la protéine G120 (GPR120) en tant que récepteur / capteur d'AGPI oméga-3, suggérant que les AGPI n-3 peuvent être des composés anti-inflammatoires et antioxydants. (94)

Ainsi la plupart des études portées sur les oméga-3 se concentrent sur l'amélioration des dommages tissulaires provoqués par l'activation de la réponse de l'hôte plutôt que sur l'élimination des agents étiologiques. Avec les preuves de l'activité antimicrobiennes à large spectre des AG (38) qui ont été exposées dans diverses études in vitro et in vivo, ainsi que de leur importance dans des conditions non microbiennes (95), des études cliniques ont été réalisées pour justifier le potentiel antimicrobien des AGPI oméga-3.

#### **4.6.2. Les oméga 3 antibactériens naturels**

L'efficacité d'un composé en tant qu'antioxydant est directement proportionnelle à son effet antimicrobien, un phénomène encore mal connu. Les études semblent suggérer que les composés antioxydants atténuent la croissance microbienne par

1. Inhibition ou compétition avec le donneur d'électrons dans la cellule
2. Fuite des protéines intracellulaires et altération des AG vitales dans les organismes
3. Suppression de la croissance des levures et de la transition des hyphes dans les espèces fongiques.

#### **Mécanismes antimicrobiens des AGPI n-3 (36,38,96) :**

1. Perturbation de la communication intercellulaire
2. Perturbation de la production d'adénosine triphosphate (ATP)
3. Altération de l'hydrophobicité membranaire
4. Blocage FabI enzymes pour perturber la synthèse des AG
5. Provocation de fuites cellulaires via l'augmentation des pôles membranaires
6. Perturbation du système de transport d'électrons.

Une production accrue d'EPA et de DHA inhibe la croissance bactérienne et augmente la production de cytokines anti-inflammatoires, protégeant le poisson-zèbre de l'infection par *V. vulnificus*. La virulence des cytotoxines fut supprimée par la présence d'AGPI oméga-3 biosynthétisés, indiquant l'effet antibactérien de ces AG. (97)

De plus, l'EPA et le DHA induiraient la mort de l'espèce Plasmodium, inhiberaient la réplication virale, exerceraient une activité anti-hépatite C et présenteraient des effets bactéricides et fongicides, suggérant qu'ils fonctionnent comme des molécules antimicrobiennes endogènes (37).

Un spectre détaillé de l'activité antimicrobienne exercée par l'EPA est examiné par Desbois en 2013 (39). De plus, Mil-Homens et al. (2012) ont étudié les effets antimicrobiens du DHA sur *Burkholderia cenocepacia* en utilisant un modèle in vivo de chenille de *Galleria mellonella*, qui a montré que les acides gras oméga-3 avaient des propriétés antimicrobiennes (98).

Contrairement à la synthèse des AG chez les mammifères, qui est régulée par l'enzyme de type I (un complexe protéique multifonctionnel unique porteur d'enzyme-acyle), la synthèse d'AG bactérien est facilitée par un ensemble d'enzymes individuelles, les enzymes de type II. FabI (protéine réductase porteuse d'enzyme-acyle) joue un rôle important dans le processus d'élongation finale de la synthèse de AG de type II. L'activité antiparasitaire des AG marins est dû à l'inhibition de l'enzyme FabI de *Plasmodium falciparum*. Le DHA tue plus de 90% de *P. falciparum* avec une concentration de 20 à 40 µg / ml. Il inhibe aussi la N-myristoyltransférase et lui confère donc une activité antifongique (36).

Les AGPI inhibent la croissance de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus pyogenes* en bloquant l'enzyme FabI (96).

L'activité antibactérienne des oméga 3 est connu depuis longtemps et pour cette raison ils sont utilisés dans l'industrie alimentaire pour lutter envers les micro-organismes indésirables. Shin et al. (2007) ont révélé leur puissance dans la lutte contre les agents pathogènes d'origine alimentaire, suggérant que l'intégration de ces AG dans les conservateurs alimentaires pourrait supprimer la croissance bactérienne, ce qui en ferait des agents potentiels pour améliorer la salubrité des aliments (44). Cependant jusqu'à 2013 aucune étude n'avait étudié cet effet antibactérien envers les bactéries de la flore buccale.

J.S. Choi et al. publient dans le « Journal of Environmental Biology » en juillet 2013 une étude concernant l'activité antibactérienne des acides gras envers différents pathogènes oraux durant leur stade précoce de développement. Douze souches de culture bactériennes ont été testé dont : *Streptococcus mutans* au rôle bien connu dans les caries dentaires, *Candida*

*albicans* au rôle connu dans les stomatites, *A. actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter segnis*, *F. nucleatum subsp. vincenti*, *F. nucleatum subsp. polymorphum*, et *P. intermedia* aux rôles connus dans les gingivite, *P. gingivalis* au rôle connu dans la parodontite.

Il en résulte *in vitro* en milieu de culture liquide que les acides gras saturés (acide palmitique (PA), acide stéarique (StA) et l'acide arachidique (ArA) n'ont pas d'activités antimicrobienne, mis à part ArA envers *S. mutans* et *A. actinomycetemcomitans*. Les acides gras monoinsaturés palmitoléique PLA C16:1(n-7) et oléique OA C18:1(n-9) n'ont pas d'activités antimicrobienne, mis à part pour *P. gingivalis* avec le PLA et *P. intermedia* avec L'OA. Les acides gras polyinsaturés ont été divisés en 2 groupes : Celui des oméga 3 incluant LNA, SDA, EPA et DHA et celui des oméga 6 incluant AL, GLA et AA. Ces deux groupes ont montré une forte activité antimicrobienne envers les bactéries retrouvées dans les parodontites et dans les gingivites, le GLA ayant le spectre antibactérien le plus large. Les bactéries retrouvées dans les caries et les stomatites étant résistantes aux AGPIs (99).

En 2016, Sun et al. publient la première étude sur les propriétés anti biofilm et antibactérienne de l'EPA et du DHA envers deux bactéries au rôle bien connu dans la maladie parodontale : *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) et *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), ils étudient également la cytotoxicité *in vitro* du DHA et de l'EPA envers les fibroblastes de la gencive humaine (hGF) et des cellules ligamentaires parodontales humaines (hPDLCs). La MIC a été définie comme la concentration la plus faible à laquelle aucune croissance visible n'était observé. La concentration minimale bactéricide (MBC) a été définie comme la concentration la plus faible à laquelle aucune croissance bactérienne n'est détectée après avoir repiquées les bactéries sur des plaques et les avoir incubées de nouveau.

Les résultats du test MTT ont montré qu'après traitement avec DHA ou EPA à 12,5µM, 25µM, 50µM, 100µM et 200 µM pendant 24 h et 48 h, la seule fois où les viabilités des hGFs et des hPDLCs ont été diminuées significativement était en présence de 200 µM de DHA. L'EPA n'a pas montré de cytotoxicité évidente (100). Ce résultat est similaire à celui de Young et al. 2013 et de Peng et al. 2012 (51,101). Tous ces éléments indiquent que le DHA ou l'EPA ne réduisent pas la viabilité cellulaire à la concentration de 100 µM, mais que la cytotoxicité de 200 µM de DHA est significative. Ainsi, dans les études subséquentes, la plus forte concentration appliquée de DHA ou d'EPA était de 100 µM. De plus, cette concentration est en accord avec plusieurs études qui avaient utilisées des suppléments de DHA et d'EPA pour des actions anti-inflammatoires (102-104).

Vis-à-vis de *P. gingivalis*, le DHA et l'EPA ont montré la même MIC de 12,5  $\mu\text{M}$ , et une MBC respective de 12,5  $\mu\text{M}$  et 25  $\mu\text{M}$ . Cependant, les valeurs MIC et MBC du DHA et de l'EPA contre *F. nucleatum* étaient supérieures à 100  $\mu\text{M}$ . Ces résultats confirment l'étude de Choi et al. de 2011 mais la CMI est différente (105). Cela est dû entre autres aux différentes souches, de la même bactérie, utilisées. Car même lors de l'étude de Choi et al. les CMIs étaient différentes pour la même bactérie selon la souche qui a été utilisée.

Cela est renforcé par les images de microscopie électronique à balayage (SEM) qui ont montrées une distorsion cellulaire évidente de *P. gingivalis* confronté à 100  $\mu\text{M}$  de DHA ou d'EPA, caractérisée par une lyse cellulaire et d'agrégation plus proche. Et qui n'ont montré en ce qui concerne *F. nucleatum* aucun changement morphologique significatif.

Jusqu'ici les études s'étaient limitées aux bactéries planctoniques cependant en bouche nous retrouvons un biofilm qui est une structure complexe, où différentes espèces bactériennes sont disposées pour former un superorganisme possédant des propriétés avancées contrairement aux bactéries planctoniques. Les bactéries qui poussent dans les biofilms sont généralement beaucoup plus tolérantes envers les agents antimicrobiens (106) et au système immunitaire (107).

Après une incubation de 48 h (*P. gingivalis*) et 24 h (*F. nucleatum*), des biofilms matures ont été formés sur des lames de verre. Les surnageants ont été rejetés et les biofilms ont été traités avec 100  $\mu\text{M}$  de DHA ou d'EPA pendant 24 heures supplémentaires. Cette activité a été étudiée par microscopie confocale à balayage laser (CLSM), ce qui révéla une diminution significative du taux de cellules vivantes des biofilms de *P. gingivalis*, de même l'épaisseur du biofilm a été réduite de façon significative. Pour les biofilms de *F. nucleatum*, la diminution du taux de cellules vivantes est notable, mais moindre que celle de *P. gingivalis*. Cependant, il n'y a pas d'altération évidente de l'épaisseur des biofilms de *F. nucleatum*.

Les mécanismes sous-jacents aux effets inhibiteurs du DHA et de l'EPA contre les microbes buccaux sont inconnus. Il est possible que, comme décrit pour d'autres AGPI, le DHA et l'EPA affectent principalement l'intégrité de la membrane plasmique bactérienne, conduisant ainsi à des dommages cellulaires et à la mort cellulaire (38,108). Selon ce mécanisme, les acides gras seraient incorporés dans la membrane cellulaire entraînant une augmentation de sa fluidité et de sa perméabilité ; cet effet serait encore exacerbé par la présence de doubles liaisons insaturées, car elles semblent exercer un effet toxique sur la

membrane cellulaire bactérienne (109). En accord, les observations en microscopie électronique ont révélé des changements morphologiques de *P. gingivalis* après traitement à 100 µM de DHA ou d'EPA. La membrane des cellules bactériennes a été complètement perturbée, conduisant à une lyse des bactéries et à une agrégation plus étroite. De même, lors d'une exposition à la DHA, des grappes agrégées et formées de *Burkholderia cenocepacia* (98), et *Helicobacter pylori* sont passées d'une forme bacillaire à une forme coccoïde (109). Ces changements morphologiques ont été associés à une diminution de la viabilité bactérienne. Cependant, ils n'y pas eu d'altération évidente de la membrane de *F. nucleatum*, il existe peut-être d'autres mécanismes potentiels pour l'inhibition de *F. nucleatum* (110).

La PCR en temps réel a été utilisée pour explorer le changement de virulence des bactéries en phase exponentielle. Après exposition à 100 µM de DHA, l'expression de *hagA*, *hagB*, *rgpA* et *kgp* chez *P. gingivalis* a été significativement diminuée de 3,8-, 7,3-, 5,5- et 4,2 fois respectivement. De même, 100 µM d'EPA diminue l'expression de *hagA*, *hagB*, *rgpA*, *rgpB* et *kgp* par 5,5-, 10,5-, 8,1-, 3,4- et 9,4 fois, respectivement. Les gènes de la protéase *rgpA*, *rgpB* et *kgp* sont liés à la destruction tissulaire (111), *hagA* et *hagB* sont impliqués dans la colonisation bactérienne (112).

Pour *F. nucleatum*, 100 µM de DHA ont entraîné des diminutions significatives de 1,6, 1,7, 2,3 et 2,0 fois dans l'expression de *fadA*, *dnak*, *groEL* et *fn0132*, respectivement. Lorsqu'ils ont été exposés à 100 µM d'EPA, l'expression de *dnak*, *groEL*, *fn0132* et *tnaA* a également diminué de 3,0, 2,4, 2,6 et 16,8 fois respectivement.

*FadA* est impliqué dans la fixation et l'invasion des bactéries (113). Les gènes *DNAK* et *groEL* sont importants pour la récupération des bactéries suite à différentes conditions de stress (114). De plus, *fn0132*, codant l'hémolysine, peut provoquer la lyse des érythrocytes et créer un environnement anaérobie (115). Et *tnaA* est suggéré d'augmenter le biofilm *F. nucleatum* (116). Ainsi, l'inhibition du DHA et de l'EPA sur le biofilm et la viabilité de *F. nucleatum* peuvent être dues à la diminution des facteurs de virulence associés.

Le traitement le plus efficace contre les infections buccales est non seulement de prévenir les biofilms précoces, mais aussi d'inhiber les biofilms déjà formés. Dans cette étude, DHA et l'EPA ont non seulement inhibé la formation de biofilm, mais aussi détruits les biofilms matures. Cet effet peut être dû en grande partie à la réduction de la croissance bactérienne, qui se traduit par une épaisseur de biofilm plus faible et une augmentation de la



mort cellulaire. Une autre raison pour l'inhibition du biofilm induite par DHA ou EPA peut être l'endommagement de l'expression du gène associé au biofilm comme discuté ci-dessus. En conclusion, le DHA et l'EPA ont montré de grands effets antibactériens contre les bactéries parodontales planctoniques et celles du biofilm. Ces résultats suggèrent que le DHA et l'EPA peuvent être fortement proposés comme agents thérapeutiques putatifs pour la prévention et le traitement des maladies parodontales.

