



HAL
open science

Ostéoimmunologie des parodontites

Ludmilla Vakili

► **To cite this version:**

Ludmilla Vakili. Ostéoimmunologie des parodontites. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03068266

HAL Id: dumas-03068266

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03068266>

Submitted on 15 Dec 2020

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 COTE D'AZUR
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
5, rue du 22^e BCA, 06300 Nice

OSTÉOIMMUNOLOGIE DES PARODONTITES

Année 2020

Thèse n° 42-57-20-22

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
le 3 septembre 2020 par

Madame Ludmilla VAKILI

Née le 28 septembre 1993 à Grasse
Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

Madame le Professeur
Madame le Professeur
Madame le Docteur
Madame le Docteur
Monsieur le Docteur

L. LUPI
M-F. BERTRAND
C. VOHA
H. RAYBAUD
G. LAMBERT

Présidente du jury
Assesseur
Directrice de thèse
Assesseur
Membre invité

CORPS ENSEIGNANT

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

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle

Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara

Maître de Conférences des Universités Associé : Mme OUEISS Arlette

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AIEM TORT-ALVAREZ Elody

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr CAMIA Julien

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MASUCCI Caterina

Sous-section 02 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI Laurence

Maître de Conférences des Universités : Mme BORSA Leslie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MERIGO Elisabetta

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme FRENDU Marie

57^{ème} section : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ; ORALE

Sous-section 01 : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle

Maître de Conférences des Universités : Mr BENHAMOU Yordan

Maître de Conférences des Universités : Mr COCHAIS Patrice

Maître de Conférences des Universités : Mme DRIDI Sophie Myriam

Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène

Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine

Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr BORIE Gwenaël

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr CHARBIT Mathieu

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme FISTES Elene-Maria

58^{ème} section : REHABILITATION ORALE

Sous-section 01 : DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France

Professeur des Universités : Mr BOLLA Marc

Professeur des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire

Professeur des Universités : Mr MAHLER Patrick

Professeur des Universités : Mr MEDIONI Etienne

Professeur des Universités Emérite : Mr ROCCA Jean-Paul

Maître de Conférences des Universités : Mr ALLARD Yves

Maître de Conférences des Universités : Mr CEINOS Romain

Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie

Maître de Conférences des Universités : Mr LAPLANCHE Olivier

Maître de Conférences des Universités : Mr LEFORESTIER Eric

Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme ABID Sarah

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AZAN Cindy

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BECQUART Mathilde

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DEMARTY Laure

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr LAMBERT Gary

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr LONJON Jean-Baptiste

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr PARNOT Maximilien

REMERCIEMENTS

À Madame le Docteur Christine Voha,
Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités

Je suis honorée que vous m'ayez accordé le privilège d'être ma Directrice de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, ainsi que l'aide et le soutien que vous m'avez accordés tout au long de sa réalisation. Je vous suis reconnaissante pour les précieux enseignements que vous avez dispensés et dont j'ai bénéficié depuis ma toute première année d'étude. Vous m'avez transmis l'amour de l'histologie et du monde microscopique des tissus oraux. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

À Madame le Professeur Laurence Lupi,
Docteur en Chirurgie Dentaire
Professeur des Universités
Doyenne de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et je suis très heureuse de vous retrouver pour le dernier chapitre de mon parcours universitaire. Je vous remercie pour vos enseignements dispensés tout au long de mon cursus. Vous avoir comme référente au cours de mes trois années de clinique fût pour moi d'un soutien immense et m'a permis de surmonter les moments difficiles. Je vous suis profondément reconnaissante.

À Madame le Professeur Marie-France Bertrand,
Docteur en Chirurgie Dentaire
Professeur des Universités

Je suis honorée que vous ayez accepté de faire partie de ce jury. Cela me tenait à cœur car votre soutien, votre bienveillance et vos conseils furent pour moi d'une grande aide au cours de ces années d'étude et de clinique. Merci pour vos précieux enseignements d'odontologie conservatrice et endodontique auxquels, je l'espère, ma pratique clinique rend hommage.

À Madame le Docteur Hélène Raybaud,
Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant de faire partie de mon jury. J'ai eu la chance de vous assister à l'hôpital et ce fût pour moi un formidable apprentissage. Merci de m'avoir transmis votre passion pour l'anatomopathologie. Je vous remercie également pour votre bienveillance, votre soutien et vos précieux enseignements dispensés tout au long de ces années d'étude.

À Monsieur le Docteur Gary Lambert,
Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalier Universitaire

Mon cher Gary, je suis très heureuse que tu ais accepté de faire partie de mon jury. Nous avons partagé des moments mémorables à l'hôpital St-Roch et je me souviendrai longtemps de notre marathon prothétique ce fameux vendredi. Un grand merci pour ton soutien et ton aide, même dans les dévers.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
I. LES PARODONTITES	2
1. DÉFINITIONS.....	2
2. PRÉVALENCE ET INCIDENCE	3
3. MALADIE MULTIFACTORIELLE.....	3
3.1. Etiologie bactérienne	4
3.2. Facteurs de risque	8
3.2.1. Facteurs de risque généraux	8
3.2.2. Facteurs de risque locaux.....	10
4. CLASSIFICATION DES CONDITIONS SAINES ET PATHOLOGIQUES DES TISSUS PARODONTAUX ET PERI-IMPLANTAIRES (2017).....	12
II. IMMUNITÉ DU PARODONTE	16
1. INFLAMMATION INITIALE ET IMMUNITÉ INNÉE.....	16
1.1. Barrière épithéliale.....	16
1.2. Récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes.....	17
1.3. Cytokines et chimiokines.....	18
1.4. Polynucléaires neutrophiles.....	19
1.4.1. Présence dans le parodonte.....	20
1.4.2. Recrutement des neutrophiles.....	20
1.4.3. Neutrostat	22
1.4.4. Rôle des neutrophiles dans la défense du parodonte.....	23
1.5. Monocytes.....	25
1.6. Macrophages.....	26
1.6.1. Types de macrophages	27
1.6.2. Rôle dans la résolution de l'inflammation.....	28
1.7. Mastocytes.....	29
1.8. Cellules natural killer.....	31
1.8.1. Développement des NK.....	31
1.8.2. Différents types de NK.....	31
1.8.3. Fonctions des NK	31
1.9. Cellules dendritiques (DC).....	33
1.9.1. Développement des cellules dendritiques	33
1.9.2. Capture et présentation des antigènes	34
1.9.3. Fonctions des différents types de cellules dendritiques	35
1.10. Le complément.....	36
1.10.1. Activation du complément	36
1.10.2. Rôles du complément.....	36
2. IMMUNITÉ ADAPTATIVE.....	38
2.1. Présentation des antigènes.....	38
2.2. Lymphocytes T.....	38
2.2.1. Développement des lymphocytes T	40
2.2.2. Lymphocytes T $\alpha\beta$	41
2.2.3. Lymphocytes T $\gamma\delta$	46
2.3. Lymphocytes B	47
2.3.1. Développement des lymphocytes B	47
2.3.2. Différents types de lymphocytes B.....	48
2.3.3. Rôles des lymphocytes B	48

III. OSTÉOIMMUNOLOGIE DE LA PARODONTITE	50
1. IMMUNOPATHOGENÈSE DE LA PARODONTITE	50
1.1. Concept d'immunopathogenèse de la parodontite	50
1.2. Passage de la gingivite à la parodontite : modèle de Page et Schroeder	51
2. MÉTABOLISME OSSEUX	53
2.1. Cellules osseuses	53
2.2. Ostéoclastogenèse	54
2.3. Cycles de remodelage osseux.	55
2.4. Régulation de l'homéostasie osseuse	56
3. RÔLE DE L'HÔTE DANS LA DESTRUCTION DES TISSUS PARODONTAUX.....	57
3.1. Destruction du tissu conjonctif	57
3.2. Destruction de l'os alvéolaire	58
3.3. Rôle de l'immunité innée dans la destruction tissulaire parodontale	60
3.3.1. Polynucléaires neutrophiles	60
3.3.2. Monocytes/macrophages.....	64
3.3.3. Mastocytes	66
3.3.4. Cellules natural killer	67
3.3.5. Cellules dendritiques	68
3.3.6. Complément	70
3.4. Rôle de l'immunité adaptative dans la destruction tissulaire parodontale	71
3.4.1. Lymphocytes T.....	73
3.4.2. Lymphocytes B.....	78
3.5. Rôle des cytokines dans la destruction tissulaire parodontale	80
3.5.1. Cytokines et chimiokines pro-inflammatoires.....	82
3.5.2. Cytokines anti-inflammatoires	85
3.6. Schéma de synthèse de l'immunopathogenèse des parodontites	87
4. RÔLE DES PATHOGENÈS PARODONTAUX DANS LA DESTRUCTION TISSULAIRE PARODONTALE	89
4.1. Destruction tissulaire directe	89
4.2. Destruction tissulaire indirecte	89
4.3. Stratégies de contournement	90
5. CAS DE LA PARODONTITE AGRESSIVE	91
5.1. Microbiologie	91
5.2. Réponse de l'hôte	92
5.3. Génétique.....	93
CONCLUSION.....	94
TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	95
BIBLIOGRAPHIE	97
ABRÉVIATIONS	104

INTRODUCTION

La parodontite est un problème de santé publique qui touche les pays du monde entier. Dans sa forme sévère, la parodontite chronique affiche une prévalence mondiale d'environ 11%. Cette pathologie impacte négativement la vie des patients et est associée au risque de développer d'autres maladies chroniques, justifiant l'intérêt majeur de son étude approfondie.

Dans le parodonte sain, il existe un équilibre entre la stimulation bactérienne et la réponse immunitaire de l'hôte. La flore commensale et les stimuli mécaniques dus à la mastication éduquent le système immunitaire local et un nombre approprié de leucocytes est recruté. Le parodonte sain est caractérisé par un infiltrat immunitaire et des marqueurs biologiques de l'inflammation qui sont compatibles avec la santé.

Si les bactéries sont nécessaires à l'initiation de la parodontite, sa progression est toutefois liée à la réaction immunitaire et inflammatoire de l'hôte. Environ 80% de la destruction tissulaire est attribué à l'inflammation et à l'immunité. Le phénotype de la maladie résulte d'interactions complexes entre la flore parodontale, le système immunitaire de l'hôte et les facteurs de risques génétiques, comportementaux et environnementaux.

Le signe caractéristique de la parodontite est la destruction de l'os alvéolaire. L'ostéoimmunologie est un champ de recherche qui s'intéresse au dialogue entre le système immunitaire et le système squelettique. L'alvéolyse résulte non pas d'une nécrose osseuse, mais d'un déséquilibre des cycles de remodelages osseux, caractérisé par une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes. Le remodelage osseux, qui est sous la gouvernance de l'axe de signalisation RANKL-RANK-OPG, est grandement influencé par le système immunitaire. La persistance d'un environnement inflammatoire entraîne la résorption osseuse, médiée par RANKL et par d'autres cytokines d'origine leucocytaire. Ainsi, malgré leur rôle initialement protecteur, les cellules immunitaires sont responsables de l'activation de la résorption inflammatoire de l'os alvéolaire au cours de la parodontite.

Le potentiel destructeur des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des polynucléaires neutrophiles est bien décrit. Le rôle des nombreuses autres cellules immunitaires a également été exploré ces dernières années. Cependant, chaque type de leucocyte comprend plusieurs populations distinctes, aux rôles bien spécifiques, rendant le scénario de la réponse immunitaire associée à la parodontite d'autant plus complexe. Une caractérisation plus précise du paysage immunitaire et des mécanismes mis en jeu ouvrirait de nouvelles perspectives de traitement de la maladie parodontale.

Après quelques rappels sur la maladie parodontale, la thèse décrit les connaissances actuelles sur les acteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans la défense du parodonte contre l'invasion bactérienne. Le rôle destructeur de ces mêmes acteurs et l'ostéoimmunologie des parodontites seront ensuite abordés.

I. LES PARODONTITES

1. DÉFINITIONS

Le **parodonte** est défini comme l'ensemble des tissus assurant l'attache et le soutien de l'organe dentaire dans l'os. Il est composé de la gencive, l'os alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire et le ciment (voir Figure 1). L'**épithélium sulculaire** est un épithélium non kératinisé qui part du sommet de la gencive marginale et s'affine progressivement vers le fond du sulcus. Il est prolongé par l'**épithélium de jonction** qui ne comporte plus que 3 à 5 couches de cellules et qui est attaché à la dent par des hémidesmosomes. Cette bande annulaire d'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé qui sert de l'organe dentaire est l'**attache épithéliale**. Elle constitue la première barrière physiologique et physique séparant le parodonte profond du milieu extérieur.

L'**attache conjonctive** fait suite à l'attache épithéliale. C'est la seconde barrière protégeant le parodonte profond. Elle est composée de fibres de collagène qui s'insèrent dans le ciment d'une part et dans le tissu conjonctif d'autre part. L'**os alvéolaire** s'organise autour des alvéoles qui contiennent les dents. Il est composé d'une corticale externe, d'une spongieuse centrale et d'une corticale interne bordant l'alvéole (os fasciculé), appelée lame cribreuse ou encore *lamina dura*. Le sommet de la crête osseuse est situé entre 1,5 à 2 mm en dessous de la jonction amélo-cémentaire chez le sujet adulte jeune et sain (1,2).

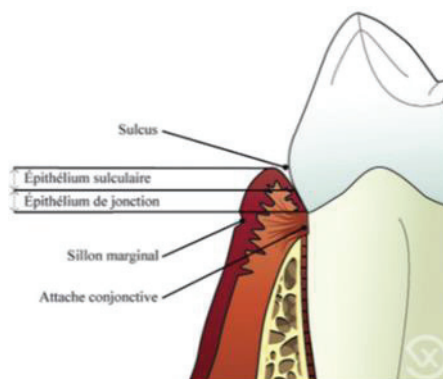


Figure 1 : Anatomie de la gencive (3).

En 1986, Listgarten définissait la **parodontite** comme une **lésion inflammatoire entraînant la destruction des tissus parodontaux**, dont l'étiologie est une **rupture de l'équilibre entre la flore parodontale et la réponse de l'hôte**. La maladie suit une progression cyclique, alternant des phases actives destructrices et des phases de rémissions. L'inflammation entraîne une migration apicale de l'épithélium de jonction, une destruction de l'attache conjonctive et une résorption de l'os alvéolaire. La destruction tissulaire mène progressivement à l'augmentation de la mobilité dentaire puis, finalement, à la perte de la dent (4).

2. PRÉVALENCE ET INCIDENCE

De façon générale, **20 à 50% de la population mondiale souffre de maladie parodontale** (5). Cette fourchette relativement large s'explique par des différences entre les paramètres étudiés : type de parodontite, populations, méthode de dépistage de la maladie (Slots 2017). La parodontite constitue cependant la pathologie buccale la plus répandue dans le monde et c'est un problème de santé publique majeur dans tous les pays (6).

La prévalence de la parodontite sévère est élevée et constitue, avec les caries dentaires, une cause importante de perte des dents (7). La revue systématique de Kassebaum et al. estime que **la prévalence mondiale de la parodontite sévère s'élevait à 10,8% en 2010**, représentant ainsi la sixième affection la plus prévalente dans le monde. Il existe une variation de la prévalence par pays selon les régions du monde : en 2010, le sud de l'Amérique latine et l'est des régions subsahariennes affichaient la prévalence la plus élevée (20%), tandis que l'Océanie affichait la prévalence la plus faible de parodontite sévère (4,5%) (8) (voir Figure 2).

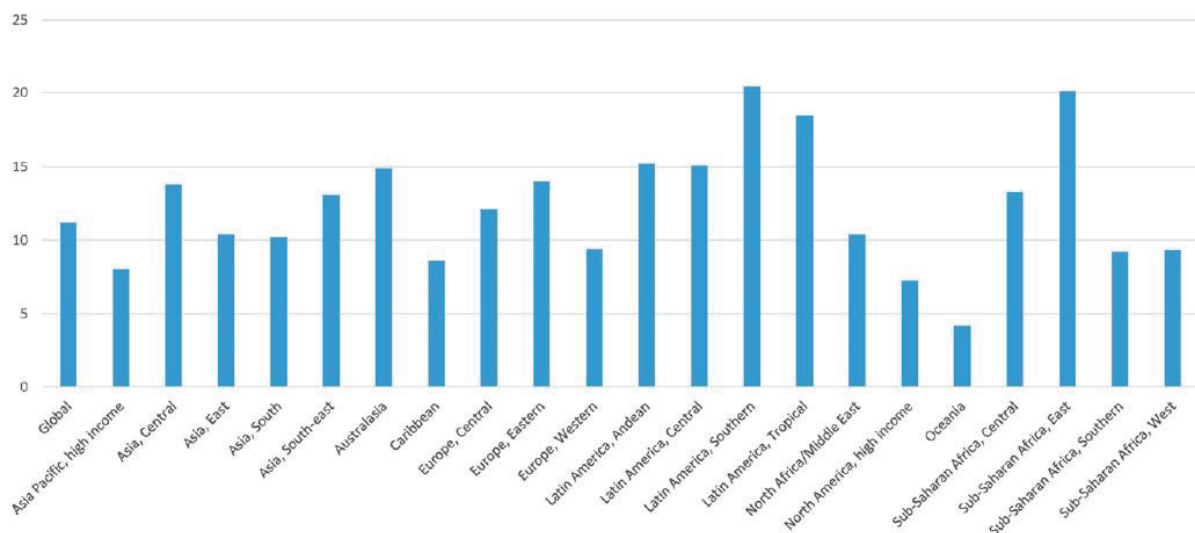


Figure 2 : Prévalence de la parodontite sévère (en %) en 2010 dans les différentes régions du monde (7).

3. MALADIE MULTIFACTORIELLE

La parodontite est une maladie multifactorielle qui résulte des interactions entre l'hôte, l'environnement et le microbiote. Les **micro-organismes** contenus dans la plaque dentaire constituent l'**étiologie principale** des parodontites. Ils déclenchent la réaction inflammatoire initiale qui mène éventuellement aux lésions parodontales. Cependant, bien que les bactéries soient nécessaires, elles sont insuffisantes à la progression de la parodontite. Une certaine susceptibilité de l'hôte est indispensable à l'initiation et à la progression de la pathologie. Ainsi, parallèlement à ce facteur étiologique principal, il existe des **facteurs**

de risque qui influencent le développement des différentes formes de parodontite. Le phénotype de la maladie est déterminé par l'interaction complexe entre les facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques (9). Des facteurs locaux et/ou systémiques amplifient les effets inflammatoires et destructeurs causés par les micro-organismes (1).

3.1. Etiologie bactérienne

Parmi les communautés bactériennes étudiées chez l'homme, la flore de la cavité buccale est la plus diversifiée de l'organisme (10). Plus de 800 espèces différentes ont été identifiées au sein de la plaque dentaire (11).

➤ *De la symbiose à la dysbiose :*

Dans des conditions physiologiques, le sulcus gingival abrite une flore microbienne peu diversifiée et peu abondante, constituée de **symbiontes** (flore commensale), de **pathobiontes** et de **pathogènes clés**, dans des proportions qui assurent l'homéostasie et la santé tissulaire (12). Le biofilm bactérien et l'hôte interagissent : l'hôte fournit des nutriments grâce au fluide gingival et le biofilm libère des protéines et des peptides qui déclenchent une réponse faible et proportionnée de la part de l'hôte (13). Le microbiote résident participe ainsi à la stabilité de l'écosystème en excluant les pathogènes exogènes et en soutenant le développement normal du tissu et du système immunitaire (14).

Si le biofilm n'est pas éliminé régulièrement et s'il s'accumule, les conditions favorisent l'émergence de certaines espèces bactériennes, telles que ***Fusobacterium nucleatum* (Fn)**, capables de ressentir et d'influencer leur environnement grâce à des signaux chimiques. De tels organismes « *quorum-sensing* » prolifèrent et engendrent une réponse inflammatoire plus forte de la part de l'hôte. La libération de plus grandes quantités de certains nutriments (par exemple l'hème) favorise la prolifération de pathogènes clés, tels que ***Porphyromonas gingivalis* (Pg)**, donnant ainsi naissance à la **dysbiose**. Chez des individus non susceptibles, la situation ne dépasse pas le stade de gingivite (13). En revanche, la balance penche en faveur de la dysbiose chez les individus susceptibles, c'est-à-dire ceux qui présentent des prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux défavorables ou un système immuno-inflammatoire défectueux. L'abondance relative de certains micro-organismes est modifiée et le passage d'un parodonte sain à un parodonte pathologique est caractérisé par la transition d'une flore constituée principalement d'espèces aérobies Gram positives à une flore où prédominent les espèces anaérobies Gram négatives (15). Le microbiote associé à la santé est considéré comme plutôt « généraliste » tandis que le microbiote dysbiotique est influencé par des micro-organismes spécialistes, plus virulents (14).

Ainsi, la parodontite est considérée non pas comme une infection au sens classique du terme, mais comme une **maladie dysbiotique**, c'est-à-dire une rupture de l'équilibre entre l'hôte et la communauté microbienne (16). Le déséquilibre de l'écosystème et la synergie polymicrobienne (modèle PSD) perturbent l'homéostasie des tissus parodontaux. Le dialogue entre l'hôte et la communauté microbienne s'en trouve profondément modifié, ouvrant ainsi la voie à la destruction tissulaire inflammatoire et à la perte osseuse (17) (voir Figure 3).

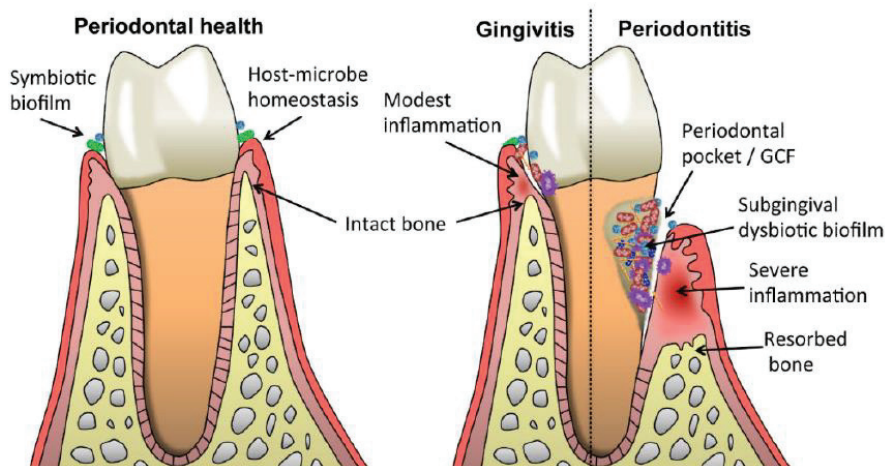
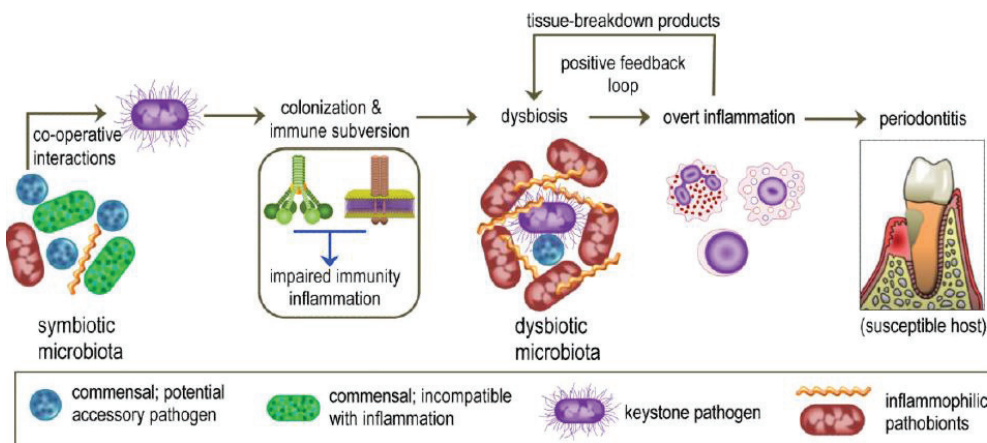


Figure 3 : Dysbiose parodontale (17).

➤ Synergie polymicrobienne :

Les différents membres qui composent la plaque bactérienne remplissent chacun des rôles distincts qui mènent à une inflammation destructrice. Les microbes interagissent souvent en synergie pour favoriser la colonisation, la survie et la pathogénicité. Ainsi, une espèce peut servir de substrat à l'attachement et à la colonisation par d'autres espèces. L'alimentation est croisée et les différents micro-organismes se coordonnent pour métaboliser les substrats complexes. L'interdépendance des différents membres de la communauté a mené à des spécialisations fonctionnelles (14).

Des **agents pathogènes accessoires** (par exemple *Streptococcus gordonii*) vont faciliter la colonisation du sulcus gingival par des **agents pathogènes clés** (18,19). Ces pathogènes clés vont à leur tour modifier ou neutraliser la réponse de l'hôte, créant des conditions favorables au développement d'un biofilm dysbiotique. D'autres agents pathogènes (**pathobiontes**) suractivent alors la réponse inflammatoire et provoquent la destruction du tissu parodontal (17). L'inflammation et la dysbiose se renforcent mutuellement et génèrent une **boucle d'amplification rétroactive** qui dirige la progression de la parodontite. La destruction tissulaire libère des produits de dégradation qui sont utilisés comme nutriments par les bactéries. La base nutritive modifiée favorise l'expansion des pathobiontes par rapport à la flore commensale, menant à la constitution d'une communauté parodontale riche et diversifiée (12). De plus, l'approfondissement et l'ulcération des poches créent une niche écologique pouvant héberger jusqu'à 10^{10} bactéries qui se nourrissent des déchets inflammatoires (17). Ainsi, l'approvisionnement en nutriments issus de la destruction tissulaire et l'approfondissement du sulcus ont pour conséquence **l'augmentation de la diversité du microbiote** parodontal (14).