#### **4.6.3. Les Oméga 3 protègent-ils des maladies parodontales ?**

La biodisponibilité de l'EPA et du DHA varie selon leur forme chimique : Les produits contenant des esters éthyliques peuvent présenter une biodisponibilité légèrement inférieure à celle des acides gras libres. (117). L'absorption des esters éthyliques et des acides gras libres est renforcée par la présence de graisses alimentaires. (118,119).

La concurrence EPA vs DHA lors de la digestion et de l'absorption, peut expliquer le fait que le DHA bloque les actions thérapeutiques de l'EPA. La dépression est une condition avec une base inflammatoire. Des doses élevées, des concentrations élevées et des proportions élevées d'EPA augmentent l'efficacité des études sur la dépression, et l'EPA pur est optimal (120,121). Cette propriété du DHA pourrait expliquer des disparités retrouvées dans les études précédentes.

Afin d'améliorer la biodisponibilité de ces composés, plusieurs approches technologiques sont étudiées pour s'assurer que la livraison ciblée est efficace. Les approches impliquant la libération contrôlée d'hydrogels, de nanoparticules lipidiques solides et de liposomes sont des voies potentielles pour la génération de solutions antimicrobiennes biodisponibles (122).

Dans la mesure où l'ANSES recommande 5 Omega-6 pour 1 Omega-3 (rapport inférieur à 6) et que l'alimentation moderne est riche en Omega 6 (15 pour un Omega-3), une supplémentation de 1 à 2g/j est conseillée néanmoins, l'apport nutritionnel conseillé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments est de 500 mg par jour car il est important de rappeler qu'en cas de surdosage, il y a un effet anticoagulant potentiel.

Compte tenu des données indiquant le rôle des AGPI n-3 dans d'autres maladies inflammatoires, il est possible que le traitement de la parodontite avec des AGPI n-3 pourrait avoir l'avantage supplémentaire d'empêcher d'autres maladies, par exemple la maladie

ischémique cérébrovasculaire (123), les maladies neurodégénératives, la dépression, les problèmes articulaires et osseux, les problèmes cardiaques, la dyslexie et la dyspraxie (95).

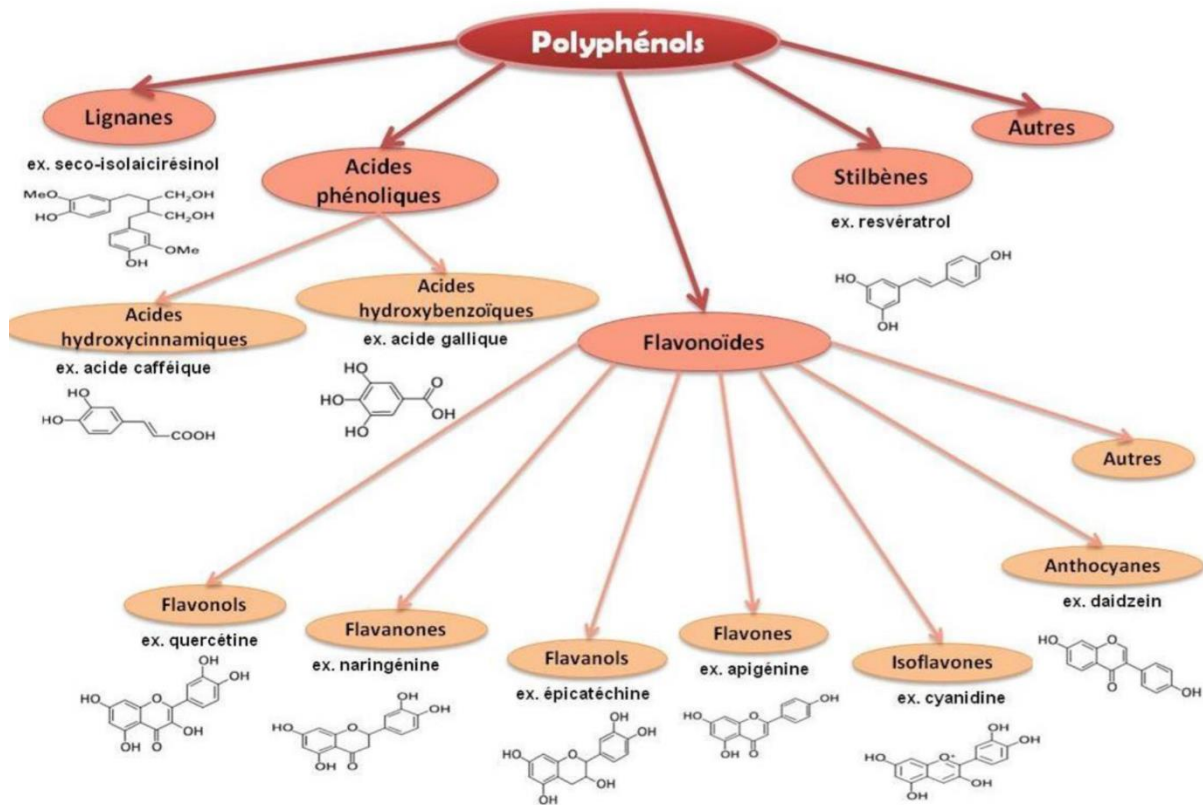
À ce jour, le traitement de la parodontite consiste principalement en un nettoyage mécanique et en l'utilisation d'un antibiotique. L'incorporation d'acides gras oméga-3 dans des produits tels que les chewing-gums, les boissons, le thé, le lait, le sucre, les dentifrices ou les prothèses dentaires pourrait aider pour le traitement et la prévention des maladies bucco-dentaires. Si efficace, cela pourrait être un procédé moins coûteux et plus sûr pour la prévention, le traitement et la stabilisation de la maladie parodontale.

## **5. Les polyphénols et la maladie parodontale**

Les polyphénols (PP), sont des micros constituants non essentiels, ils constituent une famille de molécules organiques largement répandue dans le règne végétal et les progrès des techniques dans l'analyse de ces molécules ont permis de mieux comprendre leurs propriétés antioxydantes et leurs effets bénéfiques sur la santé.

### **5.1. Classification des polyphénols**

Les PP forment une vaste famille de composés chimiques qui comprend plusieurs milliers de molécules différentes (plus de 8 000) (124). Tous les PP ont pour caractéristique de comporter un ou plusieurs noyaux benzènes sur lesquels sont fixés un ou plusieurs groupements alcool (-OH).



**Figure 3. Classification des principales classes de polyphénols trouvés dans l'alimentation.** (125)

Il existe deux grandes classes de PP : les monomères, qui comprennent les acides phénoliques et leurs dérivés (monomères non flavanoïdes composés d'un noyau benzénique) et les flavanoïdes (composés d'au moins deux noyaux benzéniques et d'un nombre variable de fonctions alcool) ; et les polymères, qui comprennent les oligomères (2-5 monomères d'acides phénoliques), les tanins (condensés ou hydrolysables), les stilbènes, les lignanes et bien d'autres (les saponines etc...). Les flavanoïdes forment un groupe majeur de PP et sont eux-mêmes classés en fonction de leur degré d'oxydation en flavonols, flavones, isoflavones, flavan-3-ols, flavanones, anthocyanidines et bien d'autres (124). La structure des PP à l'intérieur de chaque classe varie encore avec leur degré d'hydroxylation, de conjugaison avec des sucres ou des acides phénoliques ou leur degré de polymérisation. En raison de la très grande diversité de ces molécules, la détermination précise de la composition en PP des aliments est rendue difficile. Les proanthocyanidines sont des composés phénoliques qui forment des oligomères ou des polymères de motifs polyhydroxy flavan-3-ol, tels que la (+) - catéchine et l'(-) -épicatechine.

## **5.2. Sources alimentaires**

Les PP sont largement distribués dans le règne végétal, en particulier dans les fruits, les baies, les noix, les graines, les herbes, les épices et les légumes (pomme, raisin, cerises, canneberge ...) et sont synthétisés par les plantes en réponse à un stress environnemental. Ils sont également présents dans divers aliments tels que le chocolat, le vin et le thé vert (126). Le vin rouge est considéré comme un « concentré » de polyphénols. Il renferme jusqu'à plus de 4 g/L de PP totaux avec une valeur moyenne autour de 2 g/L, c'est à dire environ 5 à 10 fois plus que les vins blancs. Parmi les PP du vin rouge, nous retrouvons des flavanols, flavanones, anthocyanes, proanthocyanidines et des stilbènes, comme le resvératrol (3,5,4'-hydroxystilbène). Les PP sont le support des principales propriétés organoleptiques des vins par exemple, l'astringence est due aux tanins catéchiques, les flavonoïdes donnent leur couleur aux vins blancs et les anthocyanes aux rouges. La grande diversité de composition en PP d'un vin reflète la variété des cépages et des pratiques culturales et œnologiques.

## **5.3. Apports nutritionnels**

Dans l'état de connaissance, il est illusoire de recommander une augmentation des niveaux d'apports en PP et il n'existe pas d'ANC du fait que les PP soient des microconstituants non essentiels. D'ailleurs, une consommation excessive en PP notamment à travers les suppléments nutritionnels pourrait avoir des conséquences délétères pour la santé (inhibition de l'absorption du fer, effets pro-oxydants à doses élevées, ...) (127). Seules les recherches à venir permettront de mieux préciser les niveaux d'apport les plus favorables pour une bonne santé.

Toutefois, les études disponibles chez l'Homme suggèrent qu'une consommation d'au moins 1 g de polyphénols par jour est bénéfique pour la santé, notamment au niveau cardiovasculaire (128,129). En France, ceci correspond à la consommation journalière moyenne chez l'adulte ; les fruits et légumes y contribuent environ pour la moitié, les boissons telles que les jus de fruits, et surtout le café, le thé ou le vin apportent le reste.

## **5.4. Biodisponibilité des polyphénols**

Les PP ont une biodisponibilité très faible. Il existe donc une grande différence entre la quantité de PP contenue dans l'alimentation et celle qui est effectivement absorbée et utilisée par l'organisme. La digestibilité des PP dépend de leur structure : ainsi, ceux hautement polymérisés traversent difficilement la paroi intestinale, alors que les petits polymères sont

absorbés plus facilement et ont une meilleure action systémique (128,130). Chez l'Homme, les concentrations circulantes des PP sont extrêmement faibles. De plus, les PP sont métabolisés, en particulier par les enzymes intestinales et hépatiques et/ou par la microflore intestinale, et un grand nombre de ces composés ne se trouvent jamais sous leurs formes parentes dans la circulation. Une fois absorbée, une majeure partie des PP se transforme en dérivés conjugués par 3 types de réaction (méthylation, sulfatation et glucuronidation) qui sont ensuite transportés par l'albumine vers les différents tissus (130). Les mécanismes de transport des PP ou de leurs dérivés à l'intérieur des tissus ne sont pas encore connus. A la différence des vitamines qui s'accumulent dans l'organisme, les PP ne sont pas stockés. Aujourd'hui, nous ne savons toujours pas si les effets bioactifs des PP sont dus aux molécules parentes et/ou à leurs métabolites. Néanmoins, de nombreux chercheurs s'intéressent à leurs impacts sur différents organes.

## **5.5. Effets des polyphénols sur la santé**

C'est à la fin des années 80 qu'apparaît le concept du « French Paradox » (131). Différentes études épidémiologiques soulignent la relation entre une consommation régulière et modérée de vin et la diminution des risques cardio-vasculaires (132). Localisé dans les pellicules de raisin, le resvératrol se retrouve en quantité significative dans le vin rouge et les effets protecteurs du vin sont souvent attribués au resvératrol, bien qu'il en soit un constituant mineur (1 à 18 mg/L de resvératrol pour un maximum de 4 g/L de PP totaux) (124). Depuis, les travaux concernant les propriétés biologiques du resvératrol (principalement de son isomère trans) et d'autres PP se sont développés (133).

Les études réalisées in vivo montrent qu'un régime alimentaire riche en PP diminue les risques cardio-vasculaires (134) ou neurodégénératifs (135). De plus, des recherches réalisées in vitro sur des extraits de PP ou des PP à l'état pur montrent que ces derniers ont également d'autres effets bénéfiques : ils sont des anti-agrégants plaquettaires (131), des anti-inflammatoires (136) et des anti-cancéreux (137). Mais, les conclusions de ces études in vitro doivent être faites avec prudence puisque le mode d'action d'un PP peut être différent dans l'organisme et les formes bioactives des PP pourraient ne pas être leur forme native trouvée dans l'alimentation mais plutôt leurs métabolites (138). C'est pourquoi l'étude des effets biologiques des PP in vivo est une étape essentielle.

## **5.6. Mode d'action des polyphénols : des antioxydants ou des molécules-signal ?**

De nombreuses études réalisées in vitro montrent que les PP sont de puissants antioxydants et leur mode d'action in vivo a longtemps été attribué à leur rôle antioxydant protecteur contre la peroxydation lipidique. Ainsi, il a été clairement démontré que les PP améliorent certains biomarqueurs du statut redox (comme les taux plasmatiques en oxLDL (LDL oxydés), MDA, thiols (SH) ou F2-isoprostanés) chez l'Homme (139).

Dans l'alimentation, ces composés semblent renforcer les défenses naturelles en protégeant les constituants cellulaires (lipides et autres macromolécules) contre le stress oxydant et préviendraient ainsi les diverses maladies chroniques associées, telles que maladies cardio-vasculaires, diabète ou cancers. En effet, de nombreuses études épidémiologiques confirment le rôle protecteur des PP contre les risques cardio-vasculaires (140). Mais, l'action des PP au niveau cardio-vasculaire ne se résume pas à ces propriétés antioxydantes (141) et les dernières études révèlent davantage que les mécanismes d'action biologique des PP sont plus complexes (142).

Ces molécules possèderaient des propriétés spécifiques (affinité pour des récepteurs cellulaires, impact sur la signalisation cellulaire) qui induiraient des réponses cellulaires très diverses et les voies de signalisation activées pourraient résulter en une modification du statut redox de la cellule (143). Ainsi, autres que leurs effets antioxydants, les PP pourraient avoir des effets signaux en particulier dans la régulation du métabolisme lipidique et de l'insulino-sensitivité (144).

## **5.8. Les PP auraient-ils un effet sur les maladies parodontales ?**

Des rapports de recherche décrivent des effets antibactériens de différents composés phénoliques tels que les extraits de vin rouge, de marc de raisin et l'écorce de pin, sur les bactéries orales. Le premier rapport le plus complet sur les propriétés des extraits de vin et d'écorce de pin qui pourraient être administrés à des fins préventives des maladies orales fut publié par Furiga et al. en 2008 (145).

L'activité antimicrobienne de ces extraits a été étudiée en déterminant la concentration inhibitrice minimale et de concentration bactéricide minimale. Leur effet sur l'adhérence a été testée sur des cellules de *Streptococcus mutans* en culture sur une surface de verre et un biofilm

de plusieurs espèces cultivées sur des disques enrobés de salive. Les extraits de l'écorce de pins et des marcs de raisins étaient les inhibiteurs les plus efficaces de la formation de biofilm multi-espèces et de la synthèse de glucane insoluble. Ainsi, cette étude a permis de démontrer une activité anti-plaque *in vitro* intéressante des composés testés (145).

Par la suite, en 2009, les mêmes auteurs (146) décrivent les activités antioxydantes et antimicrobiennes d'un extrait de pépins de raisins. En effet, les pépins de raisin sont des sources riches en composés polyphénoliques. Le but de ce travail était d'étudier l'effet d'un extrait de pépins de raisin sur la flore anaérobie orale étroitement associée aux maladies parodontales.

L'extrait de pépins de raisin démontre un effet bactériostatique sur les bactéries anaérobies : à une concentration de 2000 µg/ml, l'extrait réduit de manière significative la formation du biofilm. Des valeurs élevées de TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) ont été enregistrés et cet extrait présentent une plus grande capacité antioxydante que les vitamines C et E. Ces résultats indiquent que cet extrait de pépins de raisin pourrait être utilisé dans l'hygiène orale pour la prévention de la parodontite (146).

En 2013, Furiga et al poursuivent et explorent les effets préventifs d'une combinaison originale de polyphénols de pépins de raisin avec du fluorure d'amine (Fluorinol®) sur la formation de biofilm dentaire et les dommages oxydatifs causées par les bactéries buccales. La combinaison de 2000 µg/mL d'extrait de pépins de raisins avec 10.2 mg/ml de Fluorinol® réduit de manière significative la formation de biofilm (jusqu'à 4.76 log<sub>10</sub> de réduction) et inhibe par 97.4% la synthèse glucane insoluble par les glucosyltransférases. L'activité antioxydante de cette combinaison, seule ou intégrée dans un bain de bouche formulée (Eludril®), a été déterminée en utilisant l'essai de la capacité antioxydante Trolox (TEAC), et les deux ont montré significativement une meilleure capacité antioxydante que la vitamine C. Ainsi, la combinaison extrait des pépins de raisin / Fluorinol a montré à la fois une activité significative contre la plaque dentaire et une capacité antioxydante importante *in vitro*, sans effets bactéricides (147).

En 1990, Ammar et al. utilisent un dentifrice contenant des polyphénols (quercétine et naringénine) pour réduire l'accumulation bactériennes en empêchant leur adhérence à la surface dentaire (148).

Arweiler et al en 2011, utilisent un dentifrice contenant un extrait (0,5%) de *Scutellaria baicalensis* (haute teneur en polyphénol), pour réduire significativement la plaque dentaire, la gingivite et de la vitalité de biofilm en 21 jours (149).

Un dentifrice au propolis améliore la santé bucco-dentaire et la gingivite (150).

Muñoz-Gonzalez et al. trouvent en 2014 une activité bactéricide des polyphénols du vin rouge (l'acide caféique) et de l'extrait de pépins de raisin contre *F. nucleatum* (151).

En 2015, Ben-Lagha et al. trouvent que des polyphénols des myrtilles naines avaient une activité antibiofilm et antibactérienne contre *Fusobacterium nucleatum*. Mais aussi une activité anti-inflammatoire car ils ont inhibé de manière dose-dépendante l'activation de NF- $\kappa$ B induite par *F. nucleatum*. Et un prétraitement des macrophages avec l'extrait de myrtille inhibe la sécrétion d'IL-1 $\beta$ , de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 à la suite d'une stimulation avec *F. nucleatum*. De même, la sécrétion de MMP-8 et de MMP-9 était également inhibée en fonction de la dose (152).

L'étude menée par Chae et al. en 2011 démontre l'impact du resvératrol sur la production des cytokines pro inflammatoires et le mouvement orthodontique des dents.

La force orthodontique est à l'origine de la compression graduelle des tissus du ligament parodontal, qui mène à une hypoxie locale sur le côté comprimé des tissus. Dans cette étude, les scientifiques s'intéressent à l'impact des antioxydants sur l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans les fibroblastes du ligament parodontal (PDLF) exposé à une compression mécanique et une hypoxie chez l'Homme, et sur le taux de mouvement orthodontique des dents chez les rats.

L'exposition des PDLF à une compression mécanique (0.5-3.0 g/cm<sup>2</sup>) ou des conditions d'hypoxie augmente la production intracellulaire des ROS (espèces réactives oxygénées). Le traitement hypoxique pour 24h augmente le taux d'ARNm des IL-1b, IL-6 et IL-8 ainsi que celui de VEGF (facteur de croissance de la vascularisation endothéliale) dans les PDLF.

Le Resvératrol (10 nM) ou le N-acetylcystéine (NAC, 20 mM) réduisent l'activité transcriptionnelle du facteur 1 hypoxie-dépendant (« hypoxiainducible factor-1 ») et l'expression hypoxie-dépendante du VEGF. La combinaison entre une compression mécanique et une hypoxie augmente significativement l'expression des IL-1b, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  et VEGF dans les PDLF. Cette augmentation était prévenue par le NAC et le resvératrol. Les premières molaires maxillaires de rats ont été déplacées de façon mésiale pour sept jours en utilisant un



appareil orthodontique. NAC réduit le taux du mouvement orthodontique des dents en comparaison au groupe control. Les résultats histochimiques démontrent que NAC supprime l'expression des IL-1b et TNF- $\alpha$  dans les tissus du ligament parodontal en comparaison avec le groupe control. Ces résultats suggèrent que les antioxydants ont le potentiel de réguler négativement le taux de mouvements orthodontiques des dents en sous-régulant les cytokines pro-inflammatoires dans la partie comprimée des tissus du ligament parodontal (153).

En 2008, Tanaka et al. réalisent une étude épidémiologique sur 3956 étudiantes japonaises, âgées de 18 à 22 ans, qui suivaient un cours de diététique. La maladie parodontale était diagnostiquée par leur dentiste traitant. Un ajustement a été effectué pour le tabagisme, la fréquence de brossage des dents, la région de résidence et l'indice de masse corporelle. Ils concluent que la consommation d'isoflavones peut diminuer la probabilité d'avoir la maladie parodontale (154).

En 2009, Tomofuji et al. étudient les effets préventifs d'un régime enrichi en cacao sur le stress oxydatif gingival dans la parodontite expérimentale chez le rats et concluent que la consommation d'un régime enrichi en cacao pourrait diminuer le stress oxydatif induit par la parodontite, ce qui, à son tour, pourrait supprimer la progression de la parodontite (155).

Tominari et al. en 2012, réalisent une étude sur les polyphénols et la parodontite expérimental chez la souris. La nobiletin (flavonoïde) et la tangéretine(flavonoïde) inhibent l'activité de résorption osseuse induite par un LPS, inhibent la production d'ostéoclastes stimulé par le ligand de NF- $\kappa$ B, et restaure la masse osseuse alvéolaire (156).

Le resvératrol supprime les réponses inflammatoires des cellules épithéliales des gencives humaines stimulées par *P. gingivalis*, probablement en inhibant la signalisation de NF- $\kappa$ B mais indépendamment du Sirtuin1 (une déacétylases dépendantes de NAD<sup>+</sup> impliquées dans le silençage génique, la réparation de l'ADN et la régulation métabolique) mais aussi il bloque l'expression des protéines d'adhésion de *P. gingivalis* (157-159).

En 2018, dans un modèle in vitro de fibroblastes gingivaux humains, Esteban-Fernandez et al. explorent la capacité antiadhésive de faible dose de polyphénols du vin rouge et d'extrait de pépin de raisins seule puis combinés aux probiotique *Streptococcus dentisani* contre *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* et *Streptococcus mutans*. Les résultats ont mis en évidence la capacité antiadhésive des polyphénols. Les acides caféique et p-

coumarique ont tous deux augmenté leur potentiel d'inhibition contre l'adhésion de *S. mutans* lorsqu'il était combiné avec *S. dentisani*. De plus, l'analyse UHPLC-MS / MS a démontré le métabolisme oral des composés phénoliques du vin en raison de l'activité cellulaire et bactérienne.

Les proanthocyanidines (PAC) ont des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes, anti-vieillessement et anticancéreuses. (160).

Une fraction de canneberge enrichi en PAC à inhibé la production de MMP-3 et MMP-9 par les fibroblastes gingivaux activés par *A. actinomycetemcomitans*. Elle inhibe aussi l'IL-6, l'IL-8, et la production de PGE2 par des fibroblastes gingivaux stimulées avec du LPS provenant de cinq parodontopathogènes différentes : *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola* et *T. forsythia* (161).

Les PAC de canneberge ont inhibé l'état de phosphorylation et l'expression de la protéine-1 de l'activateur du fibroblaste (AP-1), impliquée dans la régulation de la transcription de nombreux médiateurs pro-inflammatoires, comme l'IL-6, IL-8, PGE2 et MMPs. Ils ont inhibé la production de MMP par les macrophages dérivés de monocytes humains stimulés par *A. actinomycetemcomitans*, ainsi que l'activité catalytique de MMP-1 et MMP-9 associés à la phosphorylation de kinases clés et des cellules B activées de l'activité (NF-kB p65) (162).

L'année suivante La et al. montrent que les PAC de canneberge n'interfèrent pas avec la croissance de *P. gingivalis* mais neutralise toutes ses propriétés de virulence et inhibent la sécrétion de l'IL-8 et du ligand 5 des chimiokines en réduisant l'activation de la voie NF-kB p65, sans affecter la sécrétion d'IL-6 par les cellules épithéliales stimulées par *P. gingivalis* (163).

Les PAC inhibent significativement la différenciation des ostéoclastes, même lorsque les cellules étaient traitées avec une faible concentration (10 µg / mL) de PAC (164).

Les PAC de *Myrothamnus flabellifolia* réduisent l'adhérence et l'invasion de *P. gingivalis* (165).

Les PAC de canneberge et la licochalcone A inhibent la croissance de *P. gingivalis* et la formation de biofilm de même elle réduit la sécrétion de l'IL-1β, du TNF-α, de l'IL-6 et de l'IL-8 (166).

Les PAC inhibent la formation du biofilm, l'adhérence des bactéries impliquées dans la maladie parodontale, l'activité protéolytique de ses bactéries, la production de cytokines par les cellules immunitaires et par les muqueuses, enfin ils inhibent la production de MMP (167,168).

Des extraits de canneberges riches en polyphénols ont empêché l'adhérence de *P. gingivalis* à diverses protéines dont le collagène de type I, réduisant ainsi la co-agrégation bactérienne dans les maladies parodontales. L'effet des proanthocyanidines (PAC) de canneberge sur la formation des ostéoclastes et l'activité de résorption osseuse a également été observé. Ces PAC allant jusqu'à 100 µg / ml ont été rapportés comme étant non toxiques pour les cellules ostéoclastes. La coloration à la phosphatase acide résistante aux tartrates a mis en évidence une inhibition dose-dépendante de l'ostéoclastogénèse. Plus spécifiquement, les PAC à 50 µg / ml ont provoqué une inhibition de 95% de l'activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B (RANKL), une différenciation ostéoclastique dépendante du facteur nucléaire et ont augmenté la sécrétion d'IL-8, MMP2 et MMP9. Cette étude suggère que les PAC de canneberges pourraient interférer avec la maturation et la physiologie des cellules ostéoclastiques ainsi que prévenir la résorption osseuse (169).

Les proanthocyanidines extrait de pépins de raisin entraîne une réduction de l'expression des LPS de *P. gingivalis* (170)

Les proanthocyanidines du citron (acide gallique et épicallocatéchine-3-O-gallate) inhibent les enzymes protéolytiques de *P. gingivalis* (171).

Les flavonoïdes possèdent une activité antioxydante, anti-allergique, anti-inflammatoire, cytoprotectrice et antibactérienne (172).