Pg est un agent pathogène clé. Cette bactérie asaccharolytique à Gram négatif semble prospérer en faible quantité dans la communauté microbienne mais elle est systématiquement associée à l'apparition de la maladie parodontale, à sa progression et à l'échec du traitement (20–23). On lui attribue son rôle clé en raison de sa capacité à modifier l'environnement et les proportions d'autres micro-organismes au sein de la niche écologique (12). *Pg* est capable de manipuler et de diminuer la réponse de l'hôte, facilitant ainsi la croissance et le développement de l'ensemble de la communauté microbienne (24). Cependant, même si *Pg* est nécessaire, cette bactérie n'en demeure pas moins insuffisante pour induire une destruction osseuse (12,17).

D'autres micro-organismes pathogènes participent à la pathogenèse de la parodontite. En 1998, Socransky et al. ont décrit plusieurs complexes bactériens qui constituent le biofilm sous-gingival (voir [Figure 4](#)). Les complexes bleu et jaune sont les premiers colonisateurs du biofilm sous-gingival, suivis par le complexe vert. Les bactéries de ces trois complexes sont compatibles avec la santé. Le complexe violet pourrait initier le développement du complexe orange, puis du complexe rouge dans certains sites. Outre **Pg**, les autres bactéries du « complexe rouge », soit ***Tannerella forsythia* (Tf)** et ***Treponema denticola* (Td)**, sont associées à l'initiation, à la progression de la maladie et à la profondeur de poche. Le complexe orange est aussi lié à la sévérité de la maladie parodontale mais dans une moindre mesure que le complexe rouge (20). *Td*, *Tf* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) sont fortement associés aux destructions inflammatoires. Ces bactéries peuvent manipuler la réponse de l'hôte, permettant ainsi à d'autres espèces bactériennes de survivre dans l'environnement parodontal (25–28). Il existe également des hypothèses sur la contribution de certains **virus** (herpèsvirus, cytomégalovirus humain, Epstein-Barr virus de type 1) au microbiome de la poche parodontale (9).

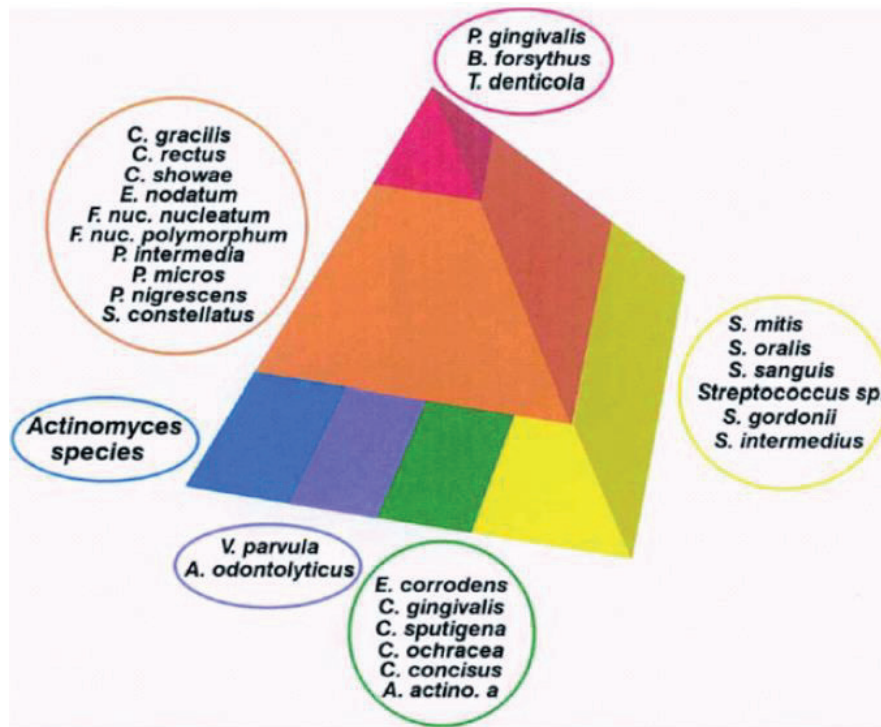


Figure 4 : Complexes bactériens du biofilm sous-gingival (29).

La parodontite est donc une infection polymicrobienne résultant de l'expansion des pathogènes parodontaux au sein de la communauté microbienne. De nombreux pathogènes sont impliqués dans la maladie parodontale : bactéries à Gram négatif, spirochètes, virus... (9,12) . Plusieurs changements écologiques accompagnent la progression vers la parodontite (14) :

- L'émergence de **nouvelles espèces dominantes**, qui étaient jusqu'alors peu nombreuses en conditions d'homéostasie ;
- La croissance de **bactéries inflammophiles, protéolytiques et asaccharolytiques**.

3.2. Facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs de risque qui influencent le développement d'une parodontite. Certains sont **modifiables** : tabac, diabète (dans le sens où il peut être équilibré), plaque bactérienne, facteurs psychologiques. D'autres facteurs sont **non modifiables** : génétique, réponse immunitaire individuelle, âge... La connaissance de ces différents facteurs de risque nous permet d'identifier les individus susceptibles de développer une parodontite, puis d'agir sur les facteurs de risques modifiables afin de prévenir ou de limiter la progression de la maladie (30).

3.2.1. Facteurs de risque généraux

➤ *Pathologies générales :*

De nombreuses maladies systémiques peuvent perturber le métabolisme tissulaire ou le fonctionnement du système immunitaire et ainsi influencer la pathogenèse de la parodontite, favorisant son apparition et sa sévérité. Il s'agit notamment du diabète, de l'obésité, de l'ostéoporose et de la polyarthrite rhumatoïde. Le **diabète** est un facteur de risque très important dans l'initiation et la progression de la parodontite (5). Il existe une relation bidirectionnelle entre diabète et parodontite, chacune de ces maladies pouvant influencer l'autre (31). La prévalence et la sévérité de la parodontite augmentent chez les individus diabétiques, d'autant plus si le diabète est déséquilibré. De même, la parodontite chronique augmente l'inflammation systémique et la résistance à l'insuline, ce qui entrave le contrôle métabolique des patients diabétiques (9).

Certaines **maladies systémiques rares** influencent l'inflammation parodontale et entraînent un développement précoce de formes sévères de parodontite : maladies génétiques, maladies associées à des perturbations du système immunitaire (syndrome de Down, syndrome de Papillon-Lefèvre, syndrome de Chediak-Higashi, déficience d'adhésion leucocytaire, neutropénies sévères), maladies affectant la muqueuse orale et la gencive, maladies affectant le tissu conjonctif, désordres métaboliques et endocriniens (hypophosphatasie), immunodéficiences acquises (VIH), maladies inflammatoires (2). D'autres maladies rares entraînent des lésions parodontales indépendamment de l'inflammation d'origine bactérienne (par exemple les néoplasmes comme le carcinome épidermoïde, l'histiocytose langheransienne) (32).

➤ *Âge :*

Le **vieillessement** est associé à une augmentation de l'incidence de la parodontite (30). Les séquelles des maladies parodontales s'accumulent avec le temps et font de l'âge un facteur de risque important de présence et de sévérité de ces maladies (33,34). Certaines atteintes parodontales sont étroitement liées

à l'âge, comme le syndrome de Papillon-Lefèvre chez l'enfant, la parodontite juvénile localisée chez l'adolescent et la parodontite à progression rapide chez le jeune adulte (2).

➤ **Sexe :**

Les études se contredisent sur le rôle du sexe en tant que facteur de risque de développer une parodontite. Certaines études montrent une prévalence et une sévérité de l'atteinte parodontale plus élevées chez l'homme que chez la femme tandis que d'autres études ne montrent aucun lien (1).

➤ **Génétique :**

Les facteurs génétiques influencent l'initiation et la progression de la parodontite, avec une héritabilité estimée à 50%. La prédisposition génétique à la parodontite chronique est probablement liée à plusieurs centaines voire plusieurs milliers de gènes, et non pas à un gène particulier comme c'est le cas des maladies mendéliennes. La recherche se concentre sur les gènes impliqués dans la production de cytokines, mais pour l'instant aucun polymorphisme mono-nucléotidique n'a été identifié de façon consistante (9). Certains polymorphismes génétiques des gènes de l'interleukine-1 (IL-1), du TNF et du HLA peuvent être des **indicateurs de risque** (30).

➤ **Psychologie :**

Le stress psychologique a un **effet immunosuppresseur**. Au niveau du parodonte, il augmente le risque de développer une perte d'attache et une destruction osseuse alvéolaire (30). Les individus anxieux sont plus fréquemment atteints de parodontite, et les chocs psychologiques semblent accentuer les atteintes parodontales (2). Par exemple, certains soldats envoyés au front au cours de la Première Guerre Mondiale développaient des gingivites ulcéro-nécrotiques (9).

Une étude de 2011 a montré un lien positif entre le niveau de stress et les marqueurs de stress salivaires, la perte de dents, la perte d'attache clinique et la profondeur de poche (35). Un stress psychologique peut diminuer la vascularisation locale et la sécrétion salivaire. Il peut modifier le fonctionnement du système immunitaire ou entraîner un déséquilibre endocrinien. Il peut augmenter les niveaux d'IL-6, diminuer la réponse de l'hôte contre *Pg* ou compromettre la capacité de l'individu stressé à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (30).

➤ **Facteurs ethniques :**

Certaines études montrent une prévalence plus élevée de parodontite chez certains groupes ethniques, notamment les sujets africains et latino-américains (1). Une revue systématique montre que la prévalence de la parodontite agressive est plus élevée chez les populations africaines et leurs populations descendantes (36). De nombreux doutes persistent sur le rôle précis des facteurs héréditaires dans la

susceptibilité aux maladies parodontales (2). Il est possible que les variations de susceptibilité à la parodontite constatées entre les différentes populations soient dues à des facteurs génétiques, environnementaux et démographiques (5).

➤ **Facteurs socio-économiques :**

La mauvaise santé parodontale est associée à certaines situations socio-économiques, démographiques, à un faible niveau d'éducation, à un revenu inférieur au seuil de pauvreté (9).

➤ **Nutrition :**

De nombreuses études ont montré qu'une alimentation équilibrée, répondant aux besoins en macronutriments et en micronutriments, est essentielle au maintien d'une bonne santé parodontale. Les antioxydants (enzymes, vitamines) limitent le stress oxydatif lié à l'inflammation, améliorant ainsi la santé parodontale et le résultat des traitements parodontaux. La **malnutrition** peut causer une destruction rapide des tissus parodontaux. Il existe un lien fort entre **obésité** et maladies parodontales, et des **carences** en certains nutriments, notamment les micronutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments), compromettent la santé parodontale (37). Par exemple, la carence en vitamine C, responsable du scorbut, augmente le risque de développer une parodontite. Il existe une relation dose-réponse entre le taux de vitamine C et la sévérité de la maladie parodontale (5).

➤ **Médicaments :**

De nombreux médicaments perturbent le métabolisme tissulaire ou le fonctionnement du système immunitaire. Certains médicaments diminuent le flux salivaire, entraînant une **sécheresse buccale** qui rend l'individu plus vulnérable aux agressions et aux infections parodontales (antidépresseurs tricycliques, atropine, antihistaminiques, bêta-bloquants). D'autres médicaments entraînent une **hypertrophie gingivale** qui rend difficile le retrait de la plaque dentaire (phénytoïne, cyclosporine, nifédipine) (5).

3.2.2. Facteurs de risque locaux

➤ **Tabac :**

Le tabagisme est un facteur de risque important dont les effets néfastes sur les tissus parodontaux sont bien connus. Il multiplie par 2 à 5 fois le risque de développer une parodontite, de façon dose-dépendante (30,32). La progression de la parodontite est plus rapide chez les fumeurs et les traitements parodontaux sont moins efficaces (9). Le tabac est un **facteur irritant** qui modifie la flore orale, la réponse de l'hôte et le potentiel de réparation tissulaire (5). Le **saignement gingival** est souvent réduit chez les fumeurs, en raison d'une altération du calibre des vaisseaux sanguins gingivaux, d'une vasoconstriction et d'une

augmentation de la kératinisation du tissu gingival (9,30). La diminution du saignement reflète aussi la **perturbation du système immunitaire** et expliquerait l'augmentation de la destruction parodontale (30).

➤ **Hygiène bucco-dentaire :**

La mauvaise hygiène bucco-dentaire est un facteur irritant. L'accumulation de plaque dentaire est fortement associée à l'augmentation de la prévalence et de la sévérité de la parodontite (5). Une mauvaise hygiène bucco-dentaire multiplie le risque de parodontite par 2 à 5 par rapport à une bonne hygiène. Un brossage régulier et des visites régulières chez le dentiste permettent de diminuer ce risque (6).

➤ **Soins dentaires défectueux :**

Les soins dentaires peuvent irriter le parodonte lorsqu'ils sont mal réalisés ou qu'ils se dégradent avec le temps. La plupart des actes thérapeutiques sont concernés : dentisterie conservatrice, prothèse conjointe, prothèse adjointe, orthopédie dento-faciale (2).

➤ **Facteurs fonctionnels :**

L'impact des problèmes d'occlusion sur les lésions parodontales est sujet à controverse. Il n'existe pas de preuve suggérant que les traumatismes occlusaux puissent causer une perte de tissus parodontaux (32).

➤ **Réponse immunitaire de l'hôte :**

De nombreuses preuves montrent que la destruction parodontale résulte non pas de l'action directe des bactéries mais plutôt d'une mauvaise régulation immunitaire face à l'infection (30). L'intensité de la réponse inflammatoire face au biofilm varie d'un individu à l'autre et la susceptibilité à la maladie parodontale semble dépendre de facteurs génétiques individuels (9). Une immunodéficiência transitoire ou permanente peut engendrer des manifestations cliniques plus ou moins importantes selon la gravité du déséquilibre (2).

➤ **Facteurs de risque bactériens :**

Les principaux micro-organismes que l'on trouve dans les poches parodontales et qui sont impliqués dans la parodontite sont des membres des **complexes rouge et orange** (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*) (37). Des espèces bactériennes spécifiques entraînent différents niveaux de risque de perte tissulaire. Certains micro-organismes sont considérés comme agents étiologiques de la parodontite : **Pg, Tf, Aa** (30). Les clones d'*Aa* ont été associés aux formes agressives de parodontite et *Pg* a été associé aux parodontites sévères et progressives (9). Néanmoins le biofilm responsable de la maladie parodontale semble être le même dans les deux formes de parodontite et la présence d'un pathogène spécifique ne permet pas de les différencier (38).

4. CLASSIFICATION DES CONDITIONS SAINES ET PATHOLOGIQUES DES TISSUS PARODONTAUX ET PERI-IMPLANTAIRES (2017)

La réunion de consensus organisée en 2017 par la Fédération Européenne de Parodontologie et l'Académie Américaine de Parodontologie a débouché sur la nouvelle Classification des conditions saines et pathologiques des tissus parodontaux et péri-implantaires, dans laquelle quatre grandes catégories d'atteintes parodontales ont émergé (39) (voir Tableau 1) :

- Le parodonte sain et les maladies gingivales ;
- Les parodontites ;
- Les autres atteintes parodontales ;
- Les conditions péri-implantaires saines et pathologiques.

La **santé parodontale** est définie comme l'absence clinique d'inflammation détectable. Il existe un niveau de surveillance immunologique et des marqueurs biologiques de l'inflammation qui sont compatibles avec la santé gingivale clinique et l'homéostasie tissulaire (40). Deux types de parodonte sain sont définis : le **parodonte sain intact** et le **parodonte sain réduit**.

Les experts s'accordent sur le fait qu'un patient atteint de **gingivite** peut retrouver un état de bonne santé parodontale. À l'inverse, un patient atteint de parodontite le reste toute sa vie, même si son traitement est couronné de succès et que la maladie est stabilisée. Il nécessite un suivi à vie afin d'éviter toute récurrence (41). Le chapitre sur les **parodontites** regroupe **3 formes différentes** (39) :

- Les maladies parodontales nécrotiques ;
- Les parodontites en tant que manifestation d'une maladie systémique ;
- Les parodontites : cette catégorie rassemble les formes « chronique » et « agressive ».

CONDITIONS PARODONTALES SAINES ET PATHOLOGIQUES			
Santé parodontale et maladies gingivales	Parodontite		Autres pathologies affectant le parodonte
Santé gingivale et parodontale	Maladies parodontales nécrotiques		Maladies systémiques affectant les tissus parodontaux
Gingivite induite par la plaque	Parodontite		Abcès parodontale et lésion endo-parodontale
Gingivite non induite par la plaque	Parodontite en tant que manifestation d'une maladie systémique		Altérations muco-gingivales
			Traumatisme occlusal
			Facteurs liés à la dent et à la prothèse
CONDITIONS PÉRI-IMPLANTAIRES SAINES ET PATHOLOGIQUES			
Santé péri-implantaire	Mucosite péri-implantaire	Péri-implantite	Déficiences des tissus mous et durs péri-implantaires

Tableau 1 : Classification des conditions saines et pathologiques des tissus parodontaux et péri-implantaires (39).

Le groupe d'expert a déterminé les critères permettant aux cliniciens de définir un individu comme étant un **cas de parodontite** (42). Une perte d'attache clinique doit être détectée sur **au moins 2 dents non adjacentes**, ou bien une perte d'attache clinique d'**au moins 3 mm** (avec une poche d'au moins 3 mm) doit être détectée sur **au moins 2 dents**, mais cette perte d'attache ne doit pas être imputable à une cause autre que la parodontite (récession gingivale d'origine traumatique ; carie cervicale ; perte d'attache en distal d'une deuxième molaire et associée à la malposition ou à l'extraction d'une 3^{ème} molaire ; lésion endodontique ; fracture radiculaire verticale).

Un **système de stades et de grades** permet d'établir le diagnostic. Il prend en compte les signes cliniques ainsi que les éléments pouvant affecter le traitement, le pronostic et la santé du patient (39) (voir Tableaux 2 et 3) :

- Le **stade** (I à IV) dépend de la sévérité de la maladie et de la complexité de son traitement. Il est déterminé après analyse de la perte d'attache clinique, du pourcentage de perte osseuse radiologique, de la profondeur de poche au sondage, de la présence et de l'étendue des défauts angulaires, de la présence d'atteintes de furcations, de mobilités dentaires et de la perte antérieure de dents à cause de la parodontite.
- Le **grade** (A, B ou C) est un indicateur du taux de progression de la maladie qui prend en compte les facteurs individuels du patient. Il fournit des informations supplémentaires sur les aspects biologiques, le taux de progression, le risque de progression future, le pronostic du traitement et le risque que la maladie ou son traitement aient un impact négatif sur la santé du patient.

➤ **Abandon du terme de « parodontite agressive »**

La distinction en deux entités distinctes de parodontite (chronique et agressive) nécessite la possibilité d'identifier des étiologies et des physiopathologies différentes. En effet des présentations cliniques qui diffèrent au niveau de l'étendue et de la sévérité n'indiquent pas en soi qu'il s'agit de formes distinctes de parodontite. Il est certain qu'il existe une forme de parodontite « agressive » avec une présentation clinique bien spécifique : début précoce, atteinte des molaires/incisives, progression rapide de la perte d'attache. Cependant les données sont insuffisantes pour définir une étiologie ou des éléments pathologiques bien distincts (42).

STADE DE LA PARODONTITE		Stade I <i>Parodontite débutante</i>	Stade II <i>Parodontite modérée</i>	Stade III <i>Parodontite sévère avec risque de perdre d'autres dents</i>	Stade IV <i>Parodontite sévère avec risque de perdre toutes les dents</i>
Sévérité	Perte d'attache clinique du site le plus atteint	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	
	Perte osseuse radiographique	Tiers coronaire (<15%)	Tiers coronaire (15 à 33%)	S'étendant du tiers ou de la moitié de la racine à plus	
	Perte dentaire	Pas de perte dentaire due à la parodontite		Perte dentaire due à la parodontite ≤ 4 dents	Perte dentaire due à la parodontite ≥ 5 dents
Complexité	Locale	PPS maximum ≤ 4 mm PO surtout horizontale	PPS maximum ≤ 5 mm PO surtout horizontale	En plus du stade II : - PPS ≥ 6 mm - PO verticale ≥ 3 mm - atteinte de furcation de classe II et III - défaut de crête modéré	En plus du stade III, besoin de <u>réhabilitation complexe dû à</u> : - dysfonction masticatoire - trauma occlusal secondaire (mobilité dentaire degré ≥ 2) - défaut de crête sévère - égression, migration - moins de 20 dents restantes (10 paires opposées)
Étendue et distribution	À ajouter au stade comme description	Pour chaque stade, on ajoute : <u>Localisée</u> (< 30% de dents atteintes), <u>généralisée</u> ou touchant <u>molaires/incisives</u>			

Tableau 2 : Classification des parodontites en fonction du stade (PPS : profondeur de poche au sondage ; PO : perte osseuse) (42).

GRADE DE LA PARODONTITE			Grade A <i>Progression lente</i>	Grade B <i>Progression modérée</i>	Grade C <i>Progression rapide</i>
Premier critère	Évidence directe de progression	<u>Données longitudinales</u> (perte osseuse radiographique ou perte d'attache clinique)	Évidence d'absence de perte sur 5 ans	< 2 mm sur 5 ans	≥ 2 mm sur 5 ans
	Évidence indirecte de progression	<u>Ratio perte osseuse/âge</u>	< 0,25	0,25 à 1,0	> 1
		<u>Phénotype du cas</u>	Épais dépôts de biofilm avec faible niveau de destruction	Destruction en rapport avec dépôts de biofilm	La destruction n'est pas en relation avec les dépôts de biofilm : le schéma clinique suggère des périodes de progression rapide et/ou de maladie à début précoce (modèle incisive/molaire, pas de réponse au contrôle bactérien standard)
Facteurs modifiant le grade	Facteurs de risque	<u>Tabac</u>	Non-fumeur	Fumeur < 10 cigarettes par jour	Fumeur ≥ 10 cigarettes par jour
		<u>Diabète</u>	Glycémie normale. Pas de diagnostic de diabète	Diabète HbA1c < 7,0%	Diabète HbA1c ≥ 7,0%

Tableau 3 : Classification des parodontites en fonction du grade, qui reflète les caractéristiques biologiques et le taux de progression de la maladie (42).

II. IMMUNITÉ DU PARODONTE

La gencive est constamment soumise à des agressions externes. D'une part, les **micro-organismes du biofilm adhérent** sont en contact étroit avec l'épithélium gingival et libèrent des substances biologiquement actives et, d'autre part, les **lésions mécaniques** induites par la mastication et le brossage créent continuellement des portes d'entrée bactériennes. La croissance de la plaque dentaire supra-gingivale est limitée par les phénomènes d'abrasion intraorale ainsi que par le flux salivaire qui contient des éléments antimicrobiens à large spectre (lactoferrine, lysozyme, peroxydase, cystatines, mucines, peptides antimicrobiens, IgA). Cependant, la plaque dentaire infragingivale est à l'abri de ces éléments de défense. Sa croissance est limitée par un exsudat sérique (fluide gingival) et par le système immunitaire du parodonte (43).

Le réseau immunitaire parodontal assure la surveillance, la régulation et la réparation du parodonte. L'éradication des micro-organismes pathogènes envahissants dépend de l'action coordonnée des deux composantes principales du système immunitaire : l'immunité innée et l'immunité adaptative. Cette division est une distinction arbitraire établie par les immunologistes, qui a un rôle pédagogique et facilite la compréhension. En réalité ces mécanismes se superposent et, lorsque la lésion devient chronique, l'immunité innée est toujours activée et continue de stimuler l'immunité adaptative (44).

1. INFLAMMATION INITIALE ET IMMUNITÉ INNÉE

Les multiples agressions bactériennes subies par la gencive génèrent une **inflammation locale** et activent la **réponse immunitaire innée**. Ces deux mécanismes sont intimement liés et sont **physiologiques** dans la mesure où ils limitent la colonisation bactérienne tout en maintenant l'intégrité des tissus parodontaux. L'inflammation initiale locale entraîne une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, et un recrutement cellulaire. L'immunité naturelle est activée en quelques heures. Toujours présente chez l'individu sain, elle permet de rapidement bloquer l'entrée des microbes dans l'organisme et d'éliminer ceux qui pénètrent dans les tissus ou dans la circulation sanguine. L'immunité innée est continuellement sollicitée en réponse à la plaque dentaire, dans un état pré-clinique d'inflammation physiologique. Cette première ligne de défense du parodonte comporte **3 composantes majeures** : la barrière épithéliale, les cellules et les molécules du système immunitaire.

1.1. Barrière épithéliale

La pérennité des tissus parodontaux dépend de l'intégrité des épithéliums sulculaire et jonctionnel, qui constituent une barrière physique contre l'invasion microbienne. L'**épithélium de jonction** est la zone la

plus vulnérable de la muqueuse buccale et c'est l'une des clefs pour l'initiation de la lésion parodontale. En plus de former une barrière physique protégeant les tissus sous-jacents, les **kératinocytes** peuvent produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 et TNF- α) et des défensines. Les défensines sont de puissants peptides antimicrobiens capables de détruire les micro-organismes et d'activer les cellules dendritiques immatures (13).

L'épithélium de jonction est perméable et laisse transiter en permanence le **fluide créviculaire gingival** (*gingival crevicular fluid*, GCF) dans le sulcus. Le GCF contient des facteurs issus de l'hôte (protéines plasmatiques, cytokines, immunoglobulines, cellules desquamées, polynucléaires neutrophiles) qui reflètent l'état inflammatoire de la gencive adjacente (10). Cet exsudat sérique permet d'éviter une éventuelle bactériémie en apportant des éléments immunitaires innés (lysozyme, protéines du complément) et spécifiques (IgM, IgG, IgA) dans le sulcus, au contact du biofilm sous-gingival (43).

Les produits de la plaque bactérienne peuvent également diffuser du milieu buccal vers les tissus conjonctifs sous-jacents. Ce double courant est le théâtre de conflits ou d'équilibres entre les éléments de résistance tissulaire et d'agression de la plaque bactérienne.