La lutéoline (flavonoïde) est un antioxydant naturel capable d'inhiber les médiateurs des mastocytes, tels que l'histamine, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ . Elle inhibe également la stimulation des cellules T dépendantes des mastocytes (173).

La lutéoline inhibe la libération des leucotriènes (LT) et des prostaglandine D2 (PGD2) (174).

La lutéoline inhibe la libération de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 en inhibant la protéine de phosphorylation de la tyrosine et l'expression du gène médié par le NF- $\kappa$ B des macrophages (175).

La lutéoline inhibe la production de l'oxyde nitrique (NO) in vitro par les fibroblastes gingivaux humains stimulés par un LPS, elle joue un rôle important dans le remodelage des tissus mous parodontale par interférence avec les voies de signalisation du LPS (176).

Choi et al. en 2011 ont montré que la lutéoline réduisait la production de l'IL-6 et de l'oxyde nitrique de façon dose dépendante, en bloquant la signalisation NF- $\kappa$ B par inhibition de la translocation nucléaire et de l'activité de liaison à l'ADN de la sous-unité de NF- $\kappa$ B p50 (105).

La lutéoline inhibe les effets de *P. gingivalis* dans des fibroblastes gingivaux humains en inhibant l'activation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et la protéine kinase spécifique de la sérine/thréonine ainsi que l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) (177).

La quercétine (flavonoïde) est l'un des pièges les plus puissants des espèces réactives de l'oxygène (ROS), y compris les superoxydes et les espèces réactives de l'azote (172).

La quercétine inhibe l'immunoglobuline E (IgE) à libération médiée par l'histamine, la tryptase et la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6, IL-8 et de TNF $\alpha$  à partir de mastocytes humaines en culture (173,174).

La quercétine inhibe la production de NO à partir de fibroblastes gingivaux humains mais de façon moindre que la lutéoline (176).

La quercétine a une activité antimicrobienne in vitro contre *A.A.*, *A. viscosus*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *A. naeslundii* (178).

Enfin la quercétine réduit la formation d'ostéoclastes stimulé par un LPS dans un modèle de rat (97).

### **Le thé en particulier**

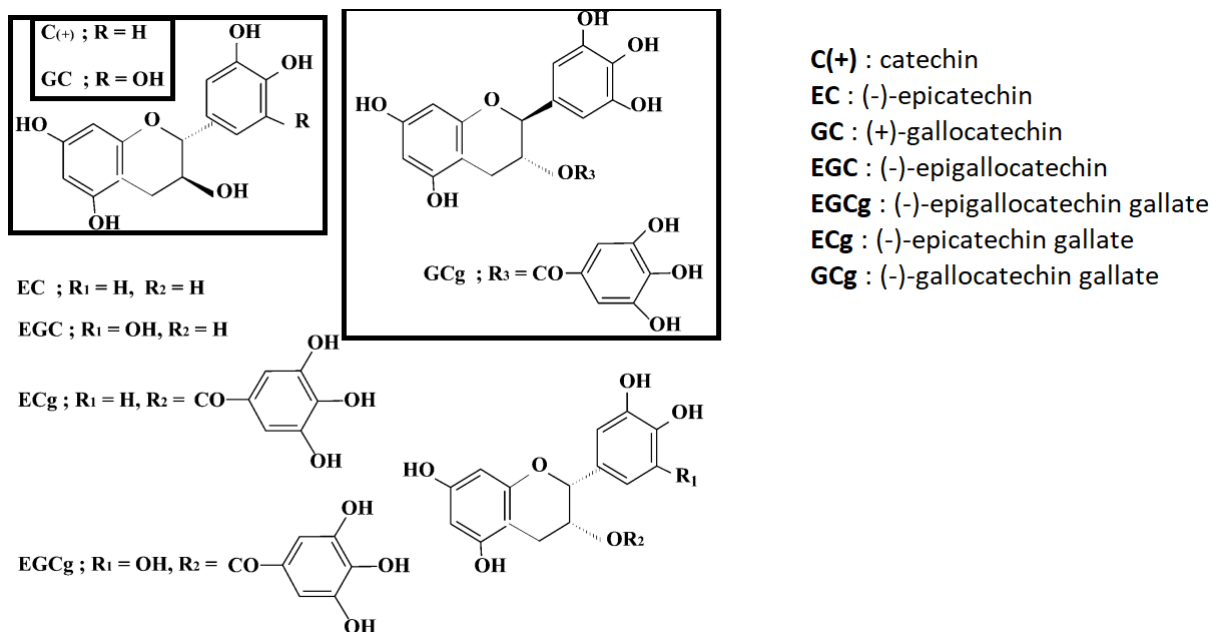
Basé sur le traitement des feuilles séchées de la plante *Camellia sinensis* 4 différents types de thé sont disponibles, le thé vert, le thé noir, le thé oolong et le thé blanc. Exposé à l'oxygène, un processus de macération et d'oxydation (fermentation) des feuilles donne le thé noir. Pour le thé vert, l'oxydation enzymatique est empêchée par un traitement à la vapeur tandis que le thé oolong est semi-fermenté avec un niveau modéré d'oxydation enzymatique pendant le traitement. Le thé blanc est le seul à utiliser des feuilles non matures et comme le

thé vert la fermentation est empêchée ce qui préserve la teneur en catéchines les principaux polyphénols du thé. (179)

Une étude pilote réalisée en Egypte sur 25 patients, montre une diminution du nombre de streptococcus mutans, une diminution de l'acidité de la salive et la plaque, ainsi qu'une réduction de l'indice de saignement gingival, après s'être rincé la bouche avec une solution à base de 2% de thé vert pendant 5 minutes. (180)

Le puissant effet antioxydant du thé vert provient principalement de sa forte concentration en polyphénols. Ce sont eux qui captent et contribuent à éliminer les radicaux libres qui sont nuisibles à l'organisme et au bon fonctionnement du métabolisme.

La quantité d'antioxydants présents dans le thé se compare à celle de plusieurs légumes reconnus dans la lutte contre les radicaux libres : ail, épinards, chou frisé, brocoli. Le thé serait une des plus importantes sources d'antioxydants dans le régime alimentaire. La poudre de thé vert japonais, Matcha, est un des aliments qui possède le plus haut taux ORAC au monde (Oxygen Radical Absorption Capacity), unité de mesure de l'efficacité des antioxydants. Toutefois, la concentration en flavanoides du thé varie selon le type de thé (mélange de thés, déthéiné, instantané) et la méthode de préparation (quantité utilisée, temps d'infusion, température de l'eau). Il est à noter que 85% des antioxydants du thé sont libérés dans les 3 à 5 premières minutes d'infusion.



**Figure 4. Structures des polyphénols du thé vert (181)**

Concernant les contre-indications de la consommation du thé, en raison de sa teneur en théine, le thé peut causer de l'insomnie et de la nervosité ; les femmes enceintes et les enfants doivent donc limiter leur consommation. Le thé réduisant l'absorption de fer, les personnes anémiées doivent également limiter leur consommation.

#### **Le thé prévient la maladie parodontale :**

Les catéchines contenues dans le thé ont la propriété d'empêcher l'action des bactéries buccales qui causent la résorption de l'os en libérant des toxines. Les catéchines inhibent l'action destructrice de ces toxines.

De plus les catéchines qui sont de puissant antioxydant ont un effet anti-inflammatoire ce qui permet d'améliorer l'inflammation du parodonte de manière naturelle, et donc de stopper la résorption osseuse.

Ainsi, par ce triple mécanisme, action directe sur les bactéries, action indirecte sur les toxines, et effet anti-inflammatoire, le thé vert aurait un effet positif sur la résorption osseuse responsable de la maladie parodontale.

Plusieurs chercheurs ont rapporté que les polyphénols du thé vert inhibaient l'activité de la collagénase, de même que la croissance et l'adhérence cellulaire de *P. gingivalis*, connus comme facteurs de virulence dans la maladie parodontale. (182,183)

Hirasawa et al. réalisent une étude clinique pilote en 2002, sur 6 adultes atteints par la maladie parodontale, pour déterminer les effets de la catéchine de thé vert. Un système de libération locale lente par bandes d'hydroxypropylcellulose à la catéchine de thé vert ont été appliquées dans les poches parodontales des patients une fois par semaine pendant 8 semaines. La catéchine du thé vert a montré un effet bactéricide contre les BPR (black-pigmented Gram-negative anaerobic rods)(184).

Yun et al. en 2004, publient une étude sur les effets inhibiteurs de l'épigallocatechine gallate du thé vert sur l'expression de la métalloprotéinase matricielle 9 et sur la formation d'ostéoclastes. Ils traitèrent des cellules ostéoblastiques de souris avec de l'EGCG (20  $\mu$ M) en présence d'extraits de *P. gingivalis*. Les niveaux de transcription de MMP-2, -9 et -13 ont été évalués par RTPCR. L'effet de l'EGCG sur la formation des ostéoclastes a été confirmé par la coloration de la phosphatase acide tartrate résistante (TRAP) dans un système de co-culture de cellules de moelle osseuse de souris et de cellules ostéoblastiques (185).

Le traitement avec les extraits de *P. gingivalis* stimule l'expression de l'ARNm de MMP-9 et cet effet a été significativement réduit par EGCG, tandis que les niveaux de transcription de MMP-2 et MMP-13 n'ont été affectés ni par les extraits de *P. gingivalis* ni par l'EGCG. De plus, l'EGCG inhibait significativement la formation d'ostéoclastes dans le système de co-culture à une concentration de 20  $\mu$ M.

Par la suite en 2007, ils publient une étude qui suggère que l'épigallocatechine gallate empêche la résorption de l'os alvéolaire en inhibant la survie des ostéoclastes à travers l'apoptose médiée par la caspase. Ils ont utilisé un inhibiteur général des caspases, le Z-VAD-FMK, associé à un test d'activité colorimétrique et un Western blotting.

L'EGCG a significativement inhibé, de manière dose-dépendante, la survie des ostéoclastes en induisant leur apoptose via la fragmentation de leur ADN et en induisant l'activation de la caspase-3. Car un traitement supplémentaire avec Z-VAD-FMK a supprimé ces effets. (186)

En 2003, Okamoto et al. ont trouvé que l'EGCG du thé vert a inhibé l'activité de la protéine tyrosine phosphatase dans *Prevotella intermedia* à 0,5 mM. Leurs résultats suggèrent que l'effet inhibiteur observé est dû à la présence d'un fragment galloylé dans la structure (187).

Puis en 2004, Okamoto et al. suggèrent que les catéchines du thé vert pourraient avoir le potentiel de réduire la dégradation parodontale résultant de la puissante activité protéinase de *P. gingivalis*. Cela à la suite de leur étude examinant les effets des catéchines de thé vert sur l'activité de l'Arg-gingipaïne (Rgp) et de la Lys-gingipaïne (Kgp) chez *Porphyromonas gingivalis*. Les dérivés de la catéchine, qui comprennent le (-) gallate d'épigallocatechine, le gallate d'épicatéchine (-), le gallate de gallocatéchine (-) et le gallate de (-) catéchine, inhibent significativement l'activité Rgp. Les concentrations inhibitrices à 50% de ces dérivés de catéchine pour Rgp ont varié de 3 à 5 micromètres. Alors que la (-) - épigallocatechine et la (-) gallocatéchine ont inhibé modérément l'activité Rgp, l'épicatéchine (+) - catéchine et l'acide gallique n'étaient pas efficaces. Ces dérivés de catéchine ont inhibé l'activité de Kgp bien que dans une moindre mesure (188).

*P. gingivalis* produits des métabolites cytotoxiques comme l'acide butyrique, l'acide propionique et l'acide phénylacétique (des acides gras à chaîne courte) dans les poches parodontales. Ces composés pénètrent facilement dans le tissu parodontal, en raison de leur faible masse moléculaire, et perturbent par la suite l'activité des cellules et des systèmes de défense de l'hôte à des concentrations milli-molaires (189).

En 2004, Sakanaka et Okada, ont montré que les polyphénols du thé vert réduisent considérablement la capacité de *Porphyromonas gingivalis* à produire ses métabolites terminaux cytotoxiques. Il est à noter qu'une tasse de thé vert (100 ml) contient généralement 50-150 mg de polyphénols. Cette concentration de polyphénols de thé est presque égale à celles utilisées dans les expériences dans cet article. (181)

Kushiya et al. en 2009 recherchent la relation épidémiologique entre l'ingestion de thé vert et la maladie parodontale. Ils ont analysé 940 hommes japonais âgés de 49 à 59 ans dans le cadre d'un examen médical complet. En utilisant la profondeur de sondage, la perte d'attachement clinique et le saignement au sondage comme paramètres parodontaux, en relation avec la consommation de thé vert. La consommation de thé vert a été définie comme le nombre



de tasses par jour dans un questionnaire auto-administré. Ils ont trouvé une association inverse modeste entre la consommation de thé vert et la maladie parodontale (190).

Une analyse transversale réalisée en 2006 sur 25078 personnes au Japon, conclu qu'à partir du seuil de consommation d'une tasse de thé vert par jour, une diminution du risque relatif de perte de dents est constatée. (191)

En 2011, Maruyama et al. examinent les effets d'un dentifrice contenant des catéchines de thé vert sur le stress oxydatif gingival et l'inflammation parodontale sur le rat. L'application topique d'un dentifrice contenant des catéchines du thé vert a réduit l'infiltration des cellules inflammatoires dans les lésions parodontales à un degré plus élevé que le dentifrice témoin à 8 semaines. La gencive dans laquelle le dentifrice contenant du thé vert était appliqué présentait également un plus faible niveau d'expression de l'hexanoïl-lysine (marqueur de la peroxydation lipidique), de la nitrotyrosine (un marqueur des dommages protéiques oxydatifs) et du facteur nécrosant des tumeurs alpha (indicateur de la prolifération des cytokines pro-inflammatoire). L'ajout de catéchines de thé vert à un dentifrice peut contribuer à la prévention de l'inflammation parodontale en diminuant le stress oxydatif gingival et l'expression des cytokines pro-inflammatoires (192).

Une étude publiée dans *Journal of Periodontology* en 2013 a montré des résultats favorables concernant l'application d'un gel au thé vert au niveau de poches parodontales. Les auteurs ont voulu utiliser les propriétés des polyphénols, anti-inflammatoires et collagénolytiques ; l'expérience menée contre placebo durant 4 semaines dans deux groupes de patients a montré des effets bénéfiques : index de plaque, profondeur de poches et attachement sont tous améliorés en particulier pour le 1<sup>er</sup> indice. (193)

En 2013, Zhao et al. publient une étude sur l'effet du thé vert, blanc, oolong et noir sur la croissance et l'adhérence de *P. gingivalis*, l'activité des protéases hôtes et bactériennes et la sécrétion de cytokines par les cellules épithéliales buccales. Tous les extraits de thé ont inhibé la croissance de *P. gingivalis* (concentrations minimales inhibitrices allant de 200 à 500 µg / ml, des concentrations minimales bactéricides = 500 µg / ml). En outre, ils ont réduit l'adhérence de *P. gingivalis* aux cellules épithéliales buccales de manière dose dépendante. Les extraits de thé ont également inhibé l'activité catalytique de la MMP-9, de l'élastase neutrophile et de la collagénase de *P. gingivalis*. Enfin, les extraits de thé inhibent de façon dose dépendante la

sécrétion de l'IL-6, IL-8, et le ligand de chimiokine CCL-5 par les cellules épithéliales orales stimulé par *P. gingivalis*. Aucune différence marquée dans les divers effets n'a été observés parmi les quatre extraits de thé.

Les peptides antimicrobiens, tels que les bêta-défensines, sécrétés par les cellules épithéliales gingivales, joue un rôle majeur dans la prévention des maladies parodontales. Lombardo et al. en 2014 publient une étude sur la capacité des polyphénols du thé vert à induire la sécrétion de bêta-défensine humaine (hBD) dans les cellules épithéliales gingivales et à protéger les hBD de la dégradation protéolytique par *Porphyromonas gingivalis*.

Ils ont trouvé que la sécrétion de hBD1 et hBD2 a été régulée à la hausse, de façon dose-dépendante, à la suite de la stimulation des cellules épithéliales gingivales avec un extrait de thé vert ou EGCG. L'expression du gène hBD dans les cellules épithéliales gingivales traitées avec des polyphénols de thé vert a également été augmentée. La sécrétion d'hBD1 et de hBD2 induite par l'EGCG semble impliquer une kinase extracellulaire signal-réglée et une protéine de kinase p38 activée par un mitogène. Enfin, l'extrait de thé vert et l'EGCG ont empêché la dégradation des hBD1 et hBD2 par les surnageant de culture de *P. gingivalis* (194).

L'EGCG du thé vert, réduit l'expression de MMP-1 de *Porphyromonas gingivalis* dans les fibroblastes gingivaux en réduisant l'expression de l'IL-6 de ses derniers (195).

Une étude scientifique publiée dans l'International Journal of Dental Hygiène a évalué l'effet d'un dentifrice à base de thé vert, utilisé à la suite d'un assainissement parodontal, dans la gestion de parodontite chronique, en le comparant avec un dentifrice à base de fluorure-triclosan : le dentifrice au thé vert a montré une plus grande réduction de l'inflammation gingivale et des paramètres parodontaux améliorés (196).

Les théaflavines du thé noir réduisent l'expression de MMP-1 et MMP-2 de *P. gingivalis* dans les fibroblastes humains, atténuant la réponse inflammatoire (197).

Le peptide antimicrobien humain cathelicidin (LL-37) possède des propriétés anti-inflammatoires qui peuvent contribuer à atténuer le processus inflammatoire associé à la parodontite chronique.

En 2015, Lombardo et al. ont réalisé un modèle de co-culture tridimensionnelle pour savoir si les polyphénols : le PAC-AC et l'EGCG de thé vert agissent en synergie avec le LL-37 pour réduire la sécrétion de médiateurs inflammatoires par les cellules de la muqueuse buccale (198).

Des fibroblastes et des cellules épithéliales gingivales ont été traités avec des concentrations non cytotoxiques de PAC-AC (25 et 50 mg / ml), d'EGCG (1 et 5 mg / ml), et de LL-37 (0,1 et 0,2 mM) individuellement puis en combinaison (AC-PAC + LL-37 et EGCG + LL-37) ensuite ils les ont été stimulés avec le lipopolysaccharide (LPS) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Des dosages multiplex ELISA ont été utilisés pour quantifier la sécrétion de 54 facteurs hôtes, y compris les chimiokines, les cytokines, les facteurs de croissance, les métalloprotéinases matricielles (MMP) et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP). LL-37, AC-PAC et EGCG, individuellement ou en combinaison, n'ont eu aucun effet sur la régulation de la sécrétion de MMP et de TIMP, mais ils ont inhibé la sécrétion de plusieurs cytokines. Les PAC-AC et LL-37 ont agi en synergie pour réduire la sécrétion du ligand CXC-chimiokine 1 (GRO- $\alpha$ ), du facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), de l'interleukine-6 (IL-6), et ont eu un effet additif sur la réduction de l'interleukine-8 (IL-8), de la protéine inductible à l'interféron- $\gamma$  (IP-10), et de la protéine chimioattractrice monocytaire-1 (MCP-1) en réponse à la stimulation par le LPS. EGCG et LL-37 ont agi en synergie pour réduire la sécrétion de GRO- $\alpha$ , G-CSF, IL-6, IL-8 et IP-10, et ont un effet additif sur la sécrétion de MCP-1.

La combinaison de LL-37, de polyphénols naturels de la canneberge et du thé vert agissent en synergie pour réduire la sécrétion de plusieurs cytokines. De telles combinaisons présentent des résultats prometteurs en tant que thérapies d'appoint potentielles pour le traitement de la parodontite inflammatoire.

En 2017, Ben Lagha et al. explorent les effets des extraits de thé vert et noir ainsi que de leurs composants bioactifs, l'EGCG et les théaflavines, sur la croissance et la virulence de *F. nucleatum*. Les extraits de thé et les composants présentaient divers degrés d'activité antibactérienne pouvant impliquer des dommages à la membrane cellulaire bactérienne et à la chélation du fer. Ils ont également empêché la formation de biofilm par *F. nucleatum* à des concentrations qui n'interféraient pas avec la croissance bactérienne. De plus, le traitement d'un biofilm de *F. nucleatum* préformé avec de l'extrait de thé vert et de l'EGCG a entraîné une diminution de la viabilité du biofilm dans le temps. Les extraits de thé vert et noir, l'EGCG et les théaflavines ont diminué l'adhérence de *F. nucleatum* aux cellules épithéliales orales et aux protéines de la matrice. De plus, ces composants du thé ont également atténué l'hémolyse médiée par l'acide nucléique et la production de sulfure d'hydrogène, deux autres facteurs de

virulence exprimés par cette bactérie. En résumé, cette étude a montré que les polyphénols peuvent être intéressants pour traiter les troubles associés à *F. nucleatum* (199).

L'EGCG du thé posséderait à la fois des propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires. Asahi et al. en 2014 publient une étude sur les effets de l'EGCG du thé sur les biofilms établis et la formation de biofilms par *Porphyromonas gingivalis*. La survie des cellules de biofilm a été mesurée par bioluminescence d'adénosinetriphosphate (ATP). En présence d'EGCG, le taux d'ATP dans les cellules de biofilms établis était significativement diminué par rapport aux témoins. La microscopie électronique à transmission a révélé que l'EGCG endommageait la membrane cellulaire et la paroi cellulaire de *P. gingivalis*. La microscopie confocale à balayage laser a révélé que la proportion de cellules mortes était plus élevée dans les biofilms traités avec l'EGCG. De plus, les effets des concentrations inhibitrices minimales (CMI) de l'EGCG sur la formation du biofilm de *P. gingivalis* étaient dose-dépendants. Les résultats suggèrent que l'EGCG détruit les biofilms de *P. gingivalis* et inhibe la formation de biofilm (200).

## **7. Conclusion**

Les différentes études et recherches scientifiques ont prouvé l'importance des relations entre la nutrition et l'état de santé général et parodontal. Le développement de la parodontite est un processus multifactoriel, à travers lequel l'inflammation induite par les bactéries, modifiée par des facteurs génétiques et environnementaux : les désordres alimentaires, les carences ou les excès, contribuent à l'aggravation des parodontopathies ; une mauvaise hygiène alimentaire n'entraîne pas seule une maladie parodontale. Il est acquis que des facteurs irritatifs locaux, comme le biofilm essentiellement, sont la cause principale de l'apparition des parodontopathies. D'autres facteurs participent à l'accumulation du biofilm : la durée du séjour buccal, la fréquence des prises alimentaires, la composition et la consistance physique des aliments, une mauvaise hygiène buccale., conduit à un hôte trop réactif et à la destruction tissulaire associée. Il est raisonnable d'essayer de contrôler l'inflammation en utilisant à la fois une thérapie mécanique conventionnelle et des compléments nutritionnels.

Cependant, la connaissance des mécanismes impliqués dans ces avantages est encore rare. La plupart des preuves liées au rôle des polyphénols dans les maladies buccales d'origine microbienne sont basées sur des extraits de plantes, qui sont un recueil complexe de différents

composés phénoliques. La recherche axée sur la clarification de la fonction des polyphénols et de leurs métabolites devrait se poursuivre, afin d'élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans leur fonction et aussi de caractériser les interactions exactes qui ont lieu entre ces composés et les pathogènes oraux. De plus, dans la plupart des cas, les preuves suggèrent que les fractions de haut poids moléculaire sont plus efficaces contre l'adhérence des pathogènes buccaux, la formation de biofilms et la viabilité cellulaire que les fractions de bas poids moléculaire.

Un point critique dans l'application des polyphénols en tant que thérapie préventive est la biodisponibilité *in vivo*. Les polyphénols commencent à être métabolisés à partir du moment où ils sont introduits dans la bouche, non seulement par les enzymes de la salive, mais aussi par le microbiote commensal et les activités enzymatiques des agents pathogènes. Cela suggère que les vrais exécutants du bénéfice potentiel des polyphénols sont peut-être leurs métabolites dérivés et non les composés parents tels qu'ils se trouvent dans les aliments. En ce qui concerne ce point, d'autres recherches devraient être menées sur le métabolisme microbien oral des polyphénols et des enzymes impliquées. À cet égard, tous les facteurs impliqués doivent être étudiés en profondeur, afin de déterminer une matrice ou une livraison de véhicule véridique (comme les bains de bouche) applicable à une situation clinique réelle.

De nos jours, de nombreuses personnes considèrent la médecine nutritionnelle comme la médecine de l'avenir.

En tant que professionnels de la santé, nous devons fréquemment évaluer l'état nutritionnel de nos patients et leur apporter des conseils diététiques de base. Nous devons leur préconiser un régime qui se dirige vers une baisse de leurs consommations de glucides raffinés et qui contient plus de fruits, de légumes, de grains entiers...

Pour des patients ayant un bon équilibre alimentaire, il n'existe pas de preuve suffisante justifiant une supplémentation en vitamines ou en minéraux ; toutefois, si les apports alimentaires sont inadéquats, il s'avère judicieux de proposer un traitement avec des suppléments en vitamines et/ou en minéraux.

A ce jour, le traitement de la parodontite consiste principalement en un nettoyage mécanique si nécessaire et un usage local ou général d'antibiotiques. Ainsi, une prise en charge diététique, pourrait être une méthode complémentaire peu coûteuse, sympathique, non invasive

et pourrait augmenter l'efficacité de la prévention et du traitement de la parodontite. Adapter nos pratiques alimentaires pour satisfaire nos besoins physiologiques permet d'assurer le bon fonctionnement de notre système immunitaire dans la lutte contre l'infection, et ainsi de promouvoir une santé parodontale optimale.

Cependant, il convient d'ajouter que le rôle des nutriments dans le maintien de l'intégrité des tissus parodontaux n'est pas suffisamment reconnu.

Par ailleurs, de plus amples recherches permettront de progresser dans les domaines de la thérapeutique et de la prévention : un avenir prometteur.

Au total, la prévention des maladies parodontales passerait, à l'instar des maladies cardiovasculaires ou de l'obésité, par une alimentation équilibrée. Couplée à une bonne hygiène bucco-dentaire, brossage biquotidien des dents, l'utilisation des brossettes interdentaires et le contrôle annuel par le dentiste. Il est conseillé que les personnes diabétiques ou en surpoids soient tout particulièrement suivies par un chirurgien-dentiste ; parce que l'obésité et le diabète engendrent un état inflammatoire chronique (les cellules graisseuses fabriquent des facteurs de l'inflammation), qui favoriserait les maladies parodontales. Par exemple, l'intégration des polyphénols et des oméga 3 dans l'alimentation contribueraient simultanément à la prévention des maladies parodontales et de la prise de poids !