1.2. Récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes

Les bactéries sous-gingivales et leurs métabolites qui baignent dans le fluide gingival possèdent des « motifs moléculaires associés aux pathogènes » (*pathogen associated molecular pattern*, **PAMP**) qui sont exprimés par une grande variété de pathogènes, mais pas par l'hôte : acides butyriques et propioniques, peptides du type N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine (fMLP), lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif, peptidoglycane, etc. La reconnaissance des PAMP bactériens par l'hôte se fait grâce à des récepteurs de l'immunité innée appelés « récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes » (*pattern recognition receptors*, **PRR**). L'interaction entre les PAMP et les PRR entraîne l'initiation de la réponse inflammatoire et de l'immunité innée. Plusieurs récepteurs PRR sont capables de reconnaître les PAMP des pathogènes parodontaux notamment les *toll-like receptors* (**TLR**), les *nucleotide-binding oligomerization domain* (**NOD**) et le système inflammasome (43,45).

Les **TLR** sont une famille de protéines membranaires exprimées par de nombreuses cellules du parodonte, parmi lesquelles (Cekici et al. 2014) :

- Les **cellules immunitaires** : cellules dendritiques, macrophages, neutrophiles, LT, LB ;
- Les **cellules non immunitaires** : cellules épithéliales, cellules stromales, fibroblastes gingivaux, cellules endothéliales, précurseurs ostéoclastiques, ostéoblastes.

L'interaction entre un PAMP et le TLR d'une cellule entraîne l'activation de la cellule via des voies de signalisation intra-cellulaires (voir Figure 5). Il existe une voie d'activation dépendante de la protéine **Myd88** (*myeloid differentiation primary response protein 88*), qui est la voie la plus importante, et une voie d'activation indépendante de Myd88. Parmi les 10 TLR humains identifiés à ce jour, le **TLR-2** et le **TLR-4** sont les membres les mieux définis et ceux qui prédominent dans les tissus parodontaux (44,46). Ils permettent la reconnaissance de pathogènes parodontaux tels que *Pg*, *Aa* et *Tf* (45). Par exemple, le TLR-2 reconnaît le peptidoglycane bactérien et le LPS de *Pg*. Le TLR-4 reconnaît l'ARN double brin, le LPS, la lipoprotéine et la protéine de choc thermique. Le TLR-5 reconnaît la flagelline. Les TLR-2, -3, -7, -8, -9 sont impliqués dans la reconnaissance de virus (15,47).

La signalisation par les TLR est indispensable pour activer la réponse immunitaire et faire face au front bactérien, mais la **stimulation chronique des TLR** entraîne une surproduction de cytokines pro-inflammatoires menant à terme à la destruction des tissus parodontaux. Il existe une corrélation entre le niveau d'expression des TLR et le degré d'inflammation parodontale (46). Les TLR-2 et -4 sont bien plus fortement exprimés dans les tissus atteints de parodontite par rapport aux tissus parodontaux sains. La capacité des bactéries à induire l'expression des TLR et la production de protéines inflammatoires montre le rôle crucial que jouent ces récepteurs dans la maladie parodontale (47).

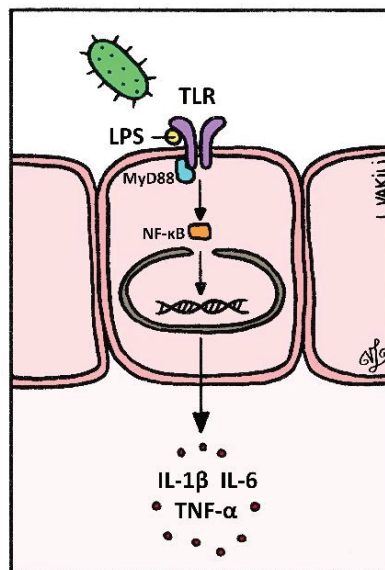


Figure 5 : Détection d'un pathogène parodontal par le récepteur TLR d'une cellule épithéliale.

1.3. Cytokines et chimiokines

La détection des PAMP bactériens par les TLR des cellules parodontales déclenche une cascade intra-cellulaire (activation du facteur de transcription nucléaire kappa-B (NF-κB)), menant à l'expression de protéines et glycoprotéines appelées **cytokines** et **chimiokines pro-inflammatoires**. Ces molécules sont de puissants **messagers cellulaires** qui contrôlent les interactions entre les différentes cellules et qui

jouent un rôle important dans de nombreuses réponses physiologiques. Elles sont par exemple impliquées dans la régulation de la réorganisation tissulaire physiologique et pathologique, dans l'hématopoïèse, l'angiogenèse et la guérison des plaies. Elles remplissent des rôles distincts selon le message qu'elles font parvenir aux cellules.

Il existe des cytokines **pro-inflammatoires** et **anti-inflammatoires**. Leur équilibre est crucial pour déterminer l'initiation, la progression et la résolution de toute inflammation. La réponse d'une cellule à une certaine cytokine dépend du type de cette cellule, de la concentration locale de la cytokine, et des autres facteurs de régulation auxquels elle est exposée (48). Les **chimiokines** sont des cytokines chimiotactiques qui attirent les cellules immunitaires vers le site infecté. Ensemble, les cytokines et les chimiokines régulent la réponse immunitaire (44).

Les cytokines et chimiokines produites par les cellules résidentes du parodonte sont chargées d'activer l'immunité innée. Elles entraînent le **recrutement sélectif de leucocytes** dans le parodonte par différents mécanismes : l'expression de molécules d'adhésion, l'augmentation de la perméabilité des capillaires gingivaux (46). Les leucocytes proviennent de la circulation sanguine et transitent dans le conjonctif par **diapédèse**. Une fois dans les tissus ils produisent à leur tour des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires et génèrent ainsi une **boucle d'amplification** de la migration leucocytaire (45).

Les **cytokines de la réponse innée** (TNF- α , IL-1 β , IL-6) sont les premières dont le rôle dans la pathogenèse de la parodontite a été révélé et les premières à apparaître dans les tissus parodontaux. Elles sont produites par les cellules résidentes (cellules épithéliales, fibroblastes) et par les phagocytes (neutrophiles, macrophages) dans l'environnement parodontal (45). **IL-1 β** et **IL-6** sont associées à la migration des cellules inflammatoires. **TNF- α** agit également sur le processus de migration cellulaire à plusieurs niveaux, en induisant l'augmentation des molécules d'adhésion et la production de chimiokines impliquées dans la migration cellulaire vers le parodonte. TNF- α entraîne aussi l'augmentation de la production d'IL-1 β et IL-6 (44,45).

1.4. Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont des granulocytes issus de la moëlle osseuse qui font partie des premières cellules inflammatoires à migrer dans le parodonte. Ils sont considérés comme les **médiateurs cellulaires clés de la surveillance microbienne** et ce sont des acteurs importants de la réponse immunitaire innée (49).

1.4.1. Présence dans le parodonte

La présence du biofilm en regard de l'épithélium jonctionnel entraîne le recrutement d'une **abondance de neutrophiles** dans les tissus parodontaux sains (49). Il existe une **extravasation constante** des neutrophiles au sein du parodonte. Chaque minute, environ 30 000 neutrophiles quittent la circulation sanguine pour rejoindre les tissus gingivaux, franchir l'épithélium jonctionnel et aboutir dans le fluide gingival (10). Ils représentent 95%, soit la grande majorité des leucocytes recrutés dans le sulcus gingival (G. Hajishengallis et al. 2015). De plus, il existe un **mur synergique** de neutrophiles au niveau de l'épithélium jonctionnel, en regard de la plaque, qui empêche l'invasion bactérienne des tissus sous-jacents. Cela souligne l'importance de la régulation qu'ils exercent dans le maintien de la santé parodontale (50).

1.4.2. Recrutement des neutrophiles

Les neutrophiles sont activés et recrutés lorsqu'ils entrent en contact avec la paroi de l'endothélium vasculaire qui a lui-même été activé par les médiateurs pro-inflammatoires. Le recrutement se fait via la **cascade d'adhésion leucocytaire** (voir Figure 6). Cette cascade est une succession d'interactions de faible et de forte affinité entre les neutrophiles et l'endothélium vasculaire. Elle est dirigée par les **intégrines** et le **complément** et comprend plusieurs étapes : capture, roulement, ralentissement, adhésion ferme, transmigration (51).

Quand un neutrophile entre en contact avec les **sélectines P et E** exprimées par les cellules endothéliales, il s'active et roule le long de la paroi vasculaire. Sa vitesse ralentit, il rampe puis adhère fermement à l'endothélium vasculaire. Ces interactions sont médiées par les **intégrines $\beta 2$** présentes sur la membrane du neutrophile, telles que l'intégrine **Mac-1** (CD11b/CD18) impliquée dans le rampement, ou encore l'intégrine **LFA-1** (CD11a/CD18) qui interagit avec **ICAM-1** (sur l'endothélium) lors de l'adhésion ferme. Lorsqu'il est bien accroché à la paroi de l'endothélium à un endroit où il peut se faufiler, le neutrophile transmigre entre les cellules endothéliales (51).

Une fois dans le tissu, le neutrophile suit un **gradient chimiotactique** qui le mène jusqu'au site d'inflammation. Les neutrophiles sont attirés par des médiateurs endogènes notamment la chimiokine **IL-8** sécrétées par les cellules épithéliales, les fibroblastes et les leucocytes, par le **leucotriène B4** (LTB4) et par des molécules issues du complément activé comme **C5a** qui agit sur C5aR (CD88). Ils sont aussi attirés par les médiateurs exogènes produits par les bactéries dans le sulcus gingival (par exemple le **LPS** et **fMLP**) (46,51,52).

Il existe des **inhibiteurs endogènes** qui régulent la cascade d'adhésion leucocytaire du neutrophile (voir Figure 6). Une régulation correcte est indispensable pour éviter l'infiltration des neutrophiles dans les mauvais tissus, ce qui pourrait causer d'importants dégâts tissulaires au vu de leurs grandes capacités destructrices (51). Voici certains de ces inhibiteurs :

- **Del-1** (*developmental endothelial locul-1*) est une glycoprotéine sécrétée par les cellules endothéliales qui joue le rôle d'antagoniste des intégrines $\beta 2$ (LFA-1 et Mac-1) et empêche l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium vasculaire. Elle peut se lier à LFA-1, ce qui empêche l'interaction entre LFA-1 et ICAM-1 et donc la transmigration des neutrophiles. Del-1 est cruciale pour réguler l'inflammation locale en empêchant l'infiltration non-voulue de neutrophiles dans les tissus. IL-17 peut directement bloquer l'expression de Del-1, facilitant ainsi l'extravasation des neutrophiles (51,53)
- **Les médiateurs lipidiques pro-résolution** (lipoxines, résolvines, protectines) sont sécrétés par les cellules endothéliales et les leucocytes. Ils peuvent inhiber l'extravasation des neutrophiles en modulant l'expression des récepteurs d'adhésion chez les neutrophiles et/ou les cellules endothéliales. Par exemple, la **lipoxine A** empêche l'adhésion des neutrophiles en inhibant l'expression de la sélectine P et de Mac-1. Les **résolvines D** peuvent empêcher IL-17 d'inhiber Del-1 *in vitro* et *in vivo* (53).
- **Pentraxine-3** est un PRR soluble exprimé par les DC myéloïdes et les phagocytes. Il est aussi stocké dans les granules des neutrophiles. PTX-3 peut se lier à la sélectine P présente à la surface des cellules endothéliales, inhibant ainsi l'interaction de la sélectine P avec PSGL-1, son ligand situé à la surface du neutrophile. Ce mécanisme empêche le roulement (et donc l'extravasation) des neutrophiles le long de l'endothélium (53).

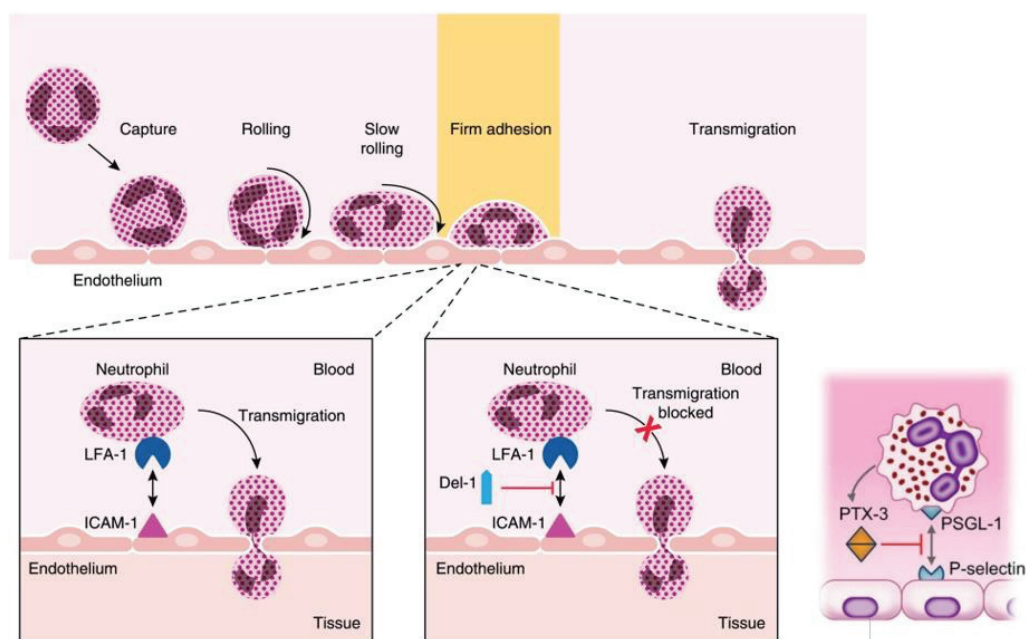


Figure 6 : Diapédèse du neutrophile et son inhibition par Del-1 et PTX-3 (51,53).

1.4.3. Neurostat

L'**homéostasie** des neutrophiles implique la régulation étroite de chaque étape de leur parcours, c'est-à-dire de leur production (granulopoïèse), de leur libération (de la moëlle osseuse jusque dans le sang), de leur extravasation et de la phagocytose des neutrophiles apoptotiques ou sénescents (efferocytose) (51). Le « **neurostat** », sorte de rhéostat des neutrophiles, est un mécanisme de régulation de la granulopoïèse neutrophile qui a été décrit chez les souris (voir Figure 7). La phagocytose des neutrophiles apoptotiques par les macrophages déclenche des signaux anti-inflammatoires qui limitent la production d'**IL-23** par les cellules immunitaires innées et adaptatives. IL-23 est une cytokine clé pour la production d'**IL-17**. Normalement IL-17 augmente l'expression de **G-CSF**, un des principaux régulateurs de la production et la libération de neutrophiles depuis la moelle osseuse. Cependant l'inhibition de la production d'IL-17 causée par l'inhibition d'IL-23 bloque la production de G-CSF par effet de cascade (51).

Ainsi, le *neurostat* correspond à une **boucle de rétroaction négative** où la phagocytose des neutrophiles apoptotiques diminue la production d'IL-23, IL-17 et G-CSF et donc diminue la production de neutrophiles dans la moelle osseuse. Si les neutrophiles ne peuvent pas migrer dans les tissus, la boucle ne fonctionne plus, le *neurostat* est dérégulé. Ce mécanisme montre à quel point l'efferocytose au sein du parodonte est importante pour la régulation de la granulopoïèse (51).

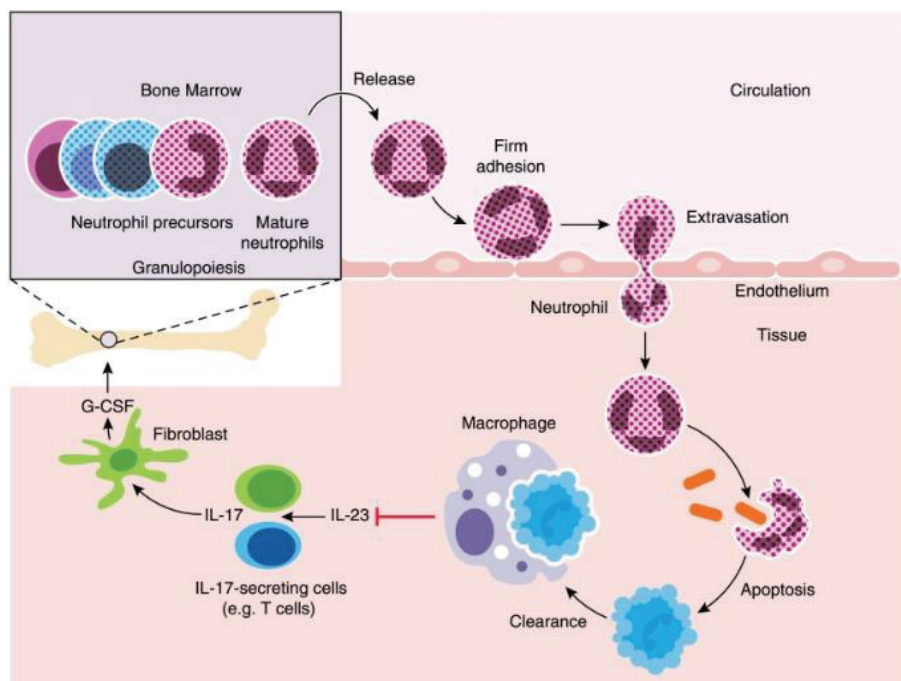


Figure 7 : Régulation du recrutement des neutrophiles dans le parodonte (*neurostat*) (51).

1.4.4. Rôle des neutrophiles dans la défense du parodonte

Autrefois, on pensait que les neutrophiles étaient uniquement des cellules effectrices antibactériennes, qui mourraient rapidement après avoir éliminé leur cible. Cependant, les neutrophiles ont des capacités bien plus élaborées : ils peuvent réguler les autres cellules immunitaires et sont capables de retourner dans la circulation sanguine (« *reverse transmigration* ») (51). Les neutrophiles ont globalement plusieurs rôles :

- Ils participent à la **défense immunitaire** et la surveillance microbienne grâce à la phagocytose, la dégranulation, la sécrétion de peptides antimicrobiens et la nétose ;
- Ils participent à la **régulation immunitaire** et sont indispensables à la **résolution de l'inflammation**.

➤ *Systèmes antimicrobiens des neutrophiles*

Les neutrophiles sont spécialisés dans la **phagocytose** et l'**élimination des pathogènes extracellulaires**. Ils possèdent un arsenal de facteurs antimicrobiens qui les rend très efficaces pour circonscrire l'invasion bactérienne (voir Figure 8). Leur cytoplasme contient des **granules** qui stockent des molécules de signalisation et des agents antimicrobiens. Ils peuvent aussi synthétiser *de novo* de nombreux facteurs (52).

Les agents antibactériens contenus dans les granules cytoplasmiques sont divisés en 2 groupes :

- Les **agents dépendants de l'oxygène** ou espèces réactives de l'oxygène (*reactiv oxygen species* (ROS)), responsables de l'explosion oxydative (anion superoxyde O_2^- , peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , acide hypochloreux HClO, etc.) produits par des enzymes dont la NADPH oxydase et la myéloperoxydase (MPO). Ils produisent aussi des espèces réactives azotées (*nitric oxide species* (NOS)). Ces molécules permettent de tuer la plupart des procaryotes en endommageant la membrane phospholipidique, les protéines et l'ADN (52) ;
- Les **agents indépendants de l'oxygène** : enzymes protéolytiques (MPO, élastase, lysozyme) et peptides antimicrobiens qui attaquent la membrane bactérienne (cathélicidine LL-37, α -défensines, sérine protéase, azurocidine), détruisent le peptidoglycane (lysozyme), séquestrent le fer (lactoferrine, NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*)), opsonisent (azurocidine) et dégradent les facteurs de virulence bactériens par protéolyse (élastase) (52).

Par ailleurs, la stimulation des neutrophiles par des micro-organismes ou par des cytokines pro-inflammatoires déclenche un phénomène de **nétose** qui correspond à la production de pièges extracellulaires, les **NET** (*neutrophil extracellular traps*), dans la poche parodontale. Ces sortes de « toile d'araignée » biologiques sont un assemblage de fibres de chromatines, de protéases et de peptides antimicrobiens. Les pièges capturent et éliminent les pathogènes, détruisant également leurs facteurs de virulence par protéolyse (52).

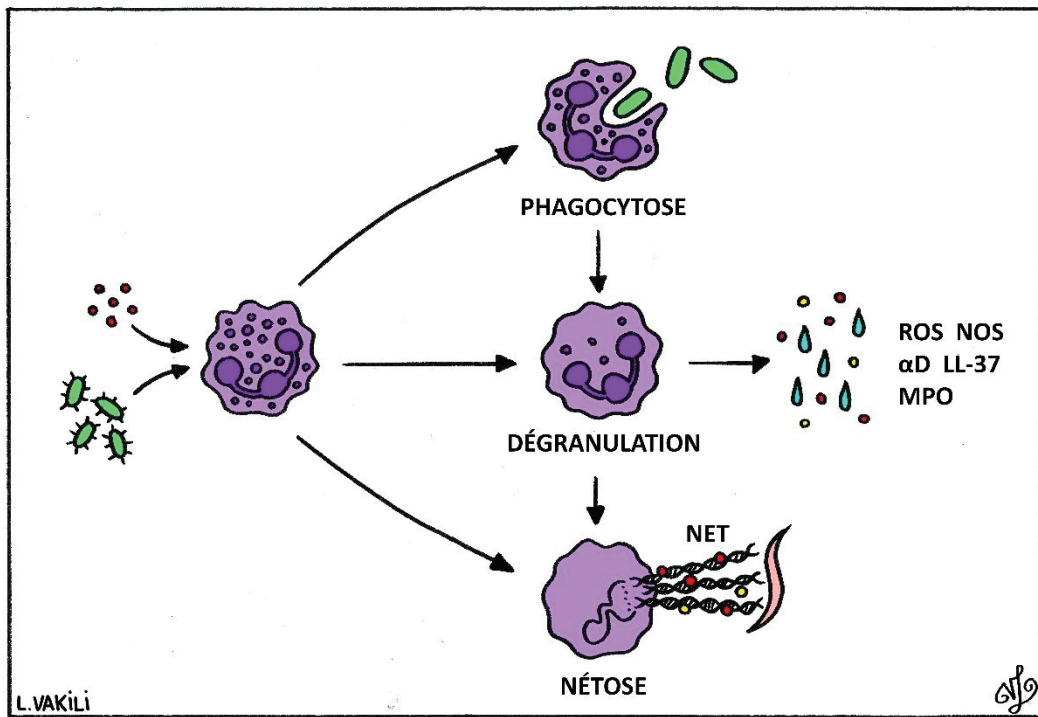


Figure 8 : Systèmes antimicrobiens des neutrophiles.

➤ Régulation immunitaire et résolution de l'inflammation

Les neutrophiles participent activement à la résolution de l'inflammation. Ils font partie intégrante de l'axe de régulation immuno-inflammatoire IL-23/IL-17/G-CSF. Leur absorption par les macrophages amorce la **résolution de l'inflammation** en déclenchant la libération de signaux anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β) et en diminuant la production d'IL-23, activateur clé des réponses Th17 (10,49,54).

Par ailleurs, les neutrophiles dialoguent avec les autres cellules au cours de la réponse immunitaire en sécrétant des **cytokines** et des **chimiokines** pro- ou anti-inflammatoires, des facteurs angiogéniques et des facteurs fibrogéniques (voir Figure 9) :

- Ils sécrètent les chimiokines **CCL2** et **CCL20** qui attirent les Th17 sur le site de l'inflammation ;
- Ils sécrètent **BLyS** (*B-lymphocyte stimulator*) et **APRIL** (*proliferation-inducing ligand*), stimulant ainsi la survie, la prolifération et la maturation des LB en plasmocytes ;
- Ils peuvent inhiber l'activation des LT en libérant de l'**arginase-1** (qui épuise les ressources d'arginine, nécessaire à l'activation des LT) ou en libérant du **peroxyde d'hydrogène H₂O₂** dans la synapse immunologique via Mac-1 ;
- Ils peuvent inhiber les DC par un mécanisme dépendant de la **MPO**. Ceci inhibe aussi indirectement l'activation des LT par les DC ;
- Ils sécrètent **TGF- β 1** ce qui diminue la réponse inflammatoire des macrophages et participe à la résolution de l'inflammation (53).

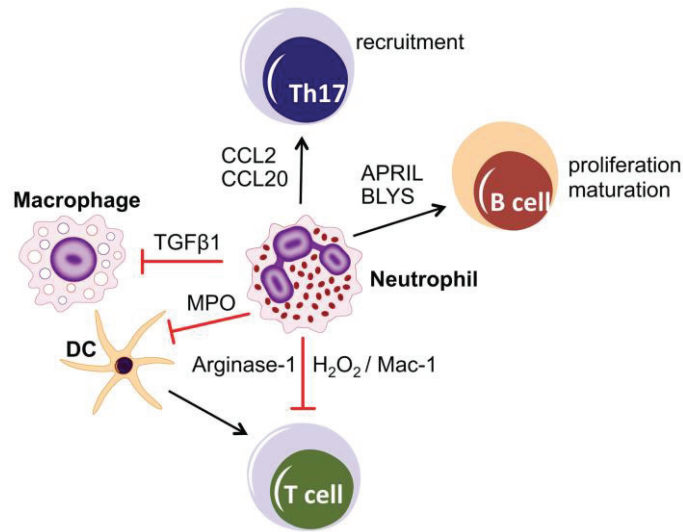


Figure 9 : Rôle des neutrophiles dans la régulation de l'immunité (53).

1.5. Monocytes

La gencive contient de nombreux monocytes, cellules clés de l'immunité innée qui défendent les tissus parodontaux et régulent l'immunité locale (10) (voir Figure 10). Ils font partie des premières cellules recrutées pour la défense contre les infections aiguës. Ce sont de puissants **phagocytes** capables de produire **IL-1 β** et **TNF- α** . Une fois dans le parodonte, les monocytes peuvent se différencier en macrophages, en DC ou en ostéoclastes (55).