Pour éviter un apport insuffisant en nutriments chez un patient présentant une maladie parodontale, le choix de ses aliments devrait être étroitement surveillé et un protocole de prévention-nutrition en vue de potentialiser sa réponse immunitaire aux thérapeutiques locales serait avantageux.

## **Références :**

1. Sculley DV. Periodontal disease: modulation of the inflammatory cascade by dietary n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Periodontal Res.* 2014 Jun;49(3):277-81.
2. Charon J. Parodontie médicale innovations cliniques. ed. cpd collection JPIO, 2009.
3. Glickman I. Acute vitamin C deficiency and the periodontal tissues; the effect of acute vitamin C deficiency upon the response of the periodontal tissues of the guinea pig to artificially induced inflammation. *J Dent Res.* 1948;27(2):201-10.
4. Amaliya, Timmerman MF, Abbas F et al. Java project on periodontal diseases: the relationship between vitamin C and the severity of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34(4):299-304.
5. Staudte H, Kranz S, Völpel A et al. Comparison of nutrient intake between patients with periodontitis and healthy subjects. *Quintessence Int.* 2012;43(10):907-16.
6. Singh N, Chander Narula S, Kumar Sharma R, et al. Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014;85(2):242-9.
7. Prakash S, Sunitha J, Hans M. Role of coenzyme Q(10) as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. *Indian J Pharmacol.* 2010;42(6):334-7.
8. Neiva RF, Al-Shammari K, Nociti FH Jr et al. Effects of vitamin-B complex supplementation on periodontal wound healing. *J Periodontol.* 2005;76(7):1084-91.
9. Akman S, Canakci V, Kara A, et al. Therapeutic effects of alpha lipoic acid and vitamin C on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical, histochemical, and stereologic study. *J Periodontol.* 2013;84(5):666-74.
10. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology & Infection.* 2006;134(6):1129-40.
11. Dixon D, Hildebolt CF, Miley DD, et al. Calcium and vitamin D use among adults in periodontal disease maintenance programmes. *Br Dent J.* 2009;206(12):627-31.
12. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1433-9.
13. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011;82(1):25-32.
14. Meisel P, Schwahn C, Luedemann J et al. Magnesium deficiency is associated with

- periodontal disease. *J Dent Res.* 2005;84(10):937-41.
15. Orbak R, Kara C, Ozbek E, et al 2007. Effects of zinc deficiency on oral and periodontal diseases in rats. *J Periodontal Res.*;42(2):138-43.
  16. Tamura M, Ochiai K. Zinc and copper play a role in coaggregation inhibiting action of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol.* 2009; 24(1):56-63.
  17. Tamura M, Hirano Y, Koruda K, et al. Effects of zinc and copper on adhesion and hemagglutination of *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens*. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(6):339-43.
  18. Hou J, Yamada S, Kajikawa T, et al. Iron plays a key role in the cytodifferentiation of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2014;49(2):260-7.
  19. Gerster H. The use of n-3 PUFAs (fish oil) in enteral nutrition. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Für Vitamin- Und Ernährungsforschung. Jnl International De Vitaminologie Et Nutrition.* 1995;65(1): 3-20.
  20. Brenna JT. « Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man ». *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2002 5 (2): 127-132.
  21. Lawrence GD. *The Fats of Life: Essential Fatty Acids in Health and Disease.* Rutgers University Press; 2010. pp. 11–43.
  22. Ohno Y, Suto S, Yamanaka M, et al. « ELOVL1 production of C24 acyl-CoAs is linked to C24 sphingolipid synthesis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010. 107 (43): 18439-18444.
  23. Pugh EL, et Kates M. Direct desaturation of eicosatrienoyl lecithin to arachidonoyl lecithin by rat liver microsomes. *Journal of Biological Chemistry* 1977. 252(1):68-73.
  24. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH, et Michaelsen KF. « The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina ». *Progress in Lipid Research.* 2001;40 (1-2): 1-94.
  25. Endres S, De Caterina R, Schmidt EB, et Kristensen SD. « n-3 polyunsaturated fatty acids: update 1995 ». *European Journal of Clinical Investigation* 1995;25 (9): 629-638.
  26. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, et al. « Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression ». *The Journal of Biological Chemistry* 2003;278 (44): 43807-43817.
  27. Bielski BH, Arudi RL, et Sutherland MW. « A study of the reactivity of HO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>- with unsaturated fatty acids ». *The Journal of Biological Chemistry* 1983;258 (8):4759-4761.



28. Luostarinen R, et Saldeen T. Dietary fish oil decreases superoxide generation by human neutrophils: relation to cyclooxygenase pathway and lysosomal enzyme release. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. 1996 ; 55 (3): 167-172.
29. Ruiz-Gutiérrez V, Pérez-Espinoza A, Vázquez CM, et Santa-María C. Effects of dietary fats (fish, olive and high-oleic-acid sunflower oils) on lipid composition and antioxidant enzymes in rat liver ». *The British Journal of Nutrition* 1999. 82 (3): 233-241.
30. Richard D, Kefi K, Barbe U, et al. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacol Res*, 2008;57(6):451-455. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.05.002>
31. Casos K, Zaragoza MC, Zarkovic N, et al. A fish-oil- rich diet reduces vascular oxidative stress in apoE<sup>-/-</sup> mice. *Free Radic Res*. 2010 ; 44(7):821-829.
32. Giordano E, F. Visioli, Long-chain omega 3 fatty acids: molecular bases of potential antioxidant actions, *Prostagl. Leukot. Essent. Fat. acids* 90 (1) (2014) 1e4.
33. Di Nunzio M, Valli V, Bordoni A, 2011. Pro- and anti-oxidant effects of polyunsaturated fatty acid supplementation in HepG2 cells. *Prostag Leukotr Ess*. 2011 85(3-4):121-127. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.07.005>
34. Kroes R, Schaefer EJ, Squire RA, et al. A review of the safety of DHA45-oil. *Food Chem Toxicol*. 2003 ; 41(11):1433- 1446.
35. Arterburn LM, Oken HA, Hoffman JP, et al. Bioequivalence of docosahexaenoic acid from different algal oils in capsules and in a DHA-fortified food. *Lipids*. 2007; 42(11):1011-1024. <https://doi.org/10.1007/s11745-007-3098-5>
36. Carballeira NM. New advances in fatty acids as antimalarial, antimycobacterial and antifungal agents. *Prog Lipid Res*. 2008 ; 47(1):50-61.
37. Das UN. Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)? *Lipids Health Dis*. 2008 ; 7(1):9. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-7-9>
38. Desbois AP, Smith VJ, Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential, *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 85 (6) (2010) 1629-42
39. Desbois AP. Antimicrobial properties of eicosapentaenoic acid (C20:5n-3). In: Kim SK (Ed.), *Marine Microbiology*. Wiley Online Library. 2013 ; p.351-367.
40. Burlingame B, Nishida C, Uauy R, et al. Fats and fatty acids in human nutrition: introduction. *Ann Nutr Metab*. 2009 ; 55(1-3):5-7. <https://doi.org/10.1159/000228993>
41. Desbois A.P., A. Mearns-Spragg, V.J. Smith, A fatty acid from the diatom *Phaeodactylum*

- tricornutum is antibacterial against diverse bacteria including multi-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Mar. Biotechnol.* (NY) 11 (1) (2009) 45e52.
42. Farrington, M., N. Brenwald, D. Haines and E. Walpole: Resistance to desiccation and skin fatty acids in outbreak strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Microbiol.* 1992 ; 36, 56-60.
  43. Hazell, S.L. and D.Y. Graham: Unsaturated fatty acids and viability of *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 1990 ; 28, 1060-1061.
  44. Shin, S.Y., V.K. Bajpai, H.R. Kim and S.C. Kang: Antibacterial activity of eicosapentaenoic acid (EPA) against foodborne and food spoilage microorganisms. *LWT-Food Sci. Technol.* 2007 ; 40, 1515- 1519.
  45. Bergsson, G., J. Arnfinnsson, O. Steingrímsson and H. Thormar: In vitro killing of *Candida albicans* by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001 ; 45, 3209- 3212.
  46. Elkazzaz Nihal T., Salwa Y.AbdElSamad, Khadiga Y. Kawana, Azza S. Kora. Effect of fish oil on alveolar bone of rats with induced rheumatoid arthritis. *Alexandria Dental Journal.* 2016 ; Vol.41 Pages:176-181
  47. El Khouli AM, El-Gendy EA. Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Feb;117(2):191-6.
  48. Nosratzahi T, Akar A. Efficacy of Omega-3 in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis: Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Chin J Dent Res.*2016;19(3):159-64.
  49. Siscovick DS et al., "Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association, *Circulation.* Published online March 13, 2017
  50. Kris-Etherton PM et al., "Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease," *Circulation*, vol. 106, no. 21 (November 19, 2002): 2747-2757
  51. Young O, Saswata T, Eun JB et al. GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory & Insulin-Sensitizing Effects.*Cell.* 2010 ; 142(5):687-698
  52. Alam SQ, Bergens BM, Alam BS. Arachidonic acid, prostaglandin E2 and leukotriene C4 levels in gingiva and submandibular salivary glands of rats fed diets containing n-3 fatty acids. *Lipids* 1991;26:895-900.
  53. Campan P, Planchand PO, Duran D. Pilot study on n-3 polyunsaturated fatty acids in the

- treatment of human experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1997 ; 24: 907–913
54. Eberhard J, Heilmann F, Ac ılıl Y, Albers HK, Jepsen S: Local application of n<sup>a</sup>3 or n<sup>a</sup>6 polyunsaturated fatty acids in the treatment of human experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 364–369.
55. Rosenstein ED, Kushner LJ, Kramer N, Kazandjian G. Pilot study of dietary fatty acid supplementation in the treatment of adult periodontitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003 ; 68 : 213–218.
56. Requirand P, Gibert P, Tramini P, Cristol JP, Descomps B. Serum Fatty acid imbalance in bone loss : example with periodontal disease. *Clin Nutr.* 2000 ; 19 : 271-276.
57. Watkins B A. Fatty Acids Modulate Bone Formation and Cartilage Function. *International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids.* Ed: Arthur A. Spector, Washington, USA. 1997 ; Vol 4,1.
58. Vardar S, Buduneli E, Türkoğlu O, et al. Therapeutic versus prophylactic plus therapeutic administration of omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2004;75(12):1640-6.
59. Vardar S, Buduneli E, Baylas H, Berdeli AH, Buduneli N, Atilla G. Individual and combined effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor and omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2005 ; 76 : 99-106
60. Vardar S, Buduneli N, Buduneli E, Kardeşler L, Baylas H, Atilla G, Lappin D, Kinane DFJ. Dietary Supplementation of Omega-3 Fatty Acid and Circulating Levels of Interleukin-1 $\beta$ , Osteocalcin, and C-Reactive Protein in Rats. *J Periodontol.* 2006 ; 77 : 814-820.
61. Vardar S, Buduneli E, Turkoglu O, Buduneli N, Atilla G, Wahlgren J, Sorsa T, Baylas H. The effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor/celecoxib and omega -3 fatty acid on matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and laminin-5 $\gamma$ 2-chain immunolocalization in experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2008 ; 79, 1934-1941.
62. Hamazaki K, Itomura M, Sawazaki S, Hamazaki T. Fish oil reduces tooth loss mainly through its anti-inflammatory effects? *Med Hypotheses.* 2006; 67 : 868–870.
63. Kesavalu L, Vasudevan B, Raghu B, et al. Omega-3 fatty acid effect on alveolar bone loss in rats. *J Dent Res.* 2006 ;85(7):648-52.
64. Bendyk A, Marino V, Zilm PS, et al. Effect of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental periodontitis in the mouse. *J Periodontal Res.* 2009 ;44(2):211-6.

65. Kesavalu L, Bakthavatchalu V, Rahman MM, Su J, Raghu B, Dawson D, Fernandes G, Ebersole JL. Omega-3 fatty acid regulates inflammatory cytokine/mediator messenger RNA expression in *Porphyromonas gingivalis* induced experimental periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol.* 2007 ; 22 : 232–239.
66. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: The beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005;6:1191-1197.
67. Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, Haworth O, Hong S, Kazani S, Israel E, Haley KJ, Serhan CN. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2007;178:496-502.
68. Iwasaki M, Yoshihara A, Moynihan P, Watanabe R, Taylor GW, Miyazaki H. Longitudinal relationship between dietary omega-3 fatty acids and periodontal disease. *Nutrition* 2010 ; 26:1105-1109.
69. Naqvi AZ, Buettner C, Phillips RS, et al. n-3 fatty acids and periodontitis in US adults. *J Am Diet Assoc.*2010 ;110(11):1669-75.
70. Deore D. Girish, Abhijit N. Gurav, Rahul Patil, Abhijeet R. Shete, Ritam S. NaikTari, Saurabh P. Inamdar. Omega 3 fatty acids as a host modulator in chronic periodontitis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Periodontal Implant Sci* 2014;44:25-32 <http://dx.doi.org/10.5051/jpis.2014.44.1.25>
71. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B, et al. Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70:490-503.
72. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med* 2003;35:772-81.
73. Madsen T, Christensen JH, Blom M, Schmidt EB. The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: a dose-response study. *Br J Nutr* 2003;89:517-22.
74. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Kluft C, Katan MB, Zock PL. Intake of n-3 fatty acids from fish does not lower serum concentrations of C-reactive protein in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1440-2.

75. Marion-Letellier, R., et al., Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *Eur J Pharmacol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.004i>
76. Marion-Letellier R, Butler M, Dechelotte P, Playford RJ, Ghosh S. Comparison of cytokine modulation by natural peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands with synthetic ligands in intestinal-like Caco-2 cells and human dendritic cells—Potential for dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in intestinal inflammation. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:939-948.
77. Martinez GL, Koury JC, Martins MA, Nogueira F, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CM. Serum level changes of long chain-polyunsaturated fatty acids in patients undergoing periodontal therapy combined with one year of omega-3 supplementation: a pilot randomized clinical trial. *J Periodontal Implant Sci.* 2014; 44:169-177.
78. Figueredo CM, Martinez GL, Koury JC, et al. Serum levels of long-chain polyunsaturated fatty acids in patients with periodontal disease. *J Periodontol.* 2013; 84(5):675-82.
79. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J* 2006 ; 20:401-403.
80. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 2007 ; 179: 7021-7029
81. Sun YP, Oh SF, Uddin J, Yang R, Gotlinger K, Campbell E, et al. Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer: stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *J Biol Chem* 2007; 282:9323-9334.
82. Faizuddin M, Tarannum F, Korla N, Swamy S. Association between long-term aspirin use and periodontal attachment level in humans: a cross-sectional investigation. *Aust Dent J* 2012 ; 57:45-50.
83. El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol.* 2010 ; 81(11):1635-43.
84. Elkhoul AM. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). *J Periodontal Res.* 2011 ;46(2):261-8.
85. Jenabian Niloufar, Ali Akbar Moghadamnia, Mahtab Hamzeh, Soheil Azarakhsh, Amirhosein Shakoopour. Effect of Omega-3 Fatty Acid in Treatment of Patients with

- Moderate Gingival Inflammation. *J Periodontol Implant Dent* 2012;4(2): 73-76.
86. Naqvi AZ, Hasturk H, Mu L et al 2014; Docosahexaenoic Acid and Periodontitis in Adults: A Randomized Controlled Trial, *J Dent Res.* 2014 ; 93(8):767-773.
87. Naqvi AZ, Mu L, Hasturk H, Van Dyke TE, Mukamal KJ, Goodson JM; The Impact of Docosahexaenoic Acid Therapy on Subgingival Plaque Microbiota, *J Periodontol.* 2017 Sep;88(9):887-895. doi: 10.1902/jop.2017.160398.
88. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 349-361.
89. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 717-725.
90. Farhad Shirin Zahra, Shahram Amini, Atefe Mahdian, Mehrdad Barkatain, Morvarid Mafi. Adjunctive Low-Dose Aspirin plus Omega-3 Fatty Acid versus Low-Dose Doxycycline on Chronic Periodontitis. *Journal of Islamic Dental Association of IRAN (JIDAI) Autumn* 2014 ;26, (4).
91. Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2002Jul; 73(7):762-9.
92. Wang CW, Colas RA, Dalli J, Arnardottir HH, Nguyen D, Hasturk H, Chiang N, Van Dyke TE, Serhan CN. Maresin 1 biosynthesis and proresolving anti-infective functions with human-localized aggressive periodontitis leukocytes. *Infect Immun.* 2015; 84: 658-665
93. Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by resolvin E1. *PLoS One* 2011 ; 6:e24422
94. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010 ; 142(5):687-698
95. Bloch MH & Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology : systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry.* 2011 ; 50:991-1000.
96. Zheng CJ, Yoo JS, Lee TG, et al. Fatty acid synthesis is a target for antibacterial activity of unsaturated fatty acids. *FEBS Lett,* 2005 ; 579(23):5157-5162.
97. Cheng W.C., Huang R.Y., Chiang C.Y., Chen J.K., Liu C.H., Chu C.L., Fu E. Ameliorative

- effect of quercetin on the destruction caused by experimental periodontitis in rats. *J. Periodontal. Res.* 2010 ; 45, 788–795.
98. Mil-Homens D, Bernardes N, Fialho AM, The antibacterial properties of docosahexaenoic omega-3 fatty acid against the cystic fibrosis multiresistant pathogen *Burkholderia cenocepacia*, *FEMS Microbiol. Lett.* 328 (1) (2012) 61-9.
  99. Choi J.S., N.H. Park, S.Y. Hwang, J.H. Sohn, I. Kwak, K.K. Cho, I.S. Choi, The antibacterial activity of various saturated and unsaturated fatty acids against several oral pathogens, *J. Environ. Biol.* 34 (4) (2013) 673e676.
  100. Sun M, Zhou Z, Dong J, Zhang J, Xia Y, Shu R, Antibacterial and antibiofilm activities of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) against periodontopathic bacteria, *Microbial Pathogenesis* (2016).
  101. Peng Y, Zheng Y, Zhang Y, Zhao J, Chang F, Lu T, Zhang R, Li Q, Hu X, Li N, Different effects of omega-3 fatty acids on the cell cycle in C2C12 myoblast proliferation, *Mol. Cell Biochem.* 367 (1-2) (2012) 165-73.
  102. Yang YC, Lii CK, Wei YL, Li CC, Lu CY, Liu KL, Chen HW, Docosahexaenoic acid inhibition of inflammation is partially via cross-talk between Nrf2/heme oxygenase 1 and IKK/NF-kappaB pathways, *J. Nutr. Biochem.* 24 (1) (2013) 204-12.
  103. Choi EY, Jin JY, Choi JI, Choi IS, Kim SJ, DHA suppresses *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages, *Br. J. Nutr.* 111 (7) (2014) 1221-30.
  104. Moberaten K, Haug TM, Kleiveland CR, Lea T, Omega-3 and omega-6 PUFAs induce the same GPR120-mediated signalling events, but with different kinetics and intensity in Caco-2 cells, *Lipids Health Dis.* 12 (2013) 101.
  105. Choi E.Y., Jin J.Y., Choi J.I., Choi I.S., Kim S.J. Effects of luteolin on the release of nitric oxide and interleukin-6 by macrophages stimulated with lipopolysaccharide from *Prevotella intermedia*. *J. Periodontol.* 2011 ; 82, 1509–1517.
  106. Leung KP, Crowe TD, Abercrombie JJ, Molina CM, Bradshaw CJ, Jensen CL, Luo Q, Thompson GA, Control of oral biofilm formation by an antimicrobial decapeptide, *J. Dent. Res.* 84 (12) (2005) 1172-7
  107. Paju S, Scannapieco FA, Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections, *Oral Dis.* 13 (6) (2007) 508-12.
  108. Huang CB, Ebersole JL, A novel bioactivity of omega-3 polyunsaturated fatty acids and

- their ester derivatives, *Mol. Oral Microbiol.* 25 (1) (2010) 75-80
109. Correia M, Michel V, Matos AA, Carvalho P, Oliveira MJ, Ferreira RM, Dillies MA, Huerre M, Seruca R, Figueiredo C, Machado JC, Touati E, Docosahexaenoic acid inhibits *Helicobacter pylori* growth in vitro and mice gastric mucosa colonization, *PLoS One* 7 (4) (2012) e35072
110. Bergsson G, Steingrímsson O, Thormar H, Bactericidal effects of fatty acids and monoglycerides on *Helicobacter pylori*, *Int. J. Antimicrob. Agents* 20 (4) (2002)258-62
111. Imamura T, The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease, *J. Periodontol.* 74 (1) (2003) 111-8.
112. O'Brien-Simpson NM, Veith PD, Dashper SG, Reynolds EC, Antigens of bacteria associated with periodontitis, *Periodontol.* 2000 35 (2004) 101-34.
113. Han YW, Ikegami A, Rajanna C, Kawsar HI, Zhou Y, Li M, Sojar HT, Genco RJ, Kuramitsu HK, Deng CX, Identification and characterization of a novel adhesin unique to oral fusobacteria, *J. Bacteriol.* 187 (15) (2005) 5330-40.
114. Abdullah Al M, Sugimoto S, Higashi C, Matsumoto S, Sonomoto K, Improvement of multiple-stress tolerance and lactic acid production in *Lactococcus lactis* NZ9000 under conditions of thermal stress by heterologous expression of *Escherichia coli* DnaK, *Appl. Environ. Microbiol.* 76 (13) (2010) 4277-85.
115. Miao L, Liu Y, Li Q, Wang Z, Li H, Zhang G, Screening and sequence analysis of the hemolysin gene of *Fusobacterium necrophorum*, *Anaerobe* 16 (4) (2010) 402-4.
116. Sasaki-Imamura T, Yano A, Yoshida Y, Production of indole from L-tryptophan and effects of these compounds on biofilm formation by *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586, *Appl. Environ. Microbiol.* 76 (13) (2010) 4260-8.
117. Schuchardt JP, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations: a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis.* 2011;10:145. doi: 10.1186/1476-511X-10-145.
118. Offman E, Marengo T, Ferber S, Johnson J, Kling D, Curcio D, Davidson M. Steady-state bioavailability of prescription omega-3 on a low-fat diet is significantly improved with a free fatty acid formulation compared with an ethyl ester formulation: the ECLIPSE II study. *Vasc Health Risk Manag.* 2013 ; 9:563–573. doi: 10.2147/ VHRM.S50464.
119. Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, Aardestrup I, Schmidt EB. Bioavailability of marine



- n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*.2010;83:137–141
120. Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Nutrition* 2009 ; 28: 525-42. Review.
  121. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2011 ; 72: 1577-84.
  122. Jackman JA, Yoon BK, Li D, et al. Nanotechnology formulations for antibacterial free fatty acids and monoglycerides. *Molecules*. 2016 ; 21(3):305.
  123. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 ; 95:559-569.
  124. Crozier A, Jaganath IB, et Clifford MN. « Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health ». *Natural Product Reports*. 2009 ; 26 (8): 1001-1043.
  125. Aoun, M. (2011). Modulation nutritionnelle du métabolisme lipidique et de la mitochondrie (structure et fonction) : effet des lipides et des polyphénols (Thèse de doctorat, Université Montpellier 2 (Sciences et Techniques), FRA).
  126. Spencer JPE, Abd El Mohsen MM, Minihane A-M, et Mathers JC. « Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research ». *The British Journal of Nutrition*. 2008 ; 99 (1): 12-22.
  127. Mennen LI, Walker R, Bennetau-Pelissero C, et Scalbert A. « Risks and safety of polyphenol consumption ». *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 ; 81 (1 Suppl): 326S-329S.
  128. Scalbert A, et Williamson G. « Dietary intake and bioavailability of polyphenols ». *The Journal of Nutrition*. 2000 ; 130 (8S Suppl): 2073S-85S.
  129. Clifton PM. « Effect of Grape Seed Extract and Quercetin on Cardiovascular and Endothelial Parameters in High-Risk Subjects ». *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. 2004 ; (5): 272-278.
  130. Manach C, Scalbert A, Morand C, et al. 2004. « Polyphenols: food sources and bioavailability ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 79 (5): 727-747.
  131. Renaud S, et de Lorgeril M. « Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for

- coronary heart disease ». *Lancet*. 1992 ; 339 (8808):1523-1526.
132. Constant J. « Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox ». *Coronary Artery Disease*. 1997 ; 8 (10): 645-649.
133. Bradamante S, Barengi L, et Villa A. « Cardiovascular protective effects of resveratrol ». *Cardiovascular Drug Reviews*. 2004 ; 22 (3): 169-188.
134. Facino RM, Carini M, Aldini G, et al. « Diet enriched with procyanidins enhances antioxidant activity and reduces myocardial post-ischaemic damage in rats ». *Life Sciences*. 1999 ; 64 (8): 627-642.
135. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. « Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area ». *Revue Neurologique*. 1997 ; 153 (3): 185-192.
136. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, et al. « The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease ». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 1995 ; 235 (2): 207-219.
137. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. « Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes ». *Science*. 1997 ; 275 (5297): 218-220.
138. Angulo P. « Nonalcoholic fatty liver disease ». *The New England Journal of Medicine*. 2002 ; 346 (16): 1221-1231.
139. Roussel A-M, Hininger I, Benaraba R, et al. 2009. « Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese ». *Journal of the American College of Nutrition*. 2009 ; 28 (1): 16-21.
140. Arts ICW, et PCH Hollman. « Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies ». *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 ; 81 (1 Suppl): 317S-325S.
141. Hollman PC, Cassidy A, Comte B, et al. « The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established ». *The Journal of Nutrition*. 2011 ; 141 (5): 989S-1009S.
142. Schewe T, Steffen Y, et Sies H. « How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper ». *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008 ; 476(2):102-106.
143. Moskaug JØ, Carlsen H, Myhrstad MCW, et Blomhoff R. « Polyphenols and glutathione synthesis regulation ». *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 ; 81 (1 Suppl): 277S-283S.