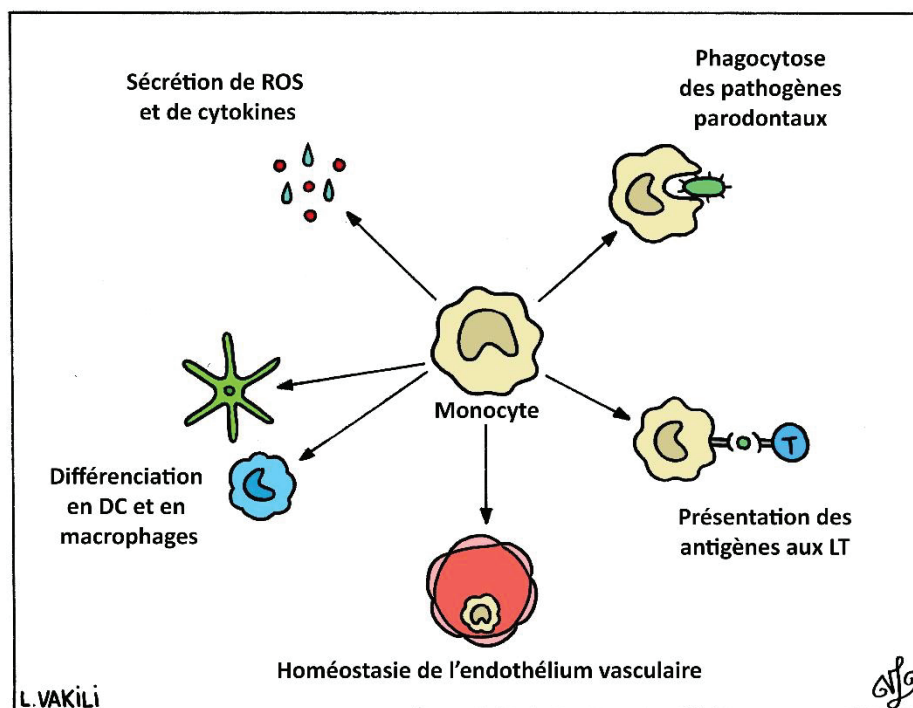


Figure 10 : Rôle des monocytes dans la défense du parodonte.

Il existe différents types de monocytes avec diverses fonctions qui, selon le microenvironnement et le stimulus, peuvent avoir des effets pro- ou anti-inflammatoires. **Trois types de monocytes humains** ont été définis selon l'expression des marqueurs **CD14** et **CD16** (56) (voir Tableau 4) : les monocytes classiques CD14+CD16- ; les monocytes intermédiaires CD14+CD16+ ; les monocytes non-classiques CD14-CD16+.

Type de Monocyte	Fonctions
<p>Monocytes classiques</p> <p>CD14+CD16-</p>	<p>Les monocytes classiques sont importants dans l'inflammation initiale et la résolution de l'inflammation. Ils ont globalement le phénotype le plus pro-inflammatoire. Ils ont un haut potentiel migratoire et sont attirés par CCL2 et CCL3. Ils expriment plus fortement les récepteurs à chimiokines que les monocytes intermédiaires (57). Ils sont particulièrement doués pour la détection et la phagocytose des bactéries et des fungi. Ils produisent des ROS, sécrètent différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, CCL2, CCL3, CCL5) et recrutent d'autres leucocytes (56,57). Ils peuvent se différencier en macrophages et en DC (57).</p>
<p>Monocytes intermédiaires</p> <p>CD14+CD16+</p>	<p>Ils sont spécialisés dans la présentation d'antigènes, la sécrétion de cytokines, la régulation de l'apoptose et de la différenciation cellulaire. Ils jouent un rôle important dans l'infection au VIH. Ils produisent autant de ROS que les monocytes classiques et ont une capacité de phagocytose comparable. Ils sécrètent TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10, CCL3 après stimulation de leur TLR. En revanche, ils ont un phénotype plus mature, ils expriment plus de molécules du CMH de classe II, de CCR5 et d'IL-12 (57).</p>
<p>Monocytes non-classiques</p> <p>CD14-CD16+</p>	<p>Ils sont plutôt anti-inflammatoires et protecteurs. Ils reconnaissent et éliminent les pathogènes et les cellules cancéreuses. Ils sont surnommés « monocytes patrouilleurs » car ils assurent l'homéostasie de l'endothélium vasculaire en nettoyant les cellules endothéliales apoptotiques (56). Ils sont également capables de présenter les antigènes. Ils peuvent favoriser l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium en sécrétant TNF-α. Cependant ils sécrètent moins de cytokines que les monocytes classiques (57).</p>

Tableau 4 : Différents types de monocytes.

1.6. Macrophages

Les macrophages sont peu nombreux dans la gencive saine mais ils participent à la défense immunitaire et sont une composante essentielle de l'immunité innée en tant que portiers de l'immunité muqueuse (10). Ils sont indispensables au maintien de l'**homéostasie immunitaire**, à la **résolution de l'inflammation** et au **rétablissement de l'intégrité tissulaire**. Ce sont des **phagocytes** qui débarrassent le corps des cellules apoptotiques ou nécrotiques, des débris, des cellules malignes, des virus et des bactéries (58). Ils peuvent aussi **présenter les antigènes** aux LT (59,60) (voir Figure 11). Les macrophages tissulaires peuvent s'auto-renouveler en conditions d'homéostasie ou bien se différencier à partir des monocytes circulants au cours de la réponse inflammatoire et de sa résolution (61). Ils conservent les propriétés des monocytes

dont ils sont issus. Ainsi, les monocytes hyper-inflammatoires (CD14+CD16+) se différencient en macrophages ayant un potentiel de phagocytose démultiplié (55).

1.6.1. Types de macrophages

Il existe différents phénotypes de macrophages dont la différenciation est influencée par le micro-environnement, c'est-à-dire par les stimuli issus du microbiote et par les facteurs locaux de l'hôte (62) (voir Tableau 5). Les macrophages peuvent être activés par la voie classique, sous l'effet d'agents microbiens (LPS) ou de l'IFN- γ , qui les oriente vers un **phénotype M1**, ou bien par la voie alternative, sous l'effet d'IL-4 ou d'IL-13, qui les oriente vers un **phénotype M2**. Cette classification en deux phénotypes opposés (M1 et M2) résulte d'expériences réalisées *in vitro*, et ne reflète pas tout à fait la situation *in vivo* qui est bien plus complexe du fait de la présence de signaux opposés. En réalité, les macrophages peuvent exprimer à la fois les deux phénotypes. Ils sont doués d'une **grande plasticité** qui leur permet de changer de phénotype afin de s'adapter à chaque situation (63). Les macrophages peuvent donc être à **prédominance inflammatoires** (iMac, semblables aux M1) ou bien à **prédominance résolutive** (rMac, semblables aux M2) (58). Le modèle M1 / M2 mime le modèle Th1 / Th2 des lymphocytes T CD4+.

Type de macrophage	Fonctions
Macrophages inflammatoires (M1)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ils sont Induits par le LPS ou IFN-γ (produit des Th1) et adoptent un phénotype IL-12^{high}IL-10^{low} ; ✓ Ils sont importants dans la défense contre les pathogènes parodontaux et font partie des premières cellules recrutées pour combattre une infection ou lors d'une inflammation ; ✓ Ils sont pro-inflammatoires, anti-angiogéniques et anti-tumoraux (58). Ils ont un grand potentiel de phagocytose des pathogènes, mais pas des cellules apoptotiques (efferocytose faible) (63) ; ✓ Ils sécrètent beaucoup de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23, TNF-α), de molécules du CMH de classe II et de molécules de costimulation (CD86). Leurs cytokines renforcent la phagocytose et permettent l'élimination des pathogènes intracellulaires (64) ; ✓ Ils sécrètent des facteurs antimicrobiens (ROS, NO, peptides antimicrobiens) (58).
Macrophages résolutifs (M2)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ils sont induits par IL-4 ou IL-13 (produits des Th2) et adoptent un phénotype IL-12^{low}IL-10^{high} ; ✓ C'est un phénotype anti-inflammatoire, pro-angiogénique, pro-résolutif qui favorise la prolifération cellulaire et le remodelage tissulaire ; ✓ Leur phagocytose est augmentée et ils expriment fortement des récepteurs permettant le nettoyage tissulaire ; ✓ Ils produisent moins de médiateurs pro-inflammatoires et sécrètent bien plus de cytokines anti-inflammatoires (IL-1RA, IL-10, TGF-β1) (58,63).

Tableau 5 : Différents types de macrophages.

1.6.2. Rôle dans la résolution de l'inflammation

Grâce à leur plasticité, les macrophages jouent un rôle central dans la **résolution de l'inflammation** (voir Figure 11). L'efficacité de la résolution d'une inflammation dépend d'une série de mécanismes (63,65) :

- Diminution de la production de médiateurs pro-inflammatoires ;
- Augmentation de la production de médiateurs anti-inflammatoires et pro-résolutifs ;
- Arrêt du recrutement des neutrophiles et phagocytose des neutrophiles apoptotiques ;
- Réparation tissulaire.

Lorsque l'inflammation entre dans la phase résolutive, les monocytes recrutés se convertissent en **macrophages pro-résolutifs** sous l'influence d'**IL-4**, d'**IL-13** et des **médiateurs pro-résolution** (*specialized pro-resolving mediators* (SPM)) dont les lipoxines et les résolvines. Ces macrophages partagent des caractéristiques des M1 et des M2 (58). Par ailleurs, en plus d'éliminer une source significative de facteurs pro-inflammatoires, l'efferocytose des neutrophiles permet de reprogrammer le profil transcriptionnel des macrophages. Elle diminue leur expression de cytokines pro-inflammatoires et augmente leur expression de cytokines anti-inflammatoires notamment **TGF- β 1** et **IL-10** (63).

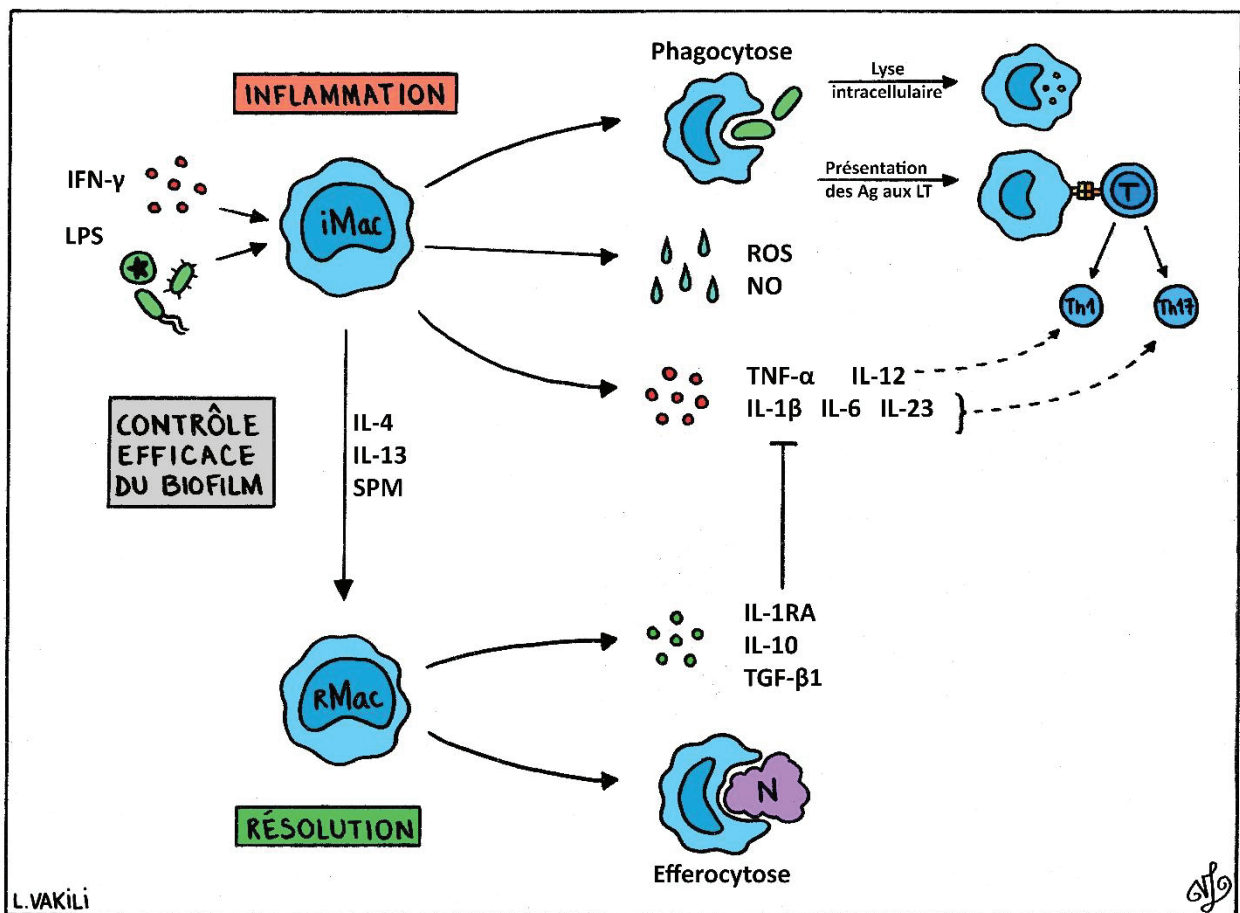


Figure 11 : Rôle des macrophages dans l'inflammation et l'immunité innée (phagocytose, présentation antigénique, sécrétion de facteurs antimicrobiens et de cytokines pro-inflammatoires), puis dans la résolution de l'inflammation (sécrétion de cytokines résolutives et phagocytose des neutrophiles apoptotiques).

1.7. Mastocytes

Les mastocytes sont des sentinelles des muqueuses impliquées dans l'**inflammation muqueuse**, la **défense** de l'hôte et la **réparation tissulaire**. Ils sont caractérisés par l'expression de CD117 (c-Kit), qui est un récepteur au facteur de croissance des cellules souches SCF (*stem cell factor*).

Ces granulocytes sont issus des cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moëlle osseuse. Ils circulent dans le sang puis rejoignent les muqueuses et les tissus conjonctifs périphériques. La cytométrie en flux montre la présence d'environ **5% de mastocytes** dans les tissus gingivaux sains, dispersés le long du tissu conjonctif et dans l'épithélium. Le nombre de mastocytes augmente dans la gencive inflammée et en cours de guérison (49,66).

Le cytoplasme des mastocytes contient des **granules** dans lesquels sont stockés de nombreux médiateurs, dont la nature varie selon le type de mastocyte (66) :

- **Histamine, médiateurs lipidiques, ROS, protéoglycanes ;**
- **Cytokines** : grandes quantités de TNF- α , mais aussi SCF, TGF- β , bFGF, IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, I-309 et MCP-1 ;
- **Sérines protéinases** (la tryptase et la chymase) : enzymes qui détruisent la matrice extracellulaire ;
- **MMP et TIMP** : les mastocytes gingivaux peuvent produire les MMP-1,-2,-8 et les TIMP-1,-2.

Généralement les mastocytes sont impliqués dans la réponse immunitaire innée et dans l'activation de la réponse adaptative (voir Figure 12) mais leur rôle dans le parodonte n'est pas bien défini (10,67).

➤ **Hypersensibilité immédiate**

Ils expriment un récepteur de haute affinité pour les IgE dont la liaison avec des complexes IgE-allergènes entraîne la **dégranulation** et la libération rapide de leurs médiateurs, phénomène à l'origine des réactions d'hypersensibilité immédiate.

➤ **Défense**

Ils peuvent **phagocyter** et **éliminer** les bactéries puis **présenter les antigènes** aux lymphocytes. Lors de l'inflammation, ils synthétisent et libèrent continuellement du TNF. Ils pourraient ainsi contribuer à la protection contre les bactéries invasives (67).

➤ **Régulation de la réponse immunitaire**

Les mastocytes sont localement activés par des cytokines ou des produits bactériens (LPS), ce qui entraîne la libération de grandes quantités de médiateurs qui étaient stockés dans les granules ;

Ils entraînent la **différenciation locale des monocytes** en macrophages (via IL-6) et en cellules dendritiques (via IL-4) ;

Ils recrutent les **neutrophiles** sur le site infecté grâce à la libération de CXCL1 et de sérines protéases (66) ; Ils expriment plusieurs récepteurs (CMH I et II, ICAM-1 et -3, CD43, CD80, CD86 et CD40L) grâce auxquels ils **interagissent avec les LT et les LB** et peuvent sécréter des cytokines qui attirent et activent les lymphocytes. Ils favorisent ainsi la différenciation des **Th2** en sécrétant IL-4 et promeuvent la commutation isotypique des **LB** en exprimant CD40L (68).

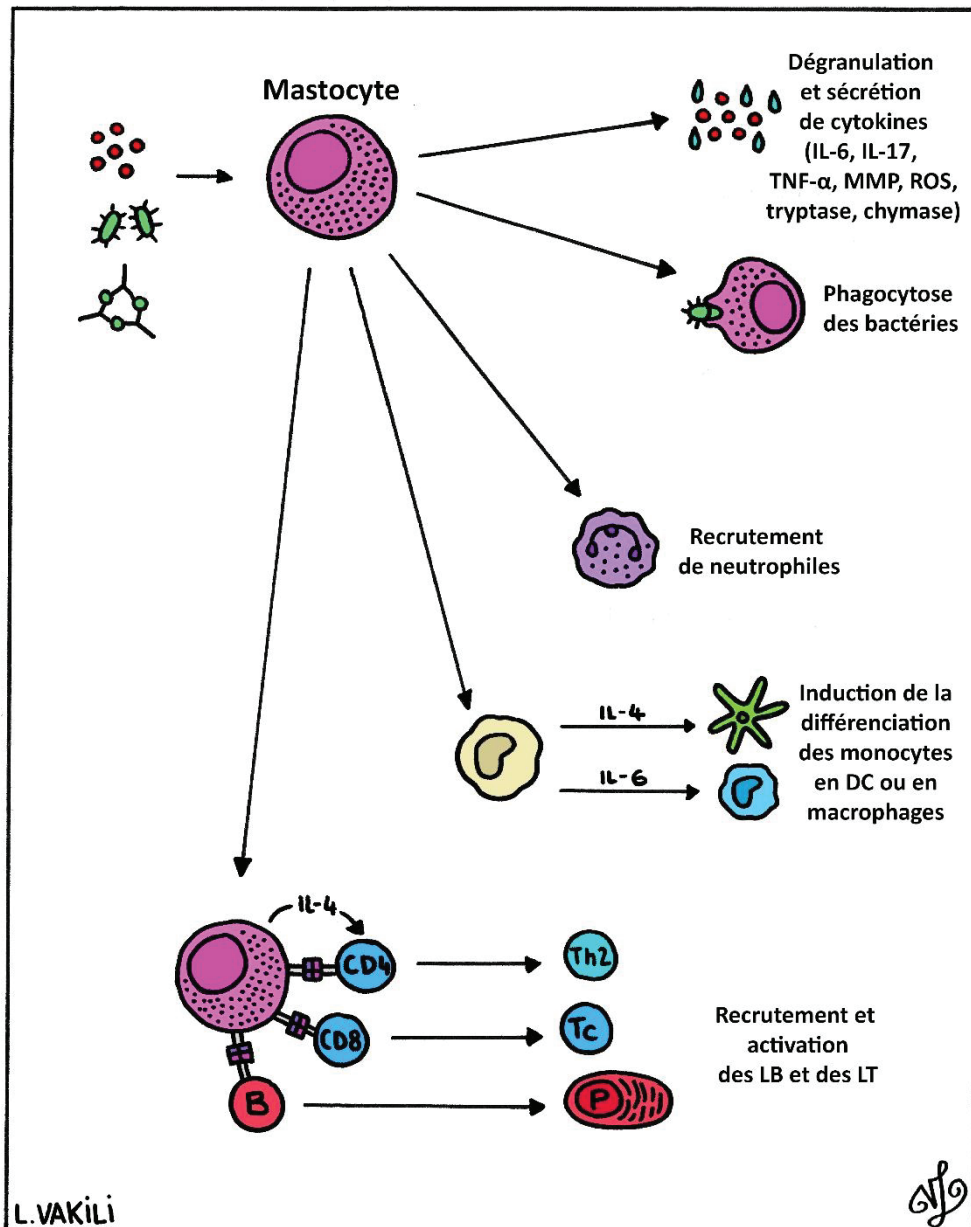


Figure 12 : Rôle des mastocytes dans l'immunité du parodonte.

1.8. Cellules natural killer

Les cellules NK sont une composante majeure de l'immunité innée. C'est une lignée distincte de lymphocytes cytotoxiques qui participent à la **défense antimicrobienne**, à la **régulation des mécanismes auto-immuns** et à **l'initiation de la réponse adaptative**. Elles représentent environ 10 à 15% de tous les lymphocytes humains. Ce sont de larges cellules granuleuses dont le phénotype et la fonction diffèrent des lymphocytes T et B. Elles n'ont pas de récepteur T réarrangé et elles n'expriment pas le CD3.

1.8.1. Développement des NK

Les cellules NK se développent dans la moelle osseuse et proviendraient d'un progéniteur hématopoïétique **CD34+** qui subirait plusieurs stades de maturation. Leur différenciation *in vitro* est associée à l'acquisition dans l'ordre de plusieurs récepteurs : **CD161** et **NKp46**, puis **CD94** puis **CD16** et les **KIR** (*killer-cell immunoglobulin-like receptors*). La cellule NK atteint sa maturité fonctionnelle en fin de différenciation après l'acquisition de **CD56** : elle devient **cytotoxique** et capable de produire **IFN-γ** (47).

1.8.2. Différents types de NK

Deux populations de cellules NK ont été identifiées en fonction de la densité de surface du marqueur CD56. Elles se partagent les rôles de cytotoxicité et de régulation immunitaire (47) :

- **CD56^{dim} CD16+** : NK du sang périphérique qui représentent la population majoritaire (90%). Elles ont une expression de faible densité de CD56. Elles peuvent cibler les cellules opsonisées via leur molécule de faible affinité FcγIII/CD16. Leur **cytotoxicité** est supérieure à celle des CD56^{bright}CD16-
- **CD56^{bright} CD16-** : 10% restants qui n'expriment quasiment pas le CD16. Cette population a un rôle d'**immunorégulation**. Elles libèrent peu de perforine mais elles sécrètent de grande quantité d'IFN-γ lorsqu'elles sont activées (bien plus que les CD56^{dim}CD16+).

1.8.3. Fonctions des NK

➤ *Défense*

Les cellules NK agissent selon deux mécanismes principaux : la **cytotoxicité** (destruction directe des cellules cibles) et **l'immunorégulation** (production de cytokines pro-inflammatoires, notamment IFN-γ) (voir Figure 13). Les NK sont capables de tuer immédiatement les cellules tumorales ou infectées par des pathogènes intracellulaires sans avoir été préalablement sensibilisées et bien avant le développement de l'immunité adaptative. De plus, le récepteur CD16 leur permet de reconnaître et d'éliminer les cellules infectées ou tumorales marquées par des IgG (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps). *In vitro* elles peuvent tuer les bactéries Gram+ et Gram- (47). Elles peuvent aussi tuer les cellules infectées par le herpèsvirus, par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant ou non des anticorps (69).

La cytotoxicité des NK repose sur la sécrétion de **perforines** (protéines cytolytiques qui perforent la membrane de la cible) et de **granzymes** (sérines protéases induisant l'apoptose). Ce mécanisme de mise à mort est également utilisé par les LT CD8+. Les NK sécrètent également des **cytokines pro-inflammatoires** et **pro-phagocytaires** (IFN- γ , TNF- α , MIP-1 α) permettant une réponse rapide à l'infection. MIP-1 α attire les neutrophiles. IFN- γ agit de façon autocrine sur les NK et augmente leur activation (47).

➤ Régulation auto-immune

Les NK peuvent distinguer les antigènes étrangers des antigènes du soi en fonction de la présence ou non de molécules du CMH de classe I à la surface d'une cellule. Cette distinction se fait grâce à des **récepteurs de surface activateurs** (NKp46, NKp30, NKp44) et **inhibiteurs** (KIR, CD94-NKG2A). Les cellules saines expriment des molécules du CMH de classe I à leur surface. En revanche, cette expression diminue chez les cellules malignes ou infectées. Les NK ignorent les cellules saines exprimant des niveaux normaux de molécules du CMH I, car ces dernières se lient aux **récepteurs inhibiteurs** et empêchent l'activation des NK. A l'inverse, le mécanisme de sécurité inhibiteur n'est pas activé lorsque les cellules expriment peu ou pas du tout de molécules du CMH I (virus, tumeur), entraînant l'activation des **récepteurs activateurs** de NK, et donc l'élimination de la cellule cible (hypothèse du « soi-manquant »). La stimulation des NK via les récepteurs activateurs augmente la cytotoxicité et la production de cytokines (47) (voir Figure 13).