144. Peng C-H, Liu L-K, Chuang C-M, et al. « Mulberry water extracts possess an anti-obesity effect and ability to inhibit hepatic lipogenesis and promote lipolysis ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011 ; 59 (6): 2663-2671.
145. Furiga A, Lonvaud-Funel A, Dorignac G and Badet C. In vitro anti-bacterial and anti-adherence effects of natural polyphenolic compounds on oral bacteria A. *Journal of Applied Microbiology*. 2008 ; 105:1470–1476
146. Furiga A, Lonvaud-Funel A, Badet C. In vitro study of antioxidant capacity and antibacterial activity on oral anaerobes of a grape seed extract. *Food Chemistry*. 2009 ; 113:1037–1040
147. Furiga A, C. Roques and C. Badet. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria A. *Journal of Applied Microbiology*. 2013 ; 116, 761-771.
148. Ammar N., Diwanny A.E., Osman N., Gaafar S., Amin N. Flavonoids as possible preventive for dental plaque. *Arch. Pharm. Res*. 1990 ; 13, 211–213.
149. Arweiler N.B., Pergola G., Kuenz J., Hellwig E., Sculean A., Auschill T.M. Clinical and antibacterial effect of an anti-inflammatory toothpaste formulation with *Scutellaria baicalensis* extract on experimental gingivitis. *Clin. Oral Invest*. 2011 ; 15,909–913
150. Morawiec T., Dzedzic A., Niedzielska I., Mertas A., Tanasiewicz M., Skaba D., Kasperski J., horowska-Pieniazek A., Kucharzewski M., Szaniawska K., Wieckiewicz W., Wieckiewicz M. The biological activity of propoliscontaining toothpaste on oral health environment in patients who underwent implant-supported prosthodontic rehabilitation. *Evid. Based Complement Alternat. Med*. 2013, 704947.
151. Muñoz-Gonzalez I.; Thurnheer T.; Bartolome B.; Moreno-Arribas M.V. Red Wine and Oenological Extracts Display Antimicrobial Effects in an Oral Bacteria Biofilm Model. *J. Agric. Food Chem*. 2014, 62 (20), 4731–4737
152. Ben Lagha A.; Dudonne S.; Desjardins Y.; Grenier D. Wild Blueberry (*Vaccinium angustifolium* Ait.) Polyphenols Target *Fusobacterium nucleatum* and the Host Inflammatory Response: Potential Innovative Molecules for Treating Periodontal Diseases. *J. Agric. Food Chem*. 2015, 63 (31), 6999–7008.
153. Chae HS, Park HJ, Hwang HR et al. The effect of antioxidants on the production of pro-inflammatory cytokines & orthodontic tooth movement. *Mol Cells*. 2011 ; 32(2):189-96.
154. Tanaka, K., Sasaki, S., Murakami, K., Okubo, H., Takahashi, Y., Miyake, Y.

- Relationship between soy and isoflavone intake and periodontal disease: the freshmen in Dietetic Courses Study II. *BMC Public Health*. 2008 ; 8, 39.
155. Tomofuji, T., Ekuni, D., Irie, K., Azuma, T., Endo, Y., Tamaki, N., Sanbe, T., Murakami, J., Yamamoto, T., Morita, M. Preventive effects of a cocoa-enriched diet on gingival oxidative stress in experimental periodontitis. *J. Periodontol*. 2009 ; 80,1799–1808.
156. Tominari, T., Hirata, M., Matsumoto, C., Inada, M., Miyaura, C. Polymethoxy flavonoids, nobiletin and tangeretin, prevent lipopolysaccharide-induced inflammatory bone loss in an experimental model for periodontitis. *J. Pharmacol. Sci*. 2012 ;119,390–394.
157. Park H.-J.; Jeong S.-K.; Kim S.-R.; Bae S.-K.; Kim W.-S.; Jin S.-D.; Koo T. H.; Jang H.-O.; Yun I.; Kim K.-W.; Bae M.-K. Resveratrol inhibits *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF- $\kappa$ B activation. *Arch. Pharmacol Res*. 2009, 32 (4), 583–591.
158. Minagawa T.; Okui T.; Takahashi N.; Nakajima T.; Tabeta K.; Murakami S.; Yamazaki K. Resveratrol suppresses the inflammatory responses of human gingival epithelial cells in a SIRT1 independent manner. *J. Periodontal Res*. 2015, 50 (5), 586–593.
159. Murakami Y., Kawata A., Ito S., Katayama T., Fujisawa S. The radical scavenging activity and cytotoxicity of resveratrol, orcinol and 4-allylphenol and their inhibitory effects on Cox-2 gene expression and Nf-kappab activation in RAW264.7 cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*-fimbriae. *In vivo*. 2015 ; (Vol.29, pp. 341e349).
160. Yamakoshi, J., Saito, M., Kataoka, S., Kikuchi, M. Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *Food Chem.Toxicol*. 2002 ; 40, 599–607.
161. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Cranberry components inhibit interleukin-6, interleukin-8, and prostaglandin E production by lipopolysaccharide-activated gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2007;115:64–70.
162. La VD, Howell AB, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins inhibit MMP production and activity. *J Dent Res* 2009;88: 627–32.
163. La VD, Howell AB, Grenier D. Anti-*Porphyromonas gingivalis* and anti-inflammatory activities of A-type cranberry proanthocyanidins. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1778–84.
164. Tanabe, S., Santos, J., La, V.D., Howell, A.B., Grenier, D. A-type cranberry proanthocyanidins inhibit the RANKL-dependent differentiation and function of human osteoclasts. *Molecules*. 2011 ; 16, 2365–2374

165. Lohr, G., Beikler, T., Podbielski, A., Standar, K., Redanz, S., Hensel, A. Polyphenols from *Myrothamnus flabellifolia* Welw. inhibit in vitro adhesion of *Porphyromonas gingivalis* and exert anti-inflammatory cytoprotective effects in KB cells. *J. Clin. Periodontol.* 2011 ; 38, 457–469.
166. Feldman, M., Grenier, D. Cranberry proanthocyanidins act in synergy with licochalcone A to reduce *Porphyromonas gingivalis* growth and virulence properties, and to suppress cytokine secretion by macrophages. *J. Appl. Microbiol.* 2012 ; 113, 438–447.
167. Bonifait, L., Grenier, D. Cranberry polyphenols: potential benefits for dental caries and periodontal disease. *J. Can. Dent. Assoc.* 2010 ; 76, a130.
168. Feghali K, Feldman M, La VD, Santos J, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins: natural weapons against periodontal diseases. *J Agric Food Chem* 2012 ; 60:5728–35.
169. Mukherjee M, Bandyopadhyay P, Kundu D. Exploring the role of cranberry polyphenols in periodontitis: A brief review. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18:136-9.
170. Ci X. K., Chen L. P., & Ou X. Y. (2015). Grape seed proanthocyanidin extracts inhibit lipopolysaccharide of *Porphyromonas gingivalis*. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 24, 433e436.
171. de Oliveira Caleare A., Hensel A., Mello J.C., Pinha A.B., Panizzon G.P., Lechtenberg M. Flavan-3-ols and proanthocyanidins from *Limonium brasiliense* inhibit the adhesion of *Porphyromonas gingivalis* to epithelial host cells by interaction with gingipains. *Fitoterapia*, 2017 ; 118, 87e93.
172. Middleton, E.J., Kandaswami, C., Theoharides, T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000 ; 52, 673–751.
173. Kempuraj, D., Madhappan, B., Christodoulou, S., Boucher, W., Cao, J., Papadopoulou, N., Cetrulo, C.L., Theoharides, T.C., 2005. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 145, 934–944.
174. Kimata, M., Shichijo, M., Miura, T., Serizawa, I., Inagaki, N., Nagai, H. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin. Exp. Allergy.* 2000 ; 30, 501–508.
175. Xagorari, A., Papapetropoulos, A., Mauromatis, A., Economou, M., Fotsis, T., Roussos, C. Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory

- cytokine production in macrophages. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001 ; 296, 181–187.
176. Gutierrez-Venegas, G., Kawasaki-Cardenas, P., rroyo-Cruz, S.R., Maldonado-Frias, S. Luteolin inhibits lipopolysaccharide actions on human gingival fibroblasts. *Eur. J. Pharmacol.* 2006 ; 541, 95–105.
177. Gutierrez-Venegas, G., Contreras-Sanchez, A. Luteolin and fisetin inhibit the effects of lipopolysaccharide obtained from *Porphyromonas gingivalis* in human gingival fibroblasts. *Mol. Biol. Rep.* 2013 ; 40, 477–485.
178. Li M., Xu Z. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity. *Arch. Pharm. Res.* 2008 ; 31, 640–644.
179. Cooper, R., Green tea and theanine: health benefits. *Int J Food Sci Nutr*, 2012. 63 Suppl 1: p. 90-7.
180. Awadalla HI, Ragab MH, Bassuoni MW, Fayed MT, Abbas MO. A pilot study of the role of green tea use on oral health. *Int J Dent Hygiene* 9, 2011; 110–116.
181. Sakanaka Senji, Okada Yuki. Inhibitory Effects of Green Tea Polyphenols on the Production of a Virulence Factor of the Periodontal-Disease-Causing Anaerobic Bacterium *Porphyromonas gingivalis*. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52, 1688–1692
182. Sakanaka, S.; Aizawa, M.; Kim, M.; Yamamoto, T. Inhibitory effects of green tea polyphenols on growth and cellular adherence of an oral bacterium, *Porphyromonas gingivalis*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1996, 60, 745-749
183. Makimura, M.; Hirasawa, M.; Kobayashi, K.; Indo, J.; Sakanaka, S.; Taguchi, T.; Otake, S. Inhibitory effect of tea catechins on collagenase activity. *J. Periodontol.* 1993, 64, 630-636.
184. Hirasawa M, Takada K, Makimura M, Otake S. Improvement of periodontal status by green tea catechin using a local delivery system: A clinical pilot study. *J Periodont Res* 2002; 37: 433–438.
185. Yun J-H, Pang E-K, Kim C-S, Yoo Y-J, Cho K-S, Chai J-K, Kim C-K, Choi S-H. Inhibitory effects of green tea polyphenol (–)-epigallocatechin gallate on the expression of matrix metalloproteinase-9 and on the formation of osteoclasts. *J Periodont Res* 2004; 39; 300–307. doi: 10.1111/j.1600-0765.2004.00743.x
186. Yun J-H, Kim C-S, Cho K-S, Chai J-K, Kim C-K, Choi S-H. (–)-Epigallocatechin gallate induces apoptosis, via caspase activation, in osteoclasts differentiated from RAW 264.7 cells. *J Periodont Res* 2007; 42: 212–218.

187. Okamoto M, Leung KP, Ansai T, Sugimoto A, Maeda N. Inhibitory effects of green tea catechins on protein tyrosine phosphatase in *Prevotella intermedia*. *Oral Microbiol Immunol*. 2003;vol.18: 192–195.
188. Okamoto M, Sugimoto A, Leung KP, Nakayama K, Kamaguchi A, Maeda N. Inhibitory effect of green tea catechins on cysteine proteinases in *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol*. 2004 Apr;19(2):118-20.
189. Kurita-Ochiai, T.; Fukushima, K.; Ochiai, K. Volatile fatty acids, metabolic byproducts of periodontopathic bacteria, inhibit lymphocyte proliferation and cytokine production. *J. Dent. Res*. 1995, 74, 1367-1373.
190. Kushiyama Mitoshi, Shimazaki Yoshihiro, Murakami Masatoshi, Yamashita Yoshihisa. Relationship Between Intake of Green Tea and Periodontal Disease. *J Periodontol* 2009;80:372-377. doi: 10.1902/jop.2009.080510
191. Koyama Y, Kuriyama S, Aida J, Sone T, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, et al. Association between green tea consumption and tooth loss: Cross-sectional results from the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Prev Med* 2010;50:173-9.
192. Maruyama Takayuki, Tomofuji Takaaki, Endo Yasumasa, Koichiro Irie, Tetsuji Azuma, Daisuke Ekuni, Naofumi Tamaki, Tatsuo Yamamoto, Morita Manabu. Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation. *Archives of oral biology* 56 (2011) 48–53.
193. Chava Vijay Kumar, Vedula Bhargavi Devi. Thermo-Reversible Green Tea Catechin Gel for Local Application in Chronic Periodontitis: A 4-Week Clinical Trial. *J Periodontol*. 2013 ;84(9):1290-6.
194. Zhao, L., V.D. La, and D. Grenier. Antibacterial, Antiadherence, Antiprotease, and Anti-Inflammatory Activities of Various Tea Extracts: Potential Benefits for Periodontal Diseases. *J Med Food* 16 (5) 2013, 428–436. DOI: 10.1089/jmf.2012.0207
195. Wen W.C., Kuo P.J., Chiang C.Y., Chin Y.T., Fu M.M., Fu E. (2014). Epigallocatechin-3-gallate attenuates *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-enhanced matrix metalloproteinase-1 production through inhibition of interleukin-6 in gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*, 85, 868e875.
196. Palwankar Pooja, Gopal Lipika, Verma Ashish. 2015 « Green Tea – A Magical Herbal Therapy ». *International Journal of Oral Health Dentistry*. 2015 ; 1(1):16-19.
197. Kong L., Qi X., Huang S., Chen S., Wu Y., Zhao L. Theaflavins inhibit pathogenic

properties of *P. gingivalis* and MMPs production in *P. gingivalis* stimulated human gingival fibroblasts. *Archives of Oral Biology*. 2015 ;, 60, 12e22.

198. Lombardo Bedran, T.B., D. Palomari Spolidorio, and D. Grenier. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate and cranberry proanthocyanidins act in synergy with cathelicidin (LL-37) to reduce the LPS-induced inflammatory response in a three-dimensional co-culture model of gingival epithelial cells and fibroblasts. *Arch. oral bio.* 60 (2015) 845–853.
199. Ben Lagha A, Haas B, Grenier D. Tea polyphenols inhibit the growth and virulence properties of *Fusobacterium nucleatum*. *Sci Rep*. 2017 Mar 21;7:44815.
200. Asahi Y, Noiri Y, Miura J, Maezono H, Yamaguchi M, Yamamoto R, et al. Effects of the tea catechin epigallocatechin gallate on *Porphyromonas gingivalis* biofilms. *J Appl Microbiol* 2014;116:1164–71. A pilot study of the role of green tea use on oral health. *Int J Dent Hyg*. 2011 May;9(2):110-6. doi:10.1111/j.1601-5037.2009.00440.x



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :