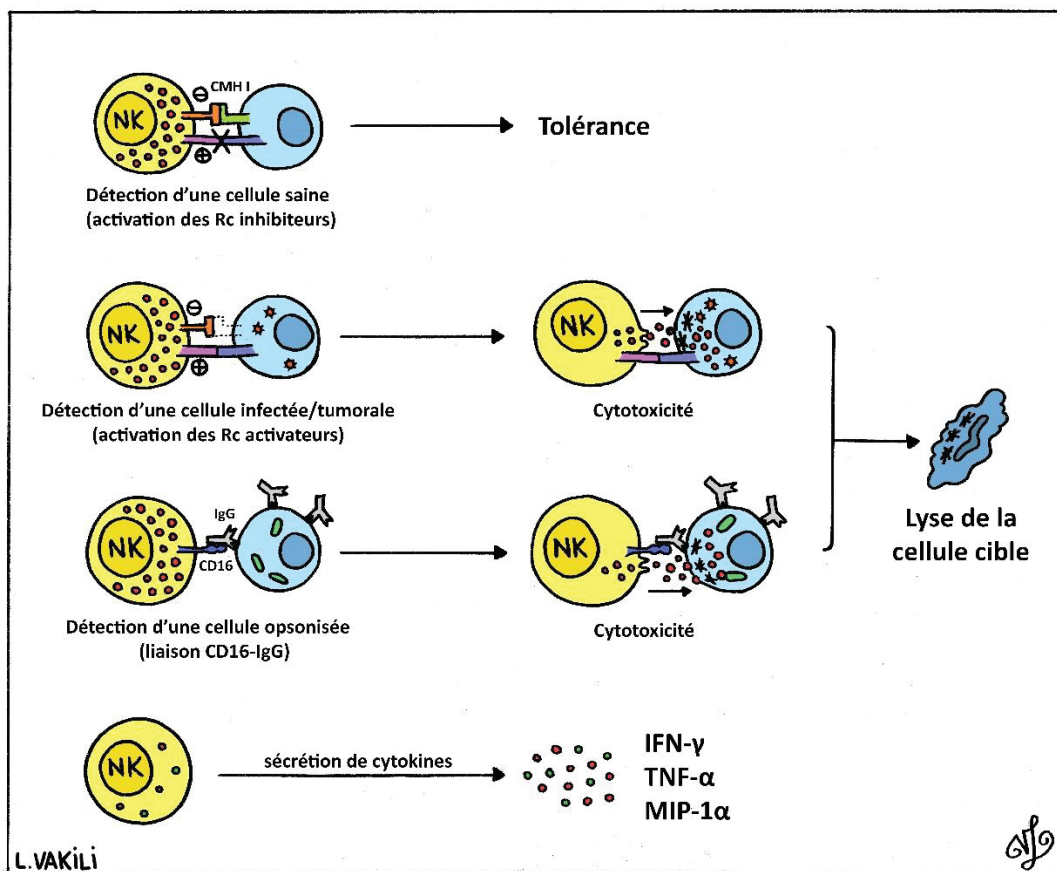


Figure 13 : Rôle des cellules NK dans l'immunité du parodonte : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou non, défense contre les pathogènes intracellulaires, immunorégulation.

1.9. Cellules dendritiques (DC)

Les cellules dendritiques sont des sentinelles tissulaires qui capturent et présentent les antigènes aux lymphocytes afin d'initier la réponse adaptative et de faire le pont avec l'immunité innée (voir Figure 14).

1.9.1. Développement des cellules dendritiques

Les DC proviennent des cellules souches hématopoïétiques CD34+ de la moelle osseuse, qui donnent naissance à un progéniteur commun capable de se différencier en monocytes ou en progéniteur commun de cellules dendritiques. Ce progéniteur commun de DC peut alors se différencier en **cellule dendritique plasmocytoïde (pDC)** ou en **précurseur de cellule dendritique conventionnelle (pré-cDC)** qui circulent dans le sang puis rejoignent les ganglions lymphatiques et les tissus périphériques. Les pré-cDC peuvent donner deux types de DC conventionnelles (aussi appelées DC myéloïdes) : les **mDC1** et les **mDC2**. La lignée myéloïde comprend également les **cellules de Langerhans (CL)** et les **DC interstitielles** (également appelées DC dermiques) que l'on peut trouver dans les tissus périphériques. Les différentes populations de DC sont caractérisées par une localisation anatomique, une fonction et des marqueurs de surface spécifiques. La gencive saine contient des **mDC1**, des **mDC2**, des **cellules de Langerhans** et des **DC interstitielles** (49,70). L'épithélium oral contient des cellules de Langerhans (DC immatures) et le tissu conjonctif contient des DC matures CD83+ CD209+ (71,72). (73).

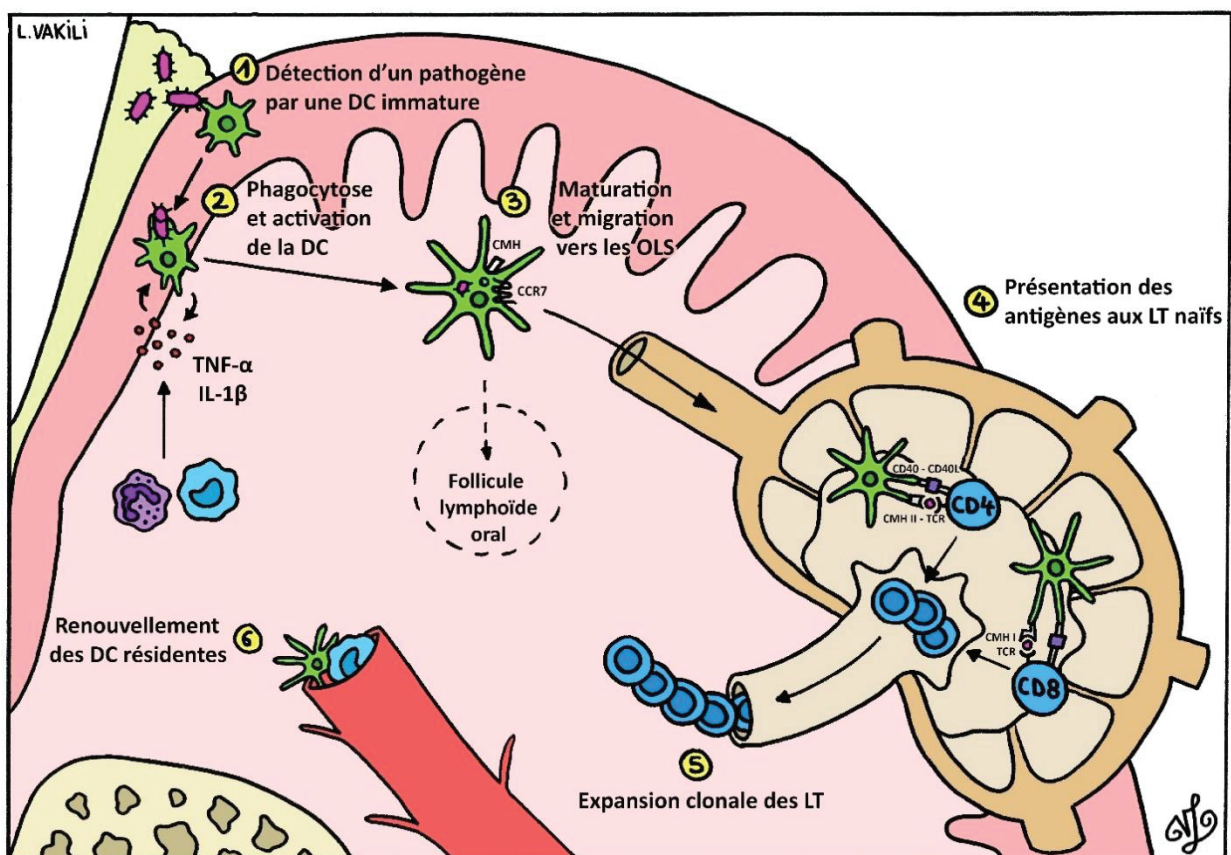


Figure 14 : Rôle des cellules dendritiques dans l'immunité du parodonte.

1.9.2. Capture et présentation des antigènes

➤ *Capture des antigènes*

Les DC sont constamment recrutées dans le parodonte afin d'en assurer l'immunosurveillance. Elles sont initialement **immatures** et infiltrent principalement l'épithélium gingival. Les DC immatures ont une forte capacité à reconnaître et à capturer une grande variété de bactéries, de particules et d'antigènes solubles grâce à un large éventail de PRR de surface et cytoplasmiques. Leur récepteur de surface **DC-SIGN** (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*), ou CD209, est une lectine de type C impliquée dans la communication intercellulaire, la migration, la capture et la présentation de l'antigène. *Pg* peut se lier à DC-SIGN grâce à son fimbriae (73).

Les DC immatures reconnaissent et capturent les pathogènes envahissant. Cela déclenche un processus de maturation. Les DC sont alors activées de façon autocrine en libérant des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β) ou de façon paracrine sous l'effet de cytokines locales (71). La **maturation** entraîne (72,74):

- L'acquisition d'un profil hautement migratoire grâce à l'expression de CCR7 qui permet aux DC de migrer vers les organes lymphoïdes secondaires (OLS) (processus de « *homing* ») ;
- L'acquisition de la capacité à activer les LT naïfs grâce à l'expression des marqueurs d'activation (CD83), des molécules du CMH et des molécules de costimulation (CD80, CD86) ;
- L'augmentation de la motilité et l'élongation des dendrites.

Les **DC matures CD83+** sont localisées dans le chorion des tissus parodontaux sains et atteints de parodontite. Dans des conditions optimales, les DC quittent l'épithélium, traversent le chorion, migrent vers les OLS et présentent les antigènes capturés aux LT. Au fur et à mesure que les DC migrent hors du parodonte, elles sont remplacées par des DC sanguines et des monocytes qui migrent dans les tissus et se différencient en DC. L'infection et l'inflammation augmentent localement les chimiokines (MIP-3 α) et recrutent davantage de DC (73,75). Les DC matures peuvent également former des **foyers lymphoïdes oraux** (OLF) *in situ* et activer localement les LT CD4+ (73,76) (voir Figure 14).

➤ *Initiation de la réponse adaptative*

La présentation des antigènes aux lymphocytes T naïfs a lieu dans les zones de cellules T des OLS. Les LT s'activent lorsque leur **TCR** reconnaît spécifiquement un **complexe CMH-peptide** présenté par une DC. S'ensuit un signal de costimulation qui rend le LT fonctionnel : les molécules **CD80 et CD86** de la DC se lient au **CD28** du LT. Puis la liaison entre le **CD40L** du LT et le **CD40** de la DC entraîne l'activation et la prolifération du LT. En fonction de l'antigène présenté et des cytokines secrétées, les DC matures peuvent orienter la réponse adaptative dans différentes directions.

Elles induisent la différenciation et l'expansion clonale des LT CD4+ en **LT helper -1, -2, -17** ou en **Treg** et des LT CD8+ en **LT cytotoxiques**. Elles régulent l'activité et la balance entre les différents types de LT (46,71,77). Les LT activés induisent ensuite l'apoptose des DC qui sont ainsi rapidement éliminées après l'interaction cellulaire (76).

En cas d'infection par des **pathogènes intracellulaires** (virus, bactéries), les DC induisent une réponse des **lymphocytes Th1** qui favorisent eux-mêmes la réponse des **lymphocytes T cytotoxiques**. En revanche dans le cas d'une infection par des **pathogènes extracellulaires**, les DC induisent une réponse de type **Th2**, car les Th1 et les T cytotoxiques sont inefficaces contre les pathogènes extracellulaires (72). Les DC peuvent également induire la différenciation des **Th17**, des **Treg** ou encore des **lymphocytes B** grâce à BAFF (*B-cell activating factor*) et APRIL. Elles orientent la différenciation en plasmocytes par contact direct ou par la sécrétion d'IFN- α et d'IL-6. Elles régulent également le recrutement et l'activation des **cellules NK** en sécrétant IL-2 (75,76).

1.9.3. Fonctions des différents types de cellules dendritiques

Globalement, les DC ont un rôle de **maintien de l'équilibre immunitaire**. Elles peuvent élaborer une réponse immunitaire dirigée contre les pathogènes, maintenir la tolérance immunitaire envers le soi et réguler la mémoire immunitaire (74). Elles sont douées d'une **plasticité fonctionnelle** qui leur permet d'adapter leur réponse en fonction des facteurs présents dans le microenvironnement et des stimuli reconnus (78). Le parodonte abrite différents types de DC qui ont des rôles spécifiques (voir Tableau 6).

Type de DC	Fonctions
mDC CD11c+ HLA-DR+	Les mDC surveillent les tissus périphériques . Elles sont rares dans les OLS et le sang. Elles peuvent se différencier à partir de monocytes CD14+. Elles peuvent reconnaître les antigènes bactériens et viraux et ont une forte capacité à réguler la réponse des LT . Elles peuvent produire TNF, NO, IL-12 (75,79). Les mDC1 (CD1c+) sont la population majoritaire de mDC. Elles peuvent sécréter TNF- α , IL-8, IL-10, IL-23. Les mDC2 (CD141+) sont plutôt spécifiques à l'immunité anti-virale.
pDC CD123+ CD45RA+	Les pDC ressemblent à un croisement entre des cellules B et des cDC. Elles rejoignent directement les OLS à partir de la circulation sanguine. Elles sont principalement localisées dans les ganglions et sont rares dans les tissus périphériques sains. Elles sont cruciales dans la réponse antivirale et sont spécialisées dans la sécrétion de grandes quantités d'interférons de type I . Elles sécrètent aussi TNF- α , IL-6, IL-12 et des chimiokines pro-inflammatoires. Elles peuvent présenter les antigènes aux LT, mais de façon beaucoup moins efficace que les mDC (75,80).
CL CD1a+ CD207+	Les cellules de Langerhans sont des DC immatures situées dans l'épithélium de la muqueuse buccale. Elles peuvent se différencier à partir de monocytes CD14+ (75).

Tableau 6 : Différents types de cellules dendritiques.

1.10. Le complément

Le système du complément est un réseau interactif de molécules solubles, membranaires et intracellulaires, qui font partie intégrante de l'immunité innée. Le réseau comporte les protéines sériques classiques (C1 à C9) ainsi que différents PRR, convertases, protéases, récepteurs, régulateurs. Au total le réseau du complément regroupe une cinquantaine de protéines.

1.10.1. Activation du complément

Le complément est immédiatement activé au contact de **PAMP** ou de **DAMP** (*danger-associated molecular patterns*) qui déclenchent une cascade de clivages par des protéases. Ce processus génère des **anaphylatoxines** et des **opsonines** (81,82). L'activation de la cascade du complément est entrelacée avec l'activation des TLR. Il existe trois voies d'activation de la cascade du complément : la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne. Dans la gingivite et la parodontite, le complément est majoritairement activé par la **voie alterne**, c'est-à-dire après stimulation par des **polysaccharides bactériens** (zymosan, LPS ou agrégats d'IgA) (44). La voie alterne est activée par un mécanisme à retardement et elle amplifie les réponses initialement induites par les deux autres voies. Les 3 voies convergent vers l'activation de la **C3 convertase** qui clive C3 en C3a et C3b et génère des effecteurs de l'immunité innée (81) (voir Figure 15).

1.10.2. Rôles du complément

Le complément a des fonctions très variées (82) :

- Développement des tissus et des organes ;
- Activation, amplification, et régulation des réponses immunitaire et inflammatoire ;
- Élimination des cellules apoptotiques ;
- Réparation tissulaire.

➤ *Inflammation et immunité*

Les **opsonines (C3b)** se lient aux pathogènes et facilitent leur élimination par les anticorps et par les phagocytes. Le **complexe d'attaque membranaire (C5b-C9)** (*membrane attack complexe (MAC)*) permet une lyse directe des bactéries en créant un pore membranaire (voir Figure 15). L'**anaphylatoxine C3a** promeut l'explosion oxydative des neutrophiles (81). Les **anaphylatoxines C3a, C4a et C5a** recrutent les leucocytes et amplifient l'inflammation en stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires (82). Elles attirent respectivement les monocytes, les lymphocytes et les neutrophiles (44). **C3a** et **C5a** attirent également les cellules souches mésenchymateuses (CSM) et les ostéoblastes matures (81). Les fragments **C3a** et **C5a** activent respectivement les récepteurs C3aR et C5aR, qui agissent ensuite en synergie avec les TLR. Les TLR augmentent également l'expression de C3aR et C5aR1 (82).

➤ *Influence sur l'homéostasie osseuse*

Le complément participe à la **régulation du métabolisme osseux** en conditions physiologiques et pathologiques, et à la **régénération osseuse** après une fracture. Il joue un rôle important dans la croissance osseuse, la différenciation et la maturation des cellules osseuses. La présence de protéines du complément a été montrée dans la plaque de croissance de l'os en formation. Le complément régule la **maturation des ostéoclastes** (via C3, C3aR et C5aR) au cours de l'ossification endochondrale. De plus les **ostéoblastes** expriment C3a, C5a et leurs récepteurs C3aR et C5aR (81).

Les protéines du complément (notamment **C5a** et **C3a**) participent au remodelage osseux en intervenant dans le dialogue entre les ostéoblastes et les ostéoclastes (81) :

- **C3a** et **C5a** médient la production d'IL-6 et d'IL-8 par les ostéoblastes ;
- **C5a** induit l'expression de RANKL chez les ostéoblastes ;
- Les ostéoblastes peuvent influencer les ostéoclastes en générant **C3** ;
- Les ostéoclastes peuvent stimuler la différenciation ostéoblastique en générant **C3a** ;
- Le dépôt de **C3** sur la surface osseuse minéralisée recrute des précurseurs ostéoclastiques.

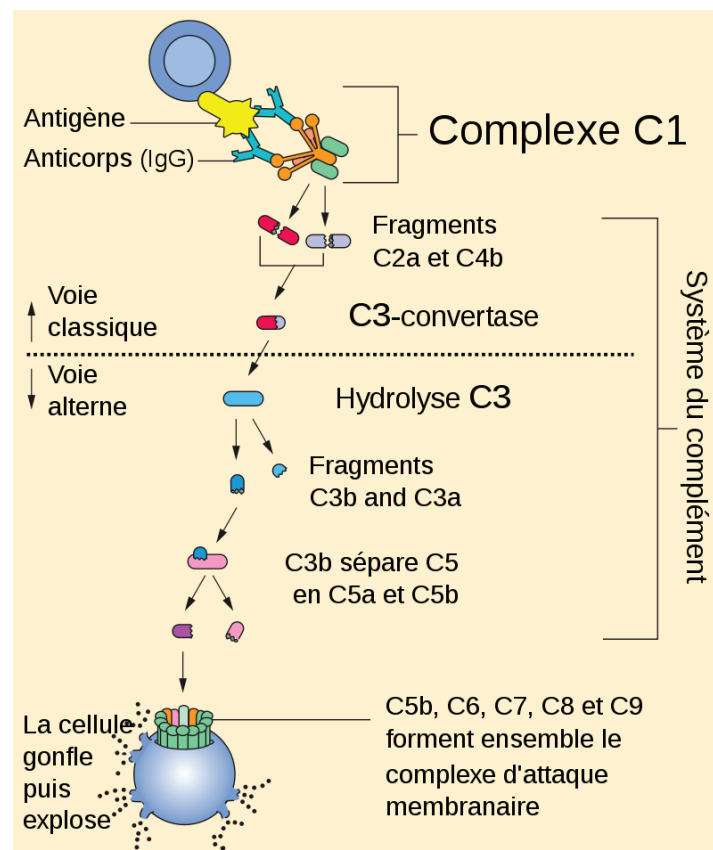


Figure 15 : Cascade du complément.

2. IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Au cours d'une transition indéfinie, la réponse immunitaire innée est renforcée par une réponse adaptative composée d'un infiltrat de lymphocytes T, de lymphocytes B et de plasmocytes (12). La mise en place de cette réponse est lente, mais elle est spécifique et très efficace pour éliminer les pathogènes. Elle est activée à la suite de la non-résolution de l'inflammation et de l'incapacité de l'immunité innée à contrôler l'invasion microbienne.

2.1. Présentation des antigènes

La gencive saine contient un réseau diversifié de **cellules présentatrices d'antigènes** (CPA) qui participent à l'équilibre immunitaire local. Les CPA font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative et sont indispensables pour orchestrer la réponse adaptative : elles dirigent l'immunité cellulaire vers les bonnes cibles, aussi vite que possible et en évitant l'auto-immunité. Les CPA apprêtent les antigènes puis les présentent aux LT. Sans leurs instructions, les LT et les LB n'ont aucune idée du comportement à adopter (60,63). Plusieurs cellules peuvent être présentatrices d'antigènes : les **cellules dendritiques**, les **monocytes/macrophages** et les **lymphocytes B** (58) (voir Figure 16) :

- Les DC, les macrophages et les LB assurent la présentation aux LT. Les DC sont les cellules les plus efficaces pour activer les LT ;
- Les DC folliculaires sont les principales cellules présentatrices d'antigènes pour les cellules B.

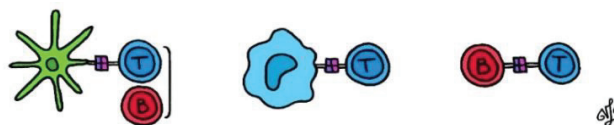


Figure 16 : Cellules présentatrices d'antigènes.

2.2. Lymphocytes T

Les lymphocytes T sont des acteurs importants de l'immunité adaptative. Ils orchestrent les réponses immunitaires cellulaires (LT cytotoxiques et phagocytes) et humorales (production d'anticorps). Ils sont capables de contrôler un grand nombre et une variété importante de pathogènes (60). Il existe de nombreux différents types de lymphocytes T qui ont chacun des fonctions spécifiques (voir Figure 17).

Les LT expriment le marqueur **CD3**. Ils diffèrent des autres lymphocytes par la présence à leur surface d'un unique récepteur de cellules T : le **TCR** (*T cell receptor*), qui permet la reconnaissance de l'antigène présenté, et dont le réarrangement a lieu au cours du développement thymique (83) :

- 95% des cellules T possèdent un TCR composé de deux chaînes glycoprotéiques α et β ;
- Les 5% restant possèdent un TCR composé de deux chaînes γ et δ (lymphocytes T $\gamma\delta$).

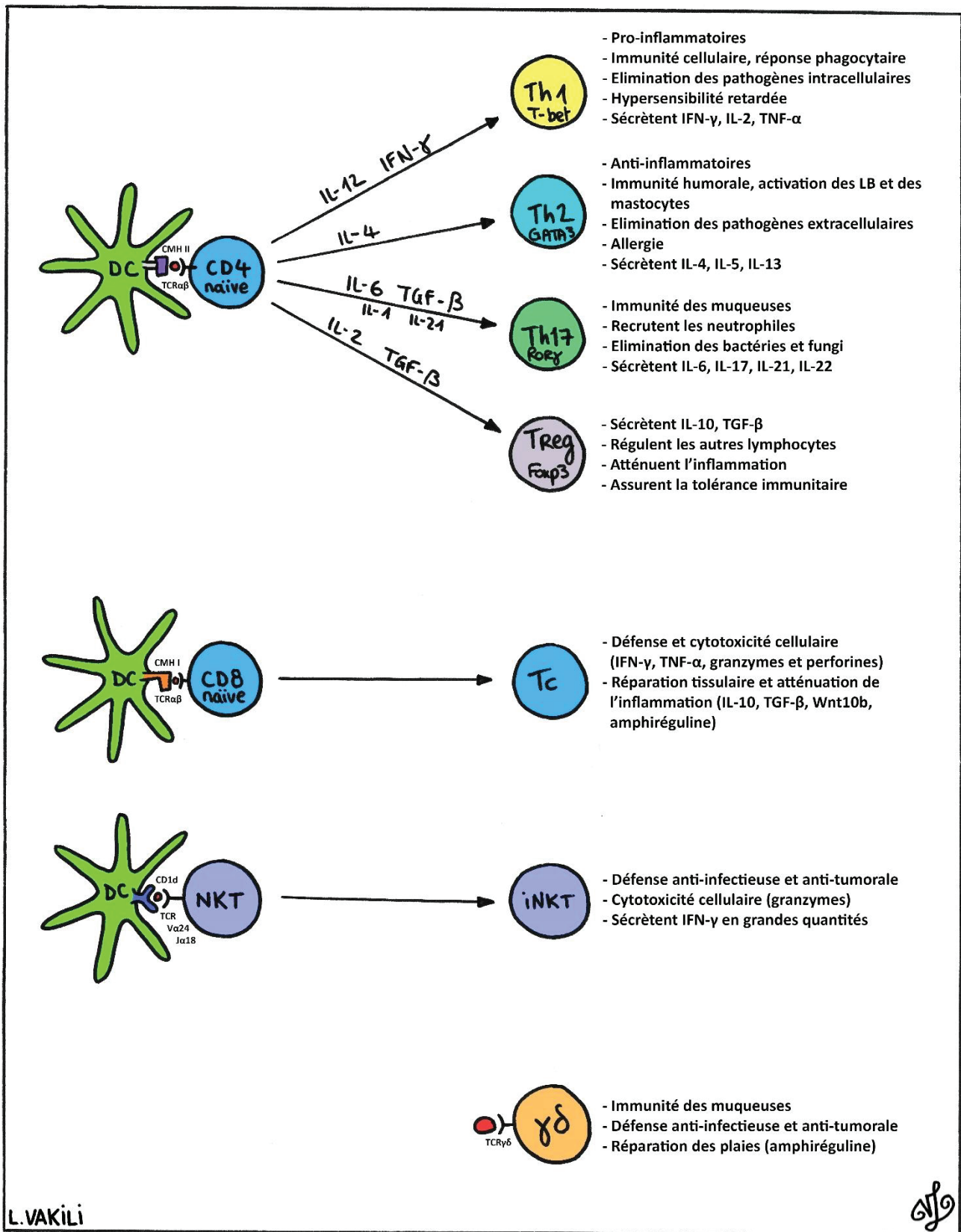


Figure 17 : Rôle des différents types de lymphocytes T dans la défense du parodonte : lymphocytes T CD4+ (Th1, Th2, Th17, Treg), lymphocytes T CD8+, lymphocytes T Natural Killers, lymphocytes T $\gamma\delta$.

2.2.1. Développement des lymphocytes T

➤ *Moelle osseuse*

À l'origine, les lymphocytes T dérivent d'un **progéniteur lymphoïde CD34+** qui quitte la moëlle osseuse puis colonise le thymus où il poursuit son développement.

➤ *Thymus*

Au sein du thymus, les progéniteurs lymphoïdes passent par 3 stades successifs au cours desquels se construit le complexe CD3-TCR, caractérisés par différentes expressions des marqueurs **CD4 et CD8** :

- Un stade **double négatif** (DN) CD4- CD8- ;
- Un stade **double positif** (DP) CD4+ CD8+ ;
- Puis un stade **simple positif** CD4+ CD8- ou bien CD4- CD8+.

Dans la zone corticale du thymus, les pro-thymocytes DN commencent à réarranger leurs chaînes TCR (réarrangement du locus de la chaîne β ou bien γ). Puis les cellules évoluent en pré-thymocytes DP et subissent une **sélection positive** : ceux capables de se lier à une molécule du CMH survivent, les autres meurent par apoptose. Les survivants perdent l'un des 2 marqueurs (CD4 ou CD8) selon la molécule du CMH (soit une molécule du CMH I soit une molécule du CMH II) reconnue et deviennent simples positifs :

- Ceux dont le TCR peut se lier au CMH I gardent le CD8 et perdent le CD4 ;
- Ceux dont le TCR peut se lier au CMH II gardent le CD4 et perdent le CD8.

Dans la médullaire du thymus, les thymocytes matures simple positifs subissent une **sélection négative** : ceux qui interagissent trop fortement à un complexe CMH-peptide du soi (auto-antigène) meurent par apoptose pour éviter l'auto-immunité. Ceux dont l'interaction est faible survivent et deviennent des **lymphocytes T CD45RA+ CD4+ ou CD8+ naïfs** (c'est-à-dire qu'ils n'ont pas encore rencontré leur antigène) qui quittent le thymus et rejoignent la circulation sanguine.

➤ *Ganglions lymphatiques*

Les lymphocytes T naïfs rejoignent ensuite les ganglions lymphatiques où ils rencontrent les **CPA** et les **lymphocytes B**. Les LT naïfs s'activent lorsque leur TCR reconnaît spécifiquement un complexe peptide-antigène présenté une CPA. La reconnaissance par le TCR est suivie par la transduction du signal par le CD3 puis par la sécrétion de cytokines par la CPA. Ces cytokines orientent le phénotype du LT. Il se produit également des interactions entre les LT et les LB, médiées par le CD28 des LT qui se lie au CD80 des LB. Cela induit la synthèse d'IL-2 et d'IFN- γ par les LT CD4+. À la suite de leur première activation, les LT peuvent évoluer en **lymphocytes mémoires** (CD45RO+) qui patrouillent et seront plus rapides et plus efficaces en cas de deuxième activation.

2.2.2. Lymphocytes T $\alpha\beta$

L'expression membranaire de CD4 ou de CD8 permet de distinguer 2 types principaux de LT $\alpha\beta$ (44):

- deux tiers sont des **lymphocytes T CD4+**, ou LT auxiliaires (*LT helper* (Th)), qui régulent et activent les autres cellules immunitaires ;
- le tiers restant correspond aux **lymphocytes T CD8+**, ou LT cytotoxique (Tc), qui peuvent directement détruire les cellules infectées par des pathogènes intracellulaires.

Il existe d'autres types de LT possédant un TCR $\alpha\beta$, mais ils sont très peu nombreux :

- les **lymphocytes T Natural Killer** (NKT), qui détruisent les cibles et sécrètent des cytokines ;
- les **lymphocytes T double négatif** (DN) CD4-CD8-, impliqués dans les maladies auto-immunes.

➤ *Lymphocytes T CD4+*

Les lymphocytes T CD4+ influencent fortement la réponse adaptative et le résultat des maladies inflammatoires et auto-immunes. Leur rôle est d'activer, d'aider et de réguler la réponse des autres leucocytes. Les **cellules T CD4+ naïves** sont activées lorsque leur TCR reconnaît un antigène présenté par une CPA via une molécule du CMH II. Elles vont ensuite proliférer (expansion clonale) puis se différencier en **cellules T effectrices** qui produisent des cytokines pro- ou anti-inflammatoires et des molécules cytotoxiques. Après avoir éliminé leur cible antigénique, la plupart des cellules T effectrices subissent une mort programmée. Celles qui survivent se différencient en **cellules T mémoires**, qui seront plus efficaces en cas de deuxième infection (83). Il existe différents sous-ensembles de LT CD4+ qui se distinguent les uns des autres par la reconnaissance d'un certain type de cytokine, l'expression de facteurs de transcription spécifiques, et la sécrétion de cytokines et de chimiokines spécifiques (60) (voir Figure 18).

Les deux premiers types de LT helper à avoir été décrit sont les **Th1** et les **Th2**, puis les chercheurs ont progressivement découvert d'autres populations de Th : **Th9**, **Th17**, **Th22**, **T régulateurs** (Treg), **T helper folliculaires** (Tfh) (60) :

- Les Th1 sécrètent IFN- γ . Ils sont responsables de l'immunité cellulaire dirigée contre les pathogènes intracellulaires et sont impliqués dans l'hypersensibilité retardée ;
- Les Th2 sécrètent IL-4, IL-5, IL-13. Ils médient l'immunité humorale, l'activation des mastocytes et sont impliqués dans les réactions allergiques ;
- Les Th17 sécrètent l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21 et l'IL-22. Ils recrutent les neutrophiles et participent à la défense lors des infections bactériennes et fongiques. Ils sont aussi impliqués dans des maladies auto-immunes, inflammatoires et ostéolytiques ;
- Les Treg sécrètent IL-10 et TGF- β . Ils régulent l'immunité en maintenant la tolérance au soi et en inhibant les fonctions des Th1, Th2 et Th17 (63).

Les sous-ensembles polarisés de LT CD4+ sont dotés d'une **plasticité** qui leur permet de changer de phénotype et de se repolariser en d'autres sous-ensembles en fonction des changements environnementaux qui ont lieu dans le tissu. Ils peuvent ainsi s'adapter aux besoins tissulaires et alterner entre des phénotypes inflammatoires et des phénotypes régulateurs (60). Les différents types de lymphocytes T CD4+ polarisés sont caractérisés par des mécanismes de différenciation distincts. Ils sécrètent chacun certaines cytokines et remplissent rôle distincts (voir Tableau 7).

Type CD4+	Différenciation (cytokines et facteur de transcription)	Cytokines produites	Rôles
Th1	IFN- γ IL-12 → T-bet	IFN- γ IL-2 TNF- α	<p>Associés à des <u>réponses cellulaires et pro-inflammatoires</u> et impliqués dans l'<u>hypersensibilité retardée</u> ;</p> <p>Permettent l'<u>élimination des pathogènes intracellulaires</u>, qui sont hors de portée des anticorps ;</p> <p>Responsables de la <u>réponse phagocytaire</u> : IFN-γ et TNF-α activent les phagocytes qui libèrent alors leurs toxines et détruisent les cibles cellulaires ;</p> <p>Favorisent la différenciation des <u>T cytotoxiques</u> ;</p> <p><u>IFN-γ</u>, leur cytokine signature, agit comme une boucle d'amplification autocrine, active les macrophages et le switch isotypique des LB vers des anticorps opsonisants (IgG1 et IgG2a) ;</p> <p><u>IL-2</u> stimule la prolifération des LB et des Th1 (45,69,72).</p>
Th2	IL-4 → GATA3	IL-4 IL-5 IL-6 IL-10 IL-13	<p>Associés à des <u>réponses humorales et anti-inflammatoires</u> ;</p> <p>Permettent l'<u>élimination des pathogènes extracellulaires</u> (dont helminthes et nématodes) en stimulant la production d'anticorps solubles par les LB ;</p> <p>Responsables de la <u>réponse humorale</u>, indépendante des phagocytes : IL-4 et IL-13 stimulent la prolifération des LB et la sécrétion d'IgE ;</p> <p><u>Anti-inflammatoires</u> (grâce à IL-4, IL-10 et IL-13) car ils inhibent les macrophages et l'ostéoclastogenèse ;</p> <p>Participent à l'<u>immunité muqueuse</u> en favorisant la synthèse d'IgA ainsi que l'activation des mastocytes et des éosinophiles ;</p> <p><u>IL-4</u> agit comme une boucle d'amplification autocrine sur les Th2. Elle inhibe la production de molécules pro-inflammatoires (IFN-γ, MMP, RANKL) tout en augmentant la production de molécules anti-inflammatoires (IL-10, TIMP, OPG) ;</p> <p><u>IL-4 et IL-10</u> sont de puissants inhibiteurs de la production d'IL-12. Ces deux cytokines pourraient déterminer la balance entre les Th1 et les Th2 (45,46,84).</p>

<p>Th17</p>	<p>TGF-β IL-1β IL-6 IL-21 IL-23</p> <p>→ RORγT</p>	<p>IL-6 IL-17A IL-17F IL-21 IL-22 IL-26</p>	<p>Participent à la défense contre les <u>infections fongiques et bactériennes</u>. Les Th17 élimineraient des pathogènes que les Th1 et Th2 ont du mal à combattre. Ils assurent l'immunosurveillance de <i>Candida albicans</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> ;</p> <p>IL-6 et IL-17 amplifient l'inflammation. IL-17 potentialise l'immunité innée. Elle amplifie le recrutement des neutrophiles en augmentant la production de G-CSF, de chimiokines, et en inhibant Del-1. De plus IL-17 active les cellules de l'immunité innée, augmente la réactivité des TLR et induit la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, PGE₂, GM-CSF, G-CSF, MCP-1) ;</p> <p>Les Th17 s'accumulent dans la gencive saine en réponse aux <u>lésions physiologiques liées à la mastication</u> ;</p> <p>IL-17 et IL-22 participent à l'immunité muqueuse et peuvent induire la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales ;</p> <p>Ils sont impliqués dans plusieurs <u>maladies auto-immunes, inflammatoires et ostéolytiques</u> (10,46,63,77,84–86).</p>
<p>Treg CD25+</p>	<p>TGF-β IL-2</p> <p>→ FoxP3</p>	<p>IL-10 TGF-β</p> <p>(Faiblement IFN-γ)</p>	<p>Se développent à l'opposé des Th17 : la présence de TGF-β et d'IL-2 et l'absence d'IL-6 et d'IL-21 induit la différenciation en Treg ;</p> <p>Fonctions <u>immunosuppressives</u> : régulent l'auto-immunité, assurent le maintien de la tolérance au soi et atténuent l'inflammation par la sécrétion de cytokines (IL-10, TGF-β) qui inhibent les fonctions effectrices des autres lymphocytes (Th1, Th2, Th17, LB) ;</p> <p>Peuvent <u>diminuer le nombre de CPA</u> grâce à TGF-β ;</p> <p><u>Diminuent l'expression de RANKL</u> grâce à un mécanisme impliquant l'acide rétinoïque ;</p> <p>Peu nombreux dans la gencive saine (10,45,60,63,72,84).</p>
<p>Th9</p>	<p>TGF-β</p>	<p>IL-9</p>	<p>Se différencient à partir des Th2 sous l'effet de TGF-β ;</p> <p><u>Anti-tumoraux</u>, défense contre les <u>parasites</u> de type helminthe ;</p> <p>Impliqués dans l'inflammation allergique et l'auto-immunité.</p>
<p>Th22</p>		<p>IL-22</p>	<p>IL-22 est associée à l'<u>homéostasie</u> et à l'<u>inflammation cutanée</u>.</p>
<p>Tfh</p>	<p>IL-6</p>	<p>IL-21</p>	<p>Situés dans les follicules des OLS.</p> <p><u>Soutiennent la différenciation des LB</u> grâce à certaines cytokines (TNF, CD40L, IFN-γ, IL-4) qui leurs transmettent des signaux de survie, de prolifération et de sélection (83).</p>

Tableau 7 : Différents types de lymphocytes T CD4+.

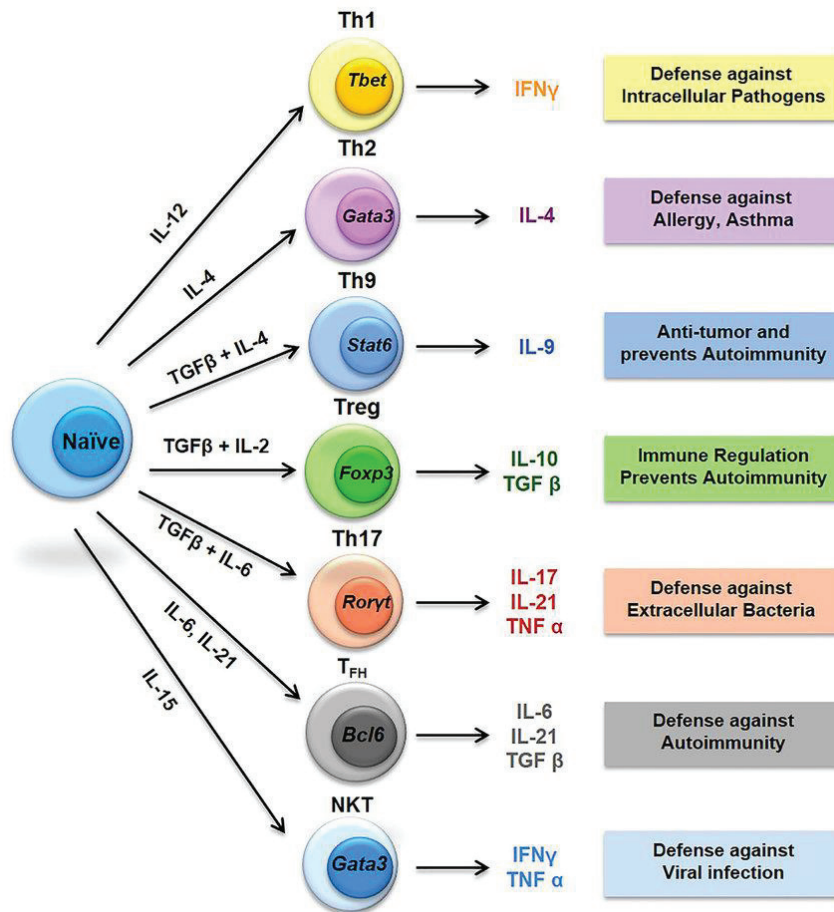


Figure 18 : Diversité des cellules T auxiliaires (Th). STAT, Signal transducer and activator of transcription; ROR γ , RAR-related orphan receptor gamma; Foxp3, Forkhead box P3; BCL6, B-cell lymphoma 6 (87).

➤ Lymphocytes T CD8+

Les lymphocytes T CD8+ sont générés dans le thymus puis rejoignent les organes lymphoïdes secondaires où ils sont activés par les CPA. A la différence des LT CD4+, ils reconnaissent les peptides présentés par les molécules du **CMH de classe I**. Ils font preuve d'une grande hétérogénéité avec une grande diversité de TCR et de spécificité antigénique. Certains CD8+ peuvent exprimer des récepteurs innés dont les **récepteurs des cellules NK**. Ils sécrètent plusieurs cytokines (**IFN- γ , TNF- α , IL-10, TGF- β**) et sont impliqués dans la défense et la régulation immunitaire (88).

Défense immunitaire et antitumorale :

Les LT cytotoxiques peuvent tuer les cellules infectées ou malignes grâce à 3 mécanismes d'action :

- La sécrétion de **cytokines**, principalement TNF- α et IFN- γ , qui ont des propriétés antitumorales, antivirales et antibactériennes ;
- La production et la libération de **granules cytotoxiques** (comme les cellules NK) qui contiennent des perforines et des granzymes ;
- La destruction de cellules infectées par l'**induction de l'apoptose** (via l'interaction Fas/FasL).

Régulation immunitaire :

Les lymphocytes T CD8+ participent à la régulation immunitaire et pourraient jouer un rôle protecteur physiologique de maintien de l'intégrité tissulaire gingivale (CD8+ Treg) :

- Ils peuvent contrôler les autres leucocytes et diminuer l'inflammation gingivale en sécrétant des **cytokines anti-inflammatoires** (IL-10, TGF- β) et en induisant des **CPA tolérigéniques**, évitant ainsi une réponse immunitaire excessive (89,90) ;
- Ils peuvent stimuler la réparation tissulaire en sécrétant l'**amphiréguline** ;
- Ils peuvent inhiber l'ostéoclastogenèse en libérant **IL-10** et **TGF- β** ;
- Ils sont capables de sécréter **Wnt10b** *in vitro*, une cytokine qui induit l'ostéoblastogenèse.

Les modèles expérimentaux suggèrent que les CD8+ favorisent la régénération osseuse, mais leur rôle dans la réparation tissulaire et/ou à la régénération osseuse parodontale reste à prouver (88).

➤ **Lymphocytes T Natural Killer (NKT)**

Les lymphocytes NKT sont des **lymphocytes cytotoxiques** qui possèdent à la fois des **marqueurs de LT et de NK** et font à la fois partie de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. C'est un groupe hétérogène de LT qui constituent environ 0,2% des LT du sang périphérique. Il existe des NKT positifs ou négatifs au CD4 et au CD8 (CD4+, CD4-, CD8+, CD8-). Tout comme les cellules NK, ils expriment les marqueurs CD16 et CD56 et produisent du **granzyme**.

Ils expriment un **TCR invariant V α 24J α Q** qui a une diversité très réduite. Contrairement aux LT CD4 et CD8 qui reconnaissent des complexes peptide/CMH, les NKT reconnaissent des antigènes lipidiques et glycolipidiques présentés par la molécule non-polymorphique **CD1d**. La molécule CD1d est exprimée par plusieurs cellules d'origine hématopoïétique, dont les DC, les macrophages, les granulocytes et les LB. La majorité des NKT, nommées **NKT de type I** ou bien **iNKT (invariant NKT)**, sont restreints au CD1d et expriment un TCR semi-invariant utilisant les segments V α 24 et J α 18 (85,91).

Les NKT activés peuvent produire très rapidement de grandes quantités de cytokines notamment IFN- γ et IL-4. Ils peuvent entraîner la maturation des DC (liaison CD40-CD40L), qui produisent alors **IL-12**. Cette cytokine entraîne en retour la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les iNKT (IFN- γ). Les iNKT peuvent également produire **IL-4** indépendamment de l'axe de co-stimulation avec les DC. Les DC ayant été stimulée par leur TLR-9 peuvent déclencher la production d'IFN- γ par les iNKT (91).

Fonctions des iNKT :

- **Cytotoxicité** : contribuent à la **défense immunitaire antivirale, antibactérienne et antitumorale** ; La déficience en NKT est associée à plusieurs maladies auto-immunes : diabète de type 1, gastrite auto-immune, lupus associé à une sclérose systémique (92).
- **Immunomodulation (sécrétion de cytokines)** : IFN- γ grandes quantités, IL-2, IL-4, GM-CSF, TNF.

2.2.3. Lymphocytes T $\gamma\delta$

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont un type de lymphocytes T non conventionnels (par opposition aux LT conventionnels TCR $\alpha\beta$) qui représente environ **5%** des LT. Ils possèdent un TCR $\gamma\delta$ dont le répertoire est plus restreint que celui du TCR $\alpha\beta$ et n'expriment généralement pas les corécepteurs CD4 et CD8. Ils peuvent directement reconnaître une grande variété d'antigènes, sans qu'ils soient présentés par les molécules du CMH. Après avoir reconnu un antigène (peptide, lipide, glycolipide), ils s'activent et se multiplient en présence d'**IL-2**.

les LT $\gamma\delta$ font partie à la fois de l'immunité innée et de l'immunité adaptative et participent à la **défense anti-infectieuse et antitumorale**. Ils sont fortement associés à l'**immunité muqueuse**. On les trouve majoritairement dans les épithéliums et les muqueuses respiratoire et digestive. Les LT $\gamma\delta$ sont importants pour le maintien de l'homéostasie : ils produisent l'**amphiréguline**, une cytokine associée à la réparation des plaies, qui limite également le développement de la parodontite (83).

2.3. Lymphocytes B

Les lymphocytes B sont des acteurs importants de l'immunité humorale adaptative. Ils sont spécialisés dans la sécrétion d'anticorps. Ils peuvent également présenter des antigènes et sécréter des cytokines.

2.3.1. Développement des lymphocytes B

La lymphopoïèse est un ensemble d'étapes aboutissant au développement d'un lymphocyte B mature qui exprime un récepteur de surface **BCR** (*B cell receptor*) permettant la reconnaissance d'un antigène.

Les LB se développent dans la moëlle osseuse, à partir de la CSH CD34+. Ils y subissent une première maturation indépendante des antigènes qui aboutit au développement des **LB matures naïfs** et à l'élimination des LB auto-réactifs. Cette phase génère la diversité de reconnaissance antigénique des précurseurs B grâce une recombinaison du gène VDJ (première structure qui intervient dans la variabilité des immunoglobulines) et permet l'acquisition des immunoglobulines de surface. Après plusieurs étapes de maturation, les **LB matures naïfs CD19+ CD20+** exprimant les IgM et IgD quittent la moëlle osseuse, rejoignent la circulation sanguine et lymphatique, puis les OLS (69,83).

Les LB subissent ensuite une maturation dépendante des antigènes au sein des OLS. La reconnaissance d'un antigène par le LB entraîne son activation puis son **expansion clonale** qui correspond à la prolifération des cellules B spécifiques de l'antigène pendant environ 5 jours. Les clones cellulaires subissent ensuite une **différenciation** :

- soit en **plasmocytes**, cellules effectrices capable de produire un grand nombre d'anticorps ;
- soit en **LB mémoires** à durée de vie prolongée qui pourront se différencier en plasmocytes en cas de réintroduction de l'antigène dans l'organisme et répondre de façon plus rapide et plus ample.

Au cours de la différenciation des LB, certaines cellules produisent différents isotypes d'anticorps spécialisés dans la lutte contre différents types de microbes. Ce processus est appelé **commutation isotypique**. Les plasmocytes peuvent exprimer cinq classes majeures d'anticorps : immunoglobulines G (IgG) elles-mêmes divisées en quatre classes, immunoglobulines M (IgM), immunoglobulines A (IgA), immunoglobulines E (IgE), immunoglobulines D (IgD).

L'exposition répétée à un antigène protéique entraîne la production d'anticorps ayant une affinité croissante pour l'antigène, c'est-à-dire une meilleure capacité à se lier aux pathogènes et à leurs toxines et à les neutraliser. Ce processus est appelé **maturation d'affinité** (93).

Le microenvironnement des OLS favorise les interactions entre les LB, les LT et les CPA. Le BCR de la cellule B reconnaît spécifiquement un seul antigène, puis :

- Pour la plupart des antigènes microbiens (antigènes protéiques), l'activation des LB nécessite une **coopération avec les LT** : les LB s'activent et se différencient sous l'effet des cytokines sécrétées par les LT folliculaires qui sont situés dans les follicules des ganglions (TNF, CD40L, IFN- γ , IL-4). L'interaction entre CD80 (LB) et CD28 (LT) ainsi que CD40 (LB) et CD40L (LT) permet la synthèse et la sécrétion des cytokines. Cette collaboration entre les LT et les LB entraîne la prolifération, la survie et la commutation isotypique des LB (69).
- Quelques antigènes possèdent des structures répétitives (polysaccharides bactériens) qui sont **directement reconnues par les LB** et les activent indépendamment des LT (63) (voir Figure 19).

D'autres molécules influencent les LB (63,69,83,94) :

- **IL-4, IL-5 et IL-6** sont impliquées dans la différenciation des cellules B en plasmocytes ;
- **IL-4 et IL-13** amplifient la génération de cellules B et la sécrétion d'IgE ;
- **APRIL et Blys** sont liés à la maturation et à la survie des LB ;
- **CXCL12** induit la prolifération ;
- **BAFF, IL-10, IL-6, IL-21** sont impliquées dans les réponses locales des LB. IL-10 est anti-inflammatoire en supprimant les réponses T mais stimule l'activation, différenciation et production d'anticorps par les LB.

2.3.2. Différents types de lymphocytes B

Il existe différents phénotypes de LB (83):

- LB naïfs CD19⁺ CD27⁻ CD38⁻
- LB mémoires CD19⁺ CD27⁺ CD38⁻ IgD⁻
- Cellules B2 : LB conventionnels qui se différencient en plasmocyte ou en cellule mémoire.
- Plasmablastes : précurseurs immatures des plasmocytes CD19⁺ CD27⁺ CD38⁺ CD138⁻ HLA-DR^{high}
- Plasmocytes : cellules B sécrétrices d'anticorps CD19⁺ CD27⁺ CD38⁺ CD138⁺ HLA-DR^{low}
- Cellules B1 : peu spécifiques, peuvent reconnaître de nombreux antigènes
- Cellules B régulatrices (Breg)

2.3.3. Rôles des lymphocytes B

➤ *Défense immunitaire :*

Les **plasmocytes** sécrètent de grandes quantités d'**anticorps** (immunoglobulines solubles) dirigés contre les pathogènes parodontaux (83). Les anticorps se lient aux pathogènes et à leurs métabolites, facilitant ainsi leur phagocytose et leur élimination (44). Ils assurent essentiellement l'élimination des bactéries sécrétrices d'exotoxines et des bactéries à multiplication extracellulaires (93) (voir Figure 19).

Les LB sont cruciaux dans la protection physiologique du parodonte. Le tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium de jonction abrite des **LB mémoires** (87% de tous les CD19+) qui expriment des IgG et des IgA de surface. Il pourrait y avoir un recrutement constant de LB, un peu comme les neutrophiles qui circulent en permanence dans le sulcus sain (94). La production d'anticorps, en particulier les IgA et les IgG, joue un rôle protecteur contre la pathogénèse des maladies parodontales. Les **IgG** sont principalement impliquées dans l'opsonisation et donc la promotion de la phagocytose par les macrophages et les neutrophiles. Les **IgM** (et la plupart des IgG) activent le complément. Les **IgA** favorisent la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et empêchent l'adhésion des virus et des bactéries à la muqueuse. Les **IgE** activent les mastocytes, les polynucléaires éosinophiles et les polynucléaires basophiles (93)

➤ **Régulation immunitaire :**

Les LB peuvent **présenter les antigènes** aux LT CD4+. Ces derniers peuvent à leur tour produire des cytokines qui induisent la prolifération des LB (CD40L, IL-4). Les LB peuvent aussi augmenter la présentation antigénique par les autres CPA grâce à des anticorps spécifiques (69,95).

Les LB peuvent **sécréter des cytokines** et ainsi **moduler la réponse immunitaire** : IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-16, MIP-1α et β, IFN-γ, TGF-β, lymphotoxines. Ils peuvent coopérer avec les autres cellules, amplifier ou atténuer la réponse immunitaire. Il existe un phénotype de **cellules B régulatrices** (Breg) qui atténuent la réponse immune en produisant des cytokines régulateurs et en interagissant directement avec les LT pathogéniques (83) (voir Figure 19).

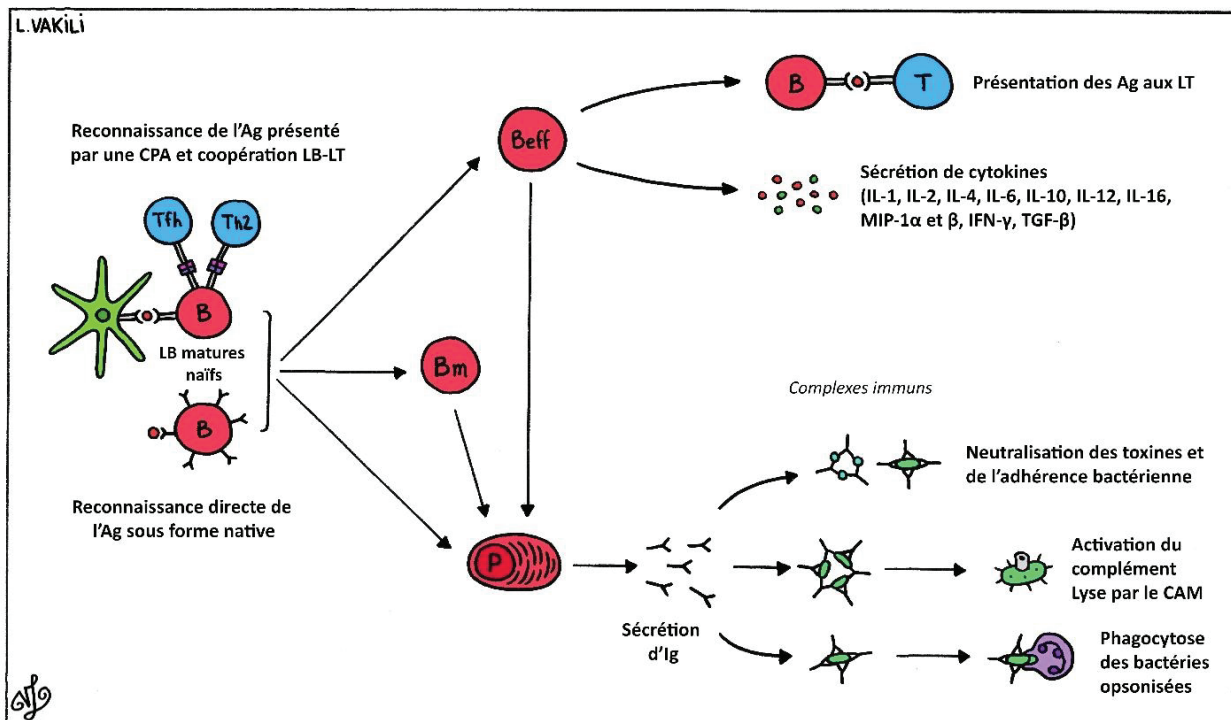


Figure 19 : Rôle des lymphocytes B dans la défense du parodonte (Bm : LB mémoire ; Beff : LB effecteur).

III. OSTÉOIMMUNOLOGIE DES PARODONTITES

Le parodonte est l'une des nombreuses muqueuses barrières du corps humain, mais il présente la particularité d'associer une muqueuse et un tissu osseux. Les interactions entre ces deux tissus jouent un rôle crucial dans l'homéostasie de l'os alvéolaire. L'**ostéoinmunologie** est un champ de recherche qui s'intéresse aux interactions moléculaires sous-jacentes au **dialogue** entre le **système immunitaire** et le **système squelettique**. La persistance d'un environnement inflammatoire peut perturber l'homéostasie de l'os. Elle entraîne une diminution de la formation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse. Un tel déséquilibre mène finalement à la destruction pathologique de l'os alvéolaire qui caractérise la maladie parodontale (63,77).

1. IMMUNOPATHOGENÈSE DE LA PARODONTITE

1.1. Concept d'immunopathogenèse de la parodontite

Le concept de pathogenèse de la parodontite a connu plusieurs évolutions au cours des dernières décennies (modèle linéaire, modèle non linéaire, etc). Le **modèle contemporain de Meyle et Chapple** (2015) (voir Figure 20) reconnaît que les bactéries sont nécessaires, mais insuffisantes au développement de la parodontite. La maladie résulte d'interactions complexes entre le biofilm et le système immunitaire de l'hôte. Sous l'effet de facteurs de risques comportementaux, environnementaux, génétique et épigénétiques, la réponse de l'hôte donne naissance à une dysbiose (gingivite). Si le biofilm n'est pas retiré, la dysbiose s'installe durablement et perpétue une inflammation chronique, destructrice et non-résolutive (parodontite) (13,41).

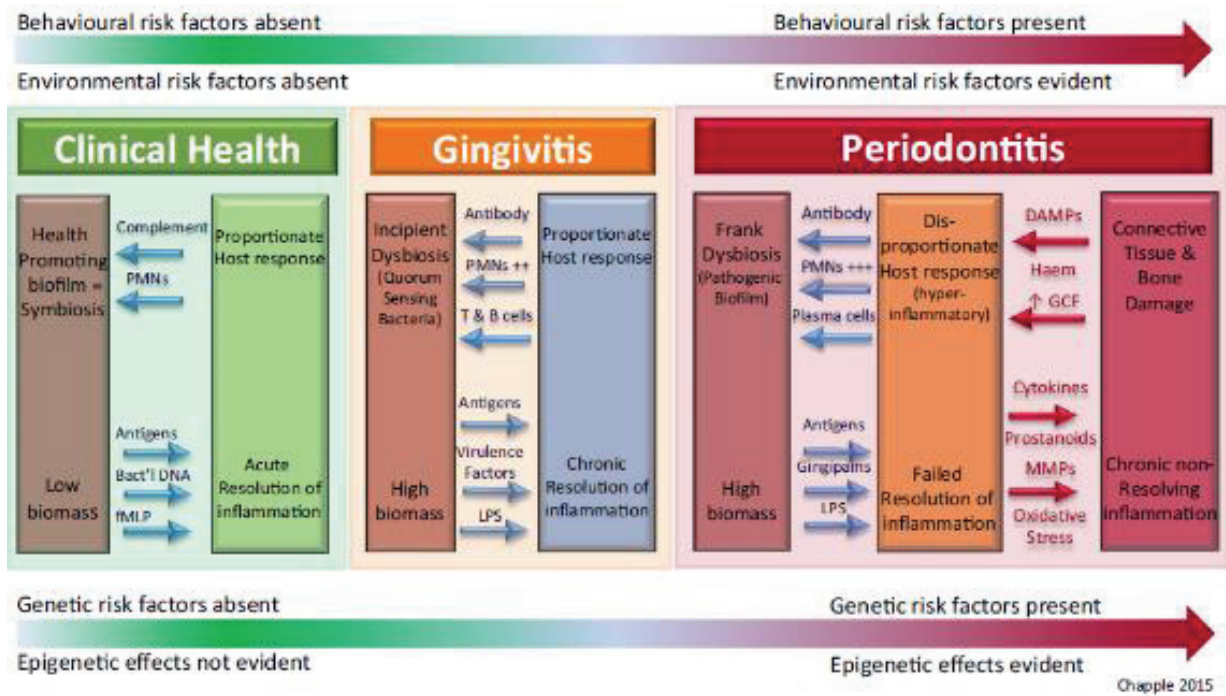


Figure 20 : Modèle contemporain de la pathogenèse de la parodontite (13).

1.2. Passage de la gingivite à la parodontite : modèle de Page et Schroeder

En 1976, Page et Schroeder ont décrit les évènements histopathologiques et les types de cellules impliqués dans l'initiation et la progression de la parodontite. Ils ont ainsi divisé la progression de la lésion gingivale/parodontale en **4 lésions successives** (96) (voir Tableau 8). La lésion initiale est considérée comme l'état de santé parodontal, caractérisé par une activité inflammatoire basale, physiologique, liée à la présence constante de bactéries au contact de la gencive. La lésion débutante et la lésion établie correspondent à la gingivite (réversible). La lésion établie peut rester stable pendant plusieurs mois voire plusieurs années si la réponse immunitaire est efficace, ou bien progresser vers la lésion avancée si l'équilibre hôte/bactérie est rompu. La lésion avancée correspond à la parodontite, soit à la destruction irréversible de l'attache conjonctive et de l'os alvéolaire. La parodontite est toujours précédée d'une gingivite mais la gingivite n'évolue pas forcément vers la parodontite (93).

Ce modèle décrit l'ordre d'apparition des différentes cellules au cours de la progression vers la lésion parodontale. Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui régissent les réponses inflammatoire et immunitaire ont depuis été explorés plus en profondeur. On sait désormais que chaque type de leucocyte comprend plusieurs sous-types qui jouent des rôles différents voire antagonistes. Le dialogue complexe entre les différentes cellules met en jeu de nombreuses molécules. De plus, l'émergence de l'ostéoinmunologie a permis de comprendre le lien entre le système immunitaire la résorption de l'os alvéolaire (63).

LÉSION INITIALE (GINGIVITE PRÉ-CLINIQUE)

1

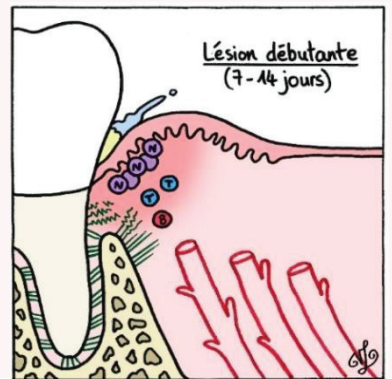
- Apparition après **2 à 4 jours** d'accumulation de plaque qui est constituée d'espèces Gram + aérobies
- Augmentation de la perméabilité vasculaire et du flux de fluide gingival qui dilue et évacue les toxines bactériennes
- Atteinte de l'épithélium de jonction et de la partie coronaire du tissu conjonctif. Pas de destruction tissulaire
- Pas d'infiltrat organisé. Les **neutrophiles** sont attirés sur place



LÉSION DÉBUTANTE (GINGIVITE)

2

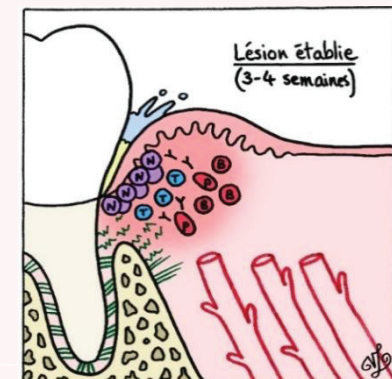
- **Gingivite** visible après **7 à 14 jours**
- Augmentation de la taille et du nombre de vaisseaux sanguins
- Prolifération des cellules basales de l'épithélium pour augmenter la barrière physique entre le biofilm invasif et le chorion
- Destruction des fibres de collagène pour faire place à l'infiltrat leucocytaire. Altérations et apoptose des fibroblastes
- Infiltrat dense prédominé par **LT, neutrophiles** et **macrophages**



LÉSION ÉTABLIE

3

- Apparition après 3 à 4 semaines d'accumulation de plaque qui est constituée de Gram + et - (complexe orange)
- Prolifération de l'épithélium qui devient un **épithélium de poche** fin, ulcéré, perméable, peu adhérent, autorisant la migration apicale du biofilm. Augmentation de l'œdème et formation d'une fausse poche
- Poursuite de la dégradation du collagène
- Extension en profondeur de l'infiltrat qui contient **LT, LB, plasmocytes**



LÉSION AVANCÉE (PARODONTITE)

4

- Plaque constituée d'espèces Gram -, anaérobies
- Poursuite de la dégradation collagénique, de la prolifération épithéliale et de la migration apicale du biofilm
- **Destruction irréversible de l'attache conjonctive et de l'os alvéolaire** et formation d'une **poche parodontale**
- Infiltrat inflammatoire qui s'étend de plus en plus profondément, prédominé par des **plasmocytes**

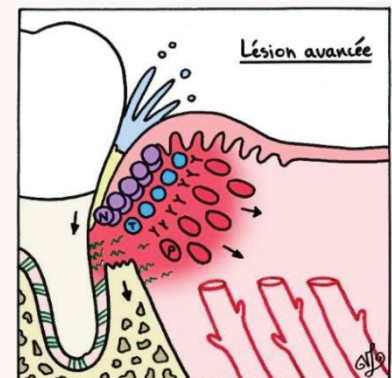


Tableau 8 : Passage de la gingivite à la parodontite.

2. MÉTABOLISME OSSEUX

2.1. Cellules osseuses

L'os est un tissu dynamique et actif. Il est constamment soumis à des cycles de remodelage qui dépendent de l'action de 3 types de cellules osseuses : **les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes (voir Tableau)**. Les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes de l'os proviennent de la lignée ostéogénique, elle-même issue des cellules souches mésenchymateuses du stroma de la moëlle osseuse et des péricytes du tissu conjonctif adjacent aux vaisseaux sanguins. En revanche, les ostéoclastes sont issues des cellules souches hématopoïétiques, tout comme les cellules immunitaires (15).

<i>Ostéoblastes</i>	<p>→ Cellules cubiques ostéoformatrices capables de sécréter une matrice osseuse pour reformer l'os ayant été résorbée par les ostéoclastes.</p> <p>Ils expriment des cytokines, des chimiokines, des prostaglandines et des facteurs de croissance. Ils peuvent se réguler de façon autocrine et réguler les autres cellules ostéogéniques et ostéoclastiques de façon paracrine.</p>
<i>Ostéocytes</i>	<p>→ Cellules osseuses matures piégées dans la matrice osseuse qui régulent le métabolisme et le remodelage osseux.</p> <p>Ils assurent le transport du calcium depuis la matrice osseuse selon les fluides corporels, afin de répondre à la demande systémique. Ils sont libérés par les ostéoclastes au cours de la résorption osseuse, ce qui entraîne éventuellement leur apoptose</p>
<i>Cellules bordantes de l'os</i>	<p>→ Ostéoblastes quiescents situés à la surface de l'os qui protègent la surface osseuse des ostéoclastes et régulent le mécanisme de formation/résorption osseuse.</p> <p>Ils régulent également la composition ionique du fluide osseux.</p>
<i>Ostéoclastes</i>	<p>→ Cellules géantes multinucléées ostéorésorbantes, migratoires et hautement spécialisées.</p> <p>Ces cellules sont responsables de la dégradation de la matrice osseuse minéralisée. Les ostéoclastes sont indispensables au développement squelettique, au maintien de l'intégrité osseuse et au métabolisme calcique</p>

Tableau 9 : Rôle des différentes cellules osseuses.

2.2. Ostéoclastogenèse

La régulation de la formation des ostéoclastes (ostéoclastogenèse) est un mécanisme complexe qui met en jeu de nombreux facteurs (voir Figure 21). Les précurseurs ostéoclastiques se développent dans la moelle osseuse ou bien à proximité de l'os en cours de résorption. La différenciation, la survie et l'activité des ostéoclastes est régulée par deux cytokines principales : **M-CSF et RANKL** (58).

La CSH se différencie en **précurseur ostéoclastique** sous l'effet de **M-CSF** qui dirige les premiers stades de différenciation. La liaison de **M-CSF** à **c-Fms** déclenche une signalisation intra-cellulaire responsable de la prolifération et la différenciation des précurseurs ostéoclastiques. Les ostéoclastes peuvent également se différencier à partir des **monocytes/macrophages** qui entrent en contact avec des facteurs spécifiques : M-CSF, RANKL, interleukines, TNF, particules d'os minéralisé contenant de l'ostéocalcine (15).

Sous l'influence de RANKL et M-CSF, les précurseurs ostéoclastiques se différencient en **ostéoclastes mononucléés** qui fusionnent ensuite pour donner un **ostéoclaste géant mature multinucléé** capable de résorber la matrice osseuse (97) (voir Figure 21).

La liaison de **RANKL** à **RANK** recrute des TRAFs (*TNFR-associated factors*) pour déclencher une cascade d'activation intracellulaire via divers adaptateurs et kinases, menant à l'activation de facteurs de transcription (NF- κ B, AP-1, CREB, NFATc1 (*Nuclear factor of activated T cells 1*)). Tout ceci mène à l'expression des **marqueurs de différenciation ostéoclastiques** par l'ostéoclaste mature (TRAP, DC-STAMP, Atp6v0d2, OSCAR, β 3 intégrine, OSTM1, BLIMP1, cathepsine K). La signalisation par RANKL est renforcée par des **signaux de costimulation** médiés par TREM2 et OSCAR qui sont indispensables pour qu'il y ait activation complète de NFATc1 à la suite de la cascade RANKL-RANK (97).

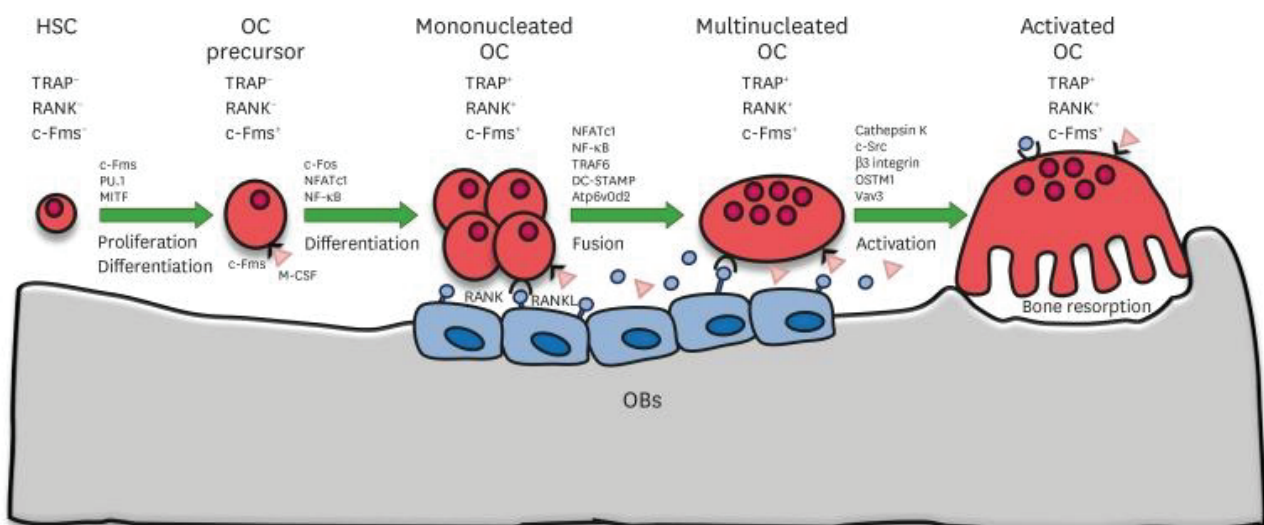


Figure 21 : Différenciation et activation ostéoclastique (ostéoclastogenèse) (97).

2.3. Cycles de remodelage osseux.

Le **remodelage de l'os alvéolaire** a lieu en permanence en réponse à des stimuli nutritionnels, hormonaux et mécaniques (usure dentaire, déplacements dentaires physiologiques). Il a plusieurs fonctions : régulation de l'équilibre phosphocalcique ; adaptation de l'os à son environnement mécanique afin de réduire le risque de fracture ; renouvellement et réparation de l'os. Un cycle de remodelage osseux correspond à la résorption de l'os mature par les ostéoclastes suivi de la formation d'un nouvel os par les ostéoblastes. Un cycle comprend **4 phases** et dure **de 4 à 6 mois** (15,98,99) (voir [Tableau 10](#) et [Figure 22](#)).

1. <i>Activation</i>	Evènement initial déclenché soit par des facteurs ostéorésorbants (PTH) soit par une contrainte mécanique qui entraîne l'apoptose des ostéocytes et donc une chute du niveau de TGF- β . Des précurseurs ostéoclastiques mononucléés sont recrutés grâce à MCP-1. Les cellules bordantes dissolvent la matrice ostéoïde non minéralisée qui recouvre l'os et se rétractent, libérant ainsi l'accès à la surface osseuse.
2. <i>Résorption</i>	Au cours de la phase de résorption, qui dure entre 8 et 10 jours, les ostéoclastes fusionnent en un ostéoclaste fonctionnel multinucléé sous l'effet de RANKL. L'ostéoclaste dégrade l'os au sein d'une lacune, appelée lacune de Howship. Ils dissolvent d'abord la phase minérale par acidification de la lacune, puis la matrice organique grâce à l'action d'enzymes lysosomales (TRAP, cathepsine K).
3. <i>Inversion</i>	Phase de transition entre résorption et formation osseuse, d'une durée de 1 à 2 semaines. Les ostéoclastes achèvent la résorption de la lacune puis vont soit former une autre lacune, soit mourir par apoptose. Des macrophages viennent nettoyer et lisser le fond de la lacune grâce à des MMP. L'origine de la transition entre la résorption et la formation est controversée : soit la matrice osseuse stocke les molécules de couplage (IGF, TGF- β) qui sont libérées pendant la résorption et qui recrutent des CSM, soit les ostéoclastes sécrètent eux-mêmes ces molécules.
4. <i>Formation osseuse</i>	La phase de formation osseuse implique le recrutement d'ostéoblastes qui viennent tapisser le fond de la lacune et ainsi former une ligne cémentante. Ils combleront la lacune en apposant une matrice organique (tissu ostéoïde) composée de 90% de collagène, qui sera ensuite minéralisée. Au cours de la minéralisation, certains ostéoblastes restent enfermés dans la matrice et deviennent des ostéocytes. Une fois la formation osseuse achevée, les cellules bordantes recouvrent de nouveau la surface osseuse et la protègent des ostéoclastes.

Tableau 10 : Différentes phases du remodelage osseux.

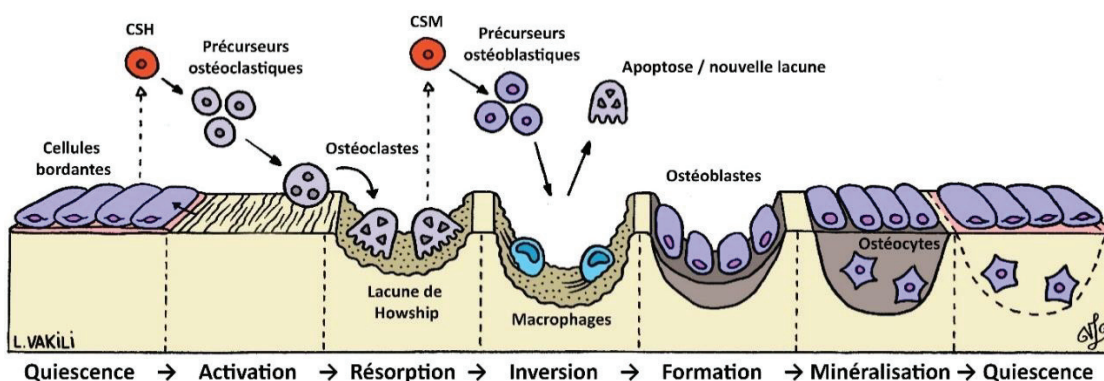


Figure 22 : Cycle de remodelage osseux.

2.4. Régulation de l'homéostasie osseuse

L'homéostasie osseuse dépend d'un équilibre dynamique entre la résorption osseuse ostéoclastique et la formation osseuse ostéoblastique. Cet équilibre est contrôlé par différents systèmes de régulation tels que le système endocrinien et le système immunitaire, qui jouent un rôle crucial dans le maintien de la masse osseuse (45,46,77). Il existe un **dialogue complexe entre les cellules osseuses et les cellules immunitaires** qui peuvent mutuellement s'influencer et interagissent en permanence grâce à des **cytokines** (77). Des niveaux physiologiques de certaines cytokines sont indispensables au maintien de l'intégrité de l'os. Lorsque ces niveaux sont déréglés, on assiste au développement de pathologies osseuses telles que la parodontite (97). Le principal mécanisme de régulation du métabolisme osseux est régi par trois peptides qui font partie de la famille du facteur de nécrose tumorale (TNF) (45). L'**axe de signalisation RANKL-RANK-OPG** régule l'ostéoclastogenèse et joue donc un rôle crucial dans l'homéostasie de l'os (15,43,77,97,100) (voir Tableau 11) :

RANKL	<p>→ Principale cytokine impliquée dans la différenciation des ostéoclastes.</p> <p>RANKL (<i>Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand</i>) est produit par les cellules mésenchymateuses, les ostéoblastes, les ostéocytes et certains lymphocytes activés en conditions inflammatoire. RANKL est exprimé sous forme de protéine membranaire (mRANKL) ou sous forme soluble (sRANKL).</p>
RANK	<p>→ Récepteur exprimé à la surface des précurseurs ostéoclastiques.</p> <p>RANKL est capable de se fixer à RANK et d'induire la différenciation, la maturation et l'activation des ostéoclastes. La liaison RANK-RANKL initie la résorption de l'os ;</p>
Ostéoprotégérine (OPG)	<p>→ Protéine soluble produite par plusieurs cellules (ostéoblastes, cellules stromales, fibroblastes, LT, LB).</p> <p>OPG est le récepteur antagoniste naturel de RANKL. En se liant à RANKL, OPG empêche la liaison RANK-RANKL et bloque l'activation de l'ostéoclaste. OPG inhibe donc la résorption osseuse.</p>

Tableau 11 : Molécules régulatrices de la résorption osseuse.

De nombreuses autres **cytokines pro- et anti-inflammatoires** ont un impact direct ou indirect sur la régulation de l'homéostasie osseuse (voir 4.3.5) :

- Cytokines pro-ostéoclastogéniques : TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-15, IL-17, IL-23, IL-34
- Cytokines anti-ostéoclastogéniques : IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-3, IL-4, IL-10, IL-12, IL-27, IL-33

3. RÔLE DE L'HÔTE DANS LA DESTRUCTION DES TISSUS PARODONTAUX

L'incapacité de l'hôte à contrôler le biofilm dysbiotique entraîne la persistance de l'inflammation dans les tissus parodontaux, qui sont fortement infiltrés par les cellules immunitaires (voir Figure 23). La dégradation tissulaire libère des nutriments qui sont exploités par la communauté microbienne. Malgré leur rôle protecteur, les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative participent grandement à la pathogenèse de la parodontite. Ainsi, **la réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte représenterait 80% du risque de destruction parodontale** (13,82).

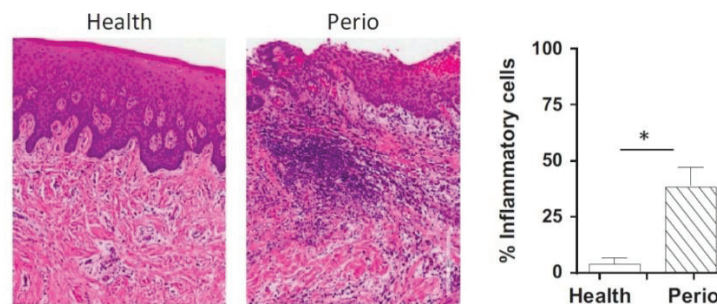


Figure 23 : Sections histologiques d'un parodonte sain (Health) et d'un parodonte atteint de parodontite (Perio) ; quantification du pourcentage de cellules inflammatoires dans chaque tissu (49).

3.1. Destruction du tissu conjonctif

La destruction découle d'une rupture de l'équilibre physiologique du remodelage tissulaire en faveur d'une inflammation destructrice (93). Les leucocytes libèrent diverses molécules au cours de l'inflammation dont les **métalloprotéinases matricielles** (MMP) qui entraînent la dégradation du tissu conjonctif. Cette famille d'enzymes est impliquée dans les processus physiologiques de développement tissulaire, de remodelage tissulaire et de guérison des plaies. Elles dégradent la matrice extracellulaire et les composants de base des membranes cellulaires. Les MMP latentes et inactives sont sécrétées puis sont activées par la plasmine ou d'autres MMP. Les MMP-1, -8 et -13 sont capables de cliver le collagène, ce qui aboutit à la formation de deux fragments caractéristiques, qui se dénaturent spontanément à la température du corps. Le collagène dénaturé est alors rapidement dégradé par les MMP-1, -2, -8, -9, -13.

L'activité des MMP dépend d'un équilibre subtil avec leur inhibiteur endogène majeur : **l'inhibiteur tissulaire des MMP** (TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinase*)). Les MMP et TIMP sont fréquemment exprimés dans les tissus parodontaux sains. Ils contrôlent le remodelage physiologique de la matrice extracellulaire. Cependant, l'inflammation parodontale entraîne une augmentation du niveau de MMP et une diminution du niveau de TIMP. Le déséquilibre du ratio MMP/TIMP entraîne donc la dégradation de la matrice extracellulaire (43–45) (voir Figure 24).

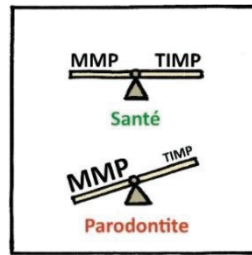


Figure 24 : Balance des facteurs de protection et de destruction de la MEC parodontale.

De nombreuses cellules résidentes et immunitaires peuvent produire des MMP dans le parodonte inflammatoire : **cellules épithéliales, fibroblastes, ostéoblastes, ostéoclastes, macrophages, mastocytes, neutrophiles**. Les cytokines pro-inflammatoires induisent fortement l'expression des MMP. Les **lymphocytes T et B** peuvent directement sécréter des MMP ou en augmenter la production par d'autres cellules. Les lymphocytes **Th17** peuvent stimuler la production de MMP par les cellules résidentes grâce à IL-17. Les **pathogènes parodontaux** peuvent aussi stimuler la production de MMP par les cellules résidentes et immunitaires.

D'autres molécules contribuent à la destruction du tissu conjonctif : **espèces réactives oxygénées et azotées, enzymes protéolytiques**. Les fibroblastes gingivaux peuvent libérer des cathepsines B et L. Les neutrophiles en particulier libèrent des protéases (cathepsine G, élastase, etc.) et des ROS qui peuvent détruire la plupart des composants du tissu conjonctifs. L'expression de l'élastase et de la cathepsine G est augmentée au cours de la parodontite. (43,52,93).

3.2. Destruction de l'os alvéolaire

L'inflammation perturbe les cycles de remodelage osseux. Elle entraîne une **prédominance de l'activité des ostéoclastes**. Cette rupture d'équilibre est une cause principale de la résorption inflammatoire de l'os alvéolaire au cours de la parodontite (44) (voir Figures 25 et 26). Un tel déséquilibre est également observé dans la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, la maladie de Paget et les tumeurs osseuses (46).

Un **accroissement du ratio RANKL/OPG** et une libération forte de cytokines pro-inflammatoires activent les ostéoclastes. L'augmentation du ratio RANKL/OPG est corrélée à la sévérité de la maladie parodontale (93). Ce ratio augmente dans le sérum des patients atteints de parodontite par rapport aux patients sains, en lien avec des niveaux plus élevés de RANKL et/ou des niveaux plus faibles d'OPG. Des échantillons de GCF de patients atteints de parodontite montrent que RANKL et OPG sont inversement régulés. La résorption osseuse ostéoclastique médiée par RANKL joue donc un rôle crucial dans la destruction inflammatoire de l'os alvéolaire (15,59,69,101–103).

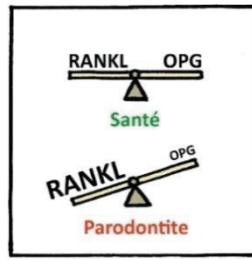


Figure 25 : Balance des facteurs ostéoformateurs et ostéorésorbants de l'os alvéolaire.

Les **produits bactériens** et les **cytokines inflammatoires** rompent la balance subtile de l'os en agissant sur l'expression de RANK, de RANKL et d'OPG de plusieurs façons (43,104) : augmentation de l'expression de RANK ; augmentation de l'expression de RANKL ; diminution de l'expression d'OPG. Les **cytokines** qui s'accumulent dans le parodonte inflammatoire jouent un rôle majeur dans la destruction de l'os alvéolaire. Plusieurs cytokines pro-inflammatoires, dont $TNF-\alpha$, convergent vers l'expression de RANKL tout en diminuant l'expression d'OPG. A l'inverse, les cytokines anti-inflammatoires ($IL-10$, $TGF-\beta$) protègent l'os *in vivo* et *in vitro* dans des modèles de régénération osseuse (47,88). La forme membranaire de RANKL est exprimée par les **neutrophiles** et induit l'ostéoclastogénèse par contact avec les précurseurs ostéoclastiques. La forme soluble peut induire l'ostéoclastogénèse sans contact cellulaire. Les **LT** et les **LB activés** peuvent produire les deux formes de RANKL (63). Les cellules résidentes du parodonte (ostéoblastes, fibroblastes) activées par les cytokines inflammatoires ou le LPS libèrent aussi RANKL (93). Parallèlement à ce mécanisme principal de destruction osseuse, la cytokine **SOFAT** (*Secreted Osteoclastogenic Factor of Activated T-cells*) stimule l'ostéoclastogénèse indépendamment de RANKL et pourrait jouer un rôle important dans la parodontite. L'injection de SOFAT chez des modèles de souris atteint de parodontite stimule l'ostéoclastogénèse. De plus, une augmentation de l'expression de l'ARNm de SOFAT a été observée dans des biopsies de patients atteints de parodontite. Les **LB** et les **plasmocytes** constituent une source significative de SOFAT dans les tissus atteints de parodontite (77,83).

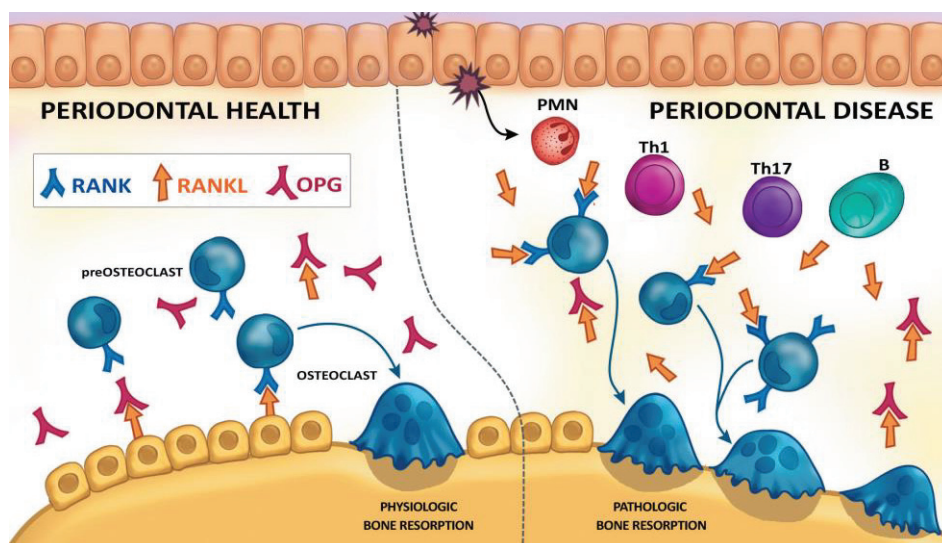


Figure 26 : Augmentation du ratio RANKL/OPG associée à la destruction de l'os alvéolaire (46).

3.3. Rôle de l'immunité innée dans la destruction tissulaire parodontale

3.3.1. Polynucléaires neutrophiles

Les neutrophiles jouent un rôle majeur dans la parodontite. Malgré leur contribution à la protection du parodonte, ils contribuent grandement à la destruction. Ils participent à l'initiation et à la progression de la parodontite notamment lorsque leurs **fonctions** sont **altérées** ou **détournées** par les pathogènes parodontaux. Cela peut être lié à une immunodéficiences ou à un défaut de régulation immunitaire. Les neutrophiles sont également impliqués dans d'autres maladies inflammatoires chroniques ou liées à l'âge (athérosclérose, psoriasis, arthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires intestinales, diabète, cancer) (51,53).

La parodontite s'accompagne d'une **augmentation significative des neutrophiles** dans les tissus lésés comparé aux tissus sains. Ils se situent dans le chorion, dans l'épithélium jonctionnel et dans la poche parodontale (16,49). Il existe une association évidente entre l'infiltrat de neutrophiles dans les tissus parodontaux et la sévérité et la progression de la maladie parodontale (52). La proportion de neutrophiles oraux (oPMNs) présents dans la salive est également corrélée à la sévérité de la parodontite (105).

De nombreux neutrophiles meurent à la suite des interactions avec les agents pathogènes et leurs toxines. L'accumulation et la **mort en masse des neutrophiles** dans les sites d'inflammation parodontale aiguë est aussi une cause majeure de la lésion tissulaire dans la parodontite progressive (46). En conditions inflammatoires, les neutrophiles apoptotiques occupent au moins 60% de l'épithélium jonctionnel (53).

➤ *Mécanismes destructeurs des neutrophiles*

Plusieurs mécanismes sont responsables de dommages collatéraux (voir Figure 27) :

① Amplification de l'inflammation :

Les neutrophiles sécrètent des facteurs pro-angiogéniques et des facteurs qui **augmentent la perméabilité vasculaire** (acide arachidonique, chimiokines). Ils libèrent des produits qui **endommagent la paroi vasculaire** (ROS, protéases). De plus, la phagocytose et l'exposition des neutrophiles aux bactéries entraînent la libération de **cytokines pro-inflammatoires** (IL-1 β) qui amplifient ainsi l'inflammation (52).

② Recrutement et stimulation de cellules favorisant la résorption osseuse :

Les neutrophiles peuvent attirer les **monocytes** en libérant des collagénases et des élastases qui clivent les molécules matricielles et génèrent des peptides chémoattractants (59). Ils peuvent attirer les **lymphocytes** notamment les **Th17** en sécrétant CCL2 et CCL20 qui se lient respectivement aux récepteurs CCR2 et CCR6 des Th17. Ils stimulent la survie des **LB** et des **plasmocytes** en sécrétant BLYS et APRIL (16).

③ Libération de molécules destructrices :

Les neutrophiles libèrent des molécules toxiques, inflammatoires et des enzymes qui dégradent les structures cellulaires et la matrice extracellulaire. Les **protéases, collagénases** et les **espèces réactives de l'oxygène** peuvent détruire les composants organiques du conjonctif et de l'os alvéolaire et ainsi contribuer à la résorption osseuse. Les **NETs** peuvent également endommager les cellules et les tissus adjacents (46). L'activité protéolytique globale et la quantité d'enzymes libérées par les neutrophiles augmentent chez les patients atteints de parodontite comparé aux individus sains (élastase, protéinase 3, cathélicidine, myéloperoxydase, MMP-2, -8, -9, -25). Les neutrophiles sont la **source majeure de MMP-8 et -9** dans les lésions parodontales. L'activité collagénase dans la parodontite progressive est issue des neutrophiles et non de bactéries ou d'autres cellules (52,59).

④ Expression de RANKL :

Les neutrophiles pourraient contribuer directement à la destruction osseuse du fait qu'ils expriment RANKL à leur surface, à condition qu'ils se trouvent à proximité de l'os (16).

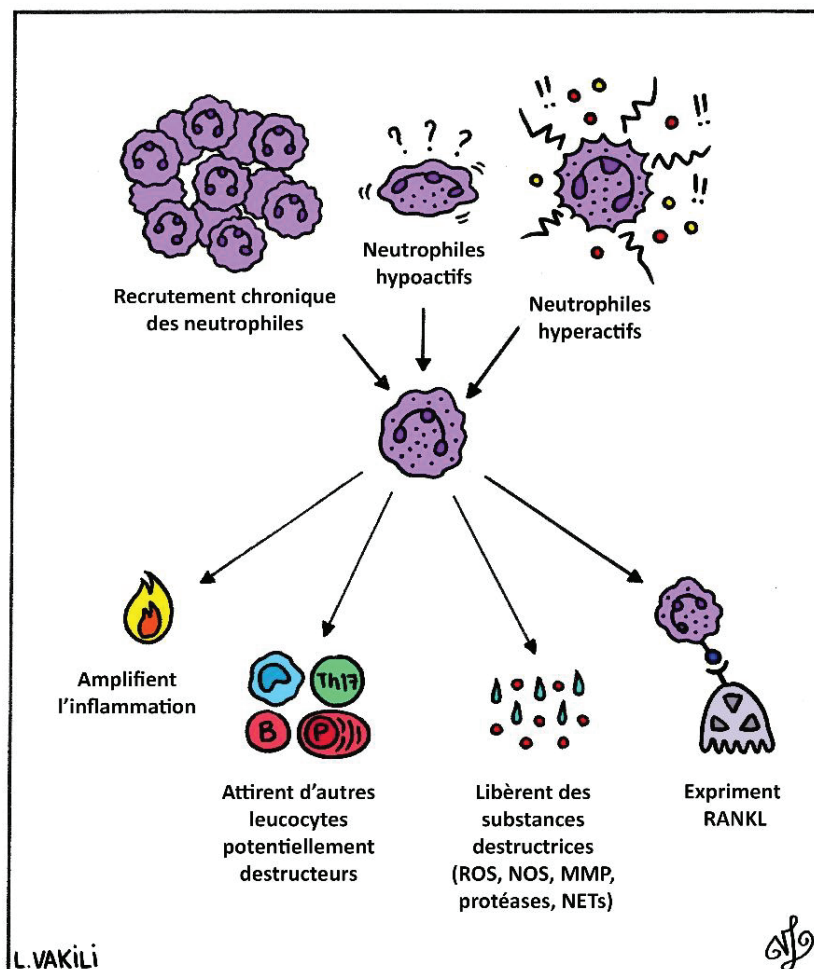


Figure 27 : Rôle des neutrophiles dans la destruction parodontale.

➤ Causes de dérèglement des neutrophiles

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer le rôle des neutrophiles dans le développement de la parodontite (52) (voir Figure 27) :

① Neutrophiles normaux, mais trop nombreux et/ou manipulés par les pathogènes :

L'afflux important de neutrophiles permet d'optimiser la défense lors de la phase aiguë de l'infection, mais la prolongation de leur durée de vie et de leur recrutement mène à l'inflammation chronique et à la destruction parodontale. Le **recrutement chronique** des neutrophiles dans les poches parodontales est lié à leur incapacité à contrôler le biofilm sous-gingival, qui continue donc de les attirer. La persistance d'un biofilm dysbiotique est liée à la capacité des bactéries à inhiber les fonctions antimicrobiennes des neutrophiles tout en favorisant l'inflammation. Les **Th17** sécrètent **IL-17** qui favorise le recrutement chronique des neutrophiles dans les tissus inflammés en stimulant la granulopoïèse (axe IL-23/IL-17/G-CSF) et en inhibant Del-1 (voir Figure 28). Des expressions inverse de Del-1 et IL-17 ont été montrées dans des biopsies de gencive humaine : l'expression de l'ARNm de Del-1 prédomine dans la gencive saine, tandis que l'expression de l'ARNm d'IL-17 prédomine dans la gencive inflammatoire (51).

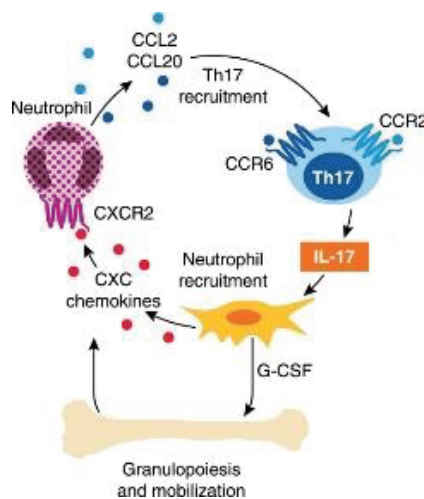


Figure 28 : Boucle d'amplification du recrutement des neutrophiles et des Th17 dans le parodonte (51).

② Neutrophiles altérés :

Le bon fonctionnement des neutrophiles est indispensable au maintien d'une bonne santé parodontale. L'étude de la parodontite agressive a révélé que les neutrophiles peuvent présenter des **défauts de chimiotaxie, de phagocytose ou d'élimination bactérienne**. Chez les patients atteints de parodontite chronique, les neutrophiles peuvent présenter une vitesse réduite et un chimiotactisme moins précis que chez les patients sains (53). L'altération de leur fonction peut être liée à un **défaut inhérent** (génétique) et/ou **acquis** (par exposition à certains médiateurs du sérum ou à certaines souches bactériennes). Leur rôle destructeur peut être exacerbé par des facteurs environnementaux, notamment le **tabac**. Cependant plusieurs autres études qui comparent le fonctionnement des neutrophiles dans la parodontite

chronique, la parodontite agressive et la santé parodontale ne montrent pas de différences de chimiotaxie, de phagocytose, de production de superoxyde ou de capacité d'adhésion (50).

Des neutrophiles génétiquement défectueux sont associés au développement de **parodontites sévères et agressives dans de nombreuses maladies génétiques** : neutropénie dont syndrome de Kostmann, syndrome de Chediak-Higashi, syndrome de Papillon-Lefevre, déficience en A1AT, Déficience d'adhésion leucocytaire, granulomatose (52). Les maladies rares montrent que la **capacité d'extravasation** des neutrophiles au sein du parodonte est indispensable pour le maintien de la santé parodontale. Finalement, l'incapacité des neutrophiles à éliminer correctement les bactéries semble n'être qu'un mécanisme secondaire dans la progression de la maladie parodontale (51). **L'absence de neutrophiles** dans le parodonte est bien plus délétère pour l'os car elle entraîne une destruction osseuse inflammatoire médiée par IL-17, liée au dérèglement du « neutrostat » (77).

Les patients atteints de déficience d'adhésion leucocytaire LAD-I présentent un défaut de transmigration des neutrophiles lié à une déficience en intégrines $\beta 2$. Ainsi leur parodonte contient très peu voire aucun neutrophile. La maladie est associée à une parodontite agressive précoce liée à l'absence de neutrophile dans le parodonte. En effet, le « neutrostat » est dérégulé, les cytokines IL-17 et IL-23 ne sont plus inhibées et elles exacerbent l'inflammation parodontale. **IL-17 augmente la production de G-CSF et entraîne une perte osseuse inflammatoire rapide**. Les modèles de souris mimant la maladie LAD-I (souris déficientes en LFA-1) montrent que le contrôle de l'inflammation via des anticorps dirigés contre IL-17 ou IL-23 limite l'inflammation, la croissance bactérienne et la perte osseuse parodontale (53).

La granulomatose chronique confirme le rôle crucial des neutrophiles dans l'homéostasie du parodonte. Au cours de cette pathologie, les neutrophiles sont très peu efficaces pour tuer les pathogènes car leur **explosion oxydative est altérée** (mutation de la NADPH oxydase). Les patients sont très susceptibles aux infections (pneumonies, abcès cutanés) mais n'ont pourtant pas de susceptibilité particulière à la parodontite. Ici, les neutrophiles sont correctement recrutés sur place, et la surveillance immunitaire est sûrement assurée par d'autres leucocytes. Cela confirme **l'importance de l'efferoctose des neutrophiles** par les macrophages dans le maintien de l'homéostasie tissulaire parodontale (53).

③ **Neutrophiles hyperactifs :**

Les **neutrophiles hyper-inflammatoires** sont impliqués dans certaines maladies systémiques associées à la parodontite (diabète, maladie cardiovasculaire). Ils pourraient jouer un rôle important dans la pathogenèse de la parodontite chronique et dans l'association entre ces maladies (53). Le concept de neutrophile hyperactif a émergé lors de la recherche d'altérations potentiellement liées à la parodontite agressive. Les neutrophiles hyperactifs peuvent avoir une **activité enzymatique et une explosion oxydative augmentées**. Le « priming » des neutrophiles pourrait être dû à un défaut inhérent ou bien à un défaut acquis par exposition au sérum et/ou à certains membres de la plaque dentaire ($A\alpha$) (50,52).

3.3.2. Monocytes/macrophages

Les monocytes et les macrophages sont au cœur du lien qui unit le système immunitaire et l'os. Ils contribuent grandement à la destruction de l'os alvéolaire lors de la parodontite (59,63) (voir Figure 29).

Les monocytes, notamment les **monocytes classiques**, contribuent à l'inflammation associée à certaines maladies chroniques car ils peuvent :

- Se différencier en ostéoclastes sous l'effet de TNF- α , M-CSF et RANKL ;
- Se différencier en macrophages inflammatoires ;
- Sécréter des cytokines pro-inflammatoires ;
- Recruter d'autres cellules immunitaires.

Le rôle des **monocytes non-classiques** dans la parodontite est moins évident. Dans d'autres pathologies ils peuvent être protecteurs (syndrome d'ischémie/reperfusion, athérosclérose) ou bien destructeurs (arthrite rhumatoïde, scléroses multiples, LED) (56). Plusieurs maladies inflammatoires (choc septique, bactériémie de patients dialysés) sont associées à une augmentation des monocytes hyper-inflammatoires (55). Un nombre plus élevé de monocytes/macrophages (associé à une augmentation de MMP et de la dégradation de collagène) a été observée dans les lésions parodontales comparé à la gencive saine (59). L'étude de Jagannathan, Lavu et Rao montre une augmentation des monocytes CD14+CD16+ et une diminution des monocytes classiques CD14++CD16- dans le sang périphérique de patients atteints de parodontite chronique comparé aux patients sains. Les monocytes classiques pourraient se convertir localement en monocytes non-classiques sous l'influence du milieu cytokinique (55).

Les macrophages sont relativement peu nombreux dans le parodonte sain mais leur nombre augmente au cours de la parodontite chronique. En réponse aux stimuli bactériens (*Aa*, *Pg*), les **macrophages inflammatoires (type M1)** produisent des médiateurs pro-inflammatoires qui contribuent à la destruction tissulaire et à la résorption osseuse (59). Ils sont la principale source cellulaire de cytokines pro-inflammatoires destructrices dans la parodontite chronique. Des macrophages CD68+ sont associés à la progression et à la sévérité de la maladie parodontale. Ils sont abondants dans les lésions parodontales profondes où ils expriment **IL-23** (63). Les **macrophages inflammatoires** activés par le LPS ou l'IFN- γ génèrent une boucle d'amplification de l'inflammation et stimulent l'ostéoclastogenèse car ils (59,63) :

- Sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-23, TNF- α , MMP, PGE₂) ;
- Présentent les antigènes et activent les lymphocytes Th1 et Th17 (via IL-23), qui produisent alors des molécules favorisant l'ostéoclastogenèse (RANKL, IL-17, etc.) ;
- Recrutent des neutrophiles et des précurseurs ostéoclastiques (grâce à IL-8, CCL2) ;
- Induisent la différenciation des ostéoclastes directement (IL-1 β , TNF- α) ou indirectement par augmentation de l'expression RANKL (IL-23) ;

Le passage de la gingivite à la parodontite est également lié à l'**incapacité des macrophages à exercer leurs fonctions résolutives**, et au maintien de leur activité pro-inflammatoire (58) (voir Figure 29).

Chez des individus non-susceptibles ou en cas de rémission de parodontite, la résolution de l'inflammation est orchestrée par des macrophages résolutifs (type M2), des facteurs pro-résolutifs SPM (lipoxines, résolvines) et des médiateurs anti-inflammatoires favorisant la régénération tissulaire et l'activité ostéoblastique (IL-1RA, IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , IGF-1, TIMP, OPG). En revanche, la susceptibilité individuelle à l'activation des macrophages inflammatoires favoriserait le développement d'une niche abondante en médiateurs pro-inflammatoires et destructeurs d'origine bactérienne (fMLP, LPS) et issus de l'hôte (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23, CCL2, PGE, LTB4, MMP, RANKL). La parodontite chronique est effectivement associée à une **augmentation du ratio M1/M2** corrélée à la présence d'IL-1 β et de MMP-9 (106).

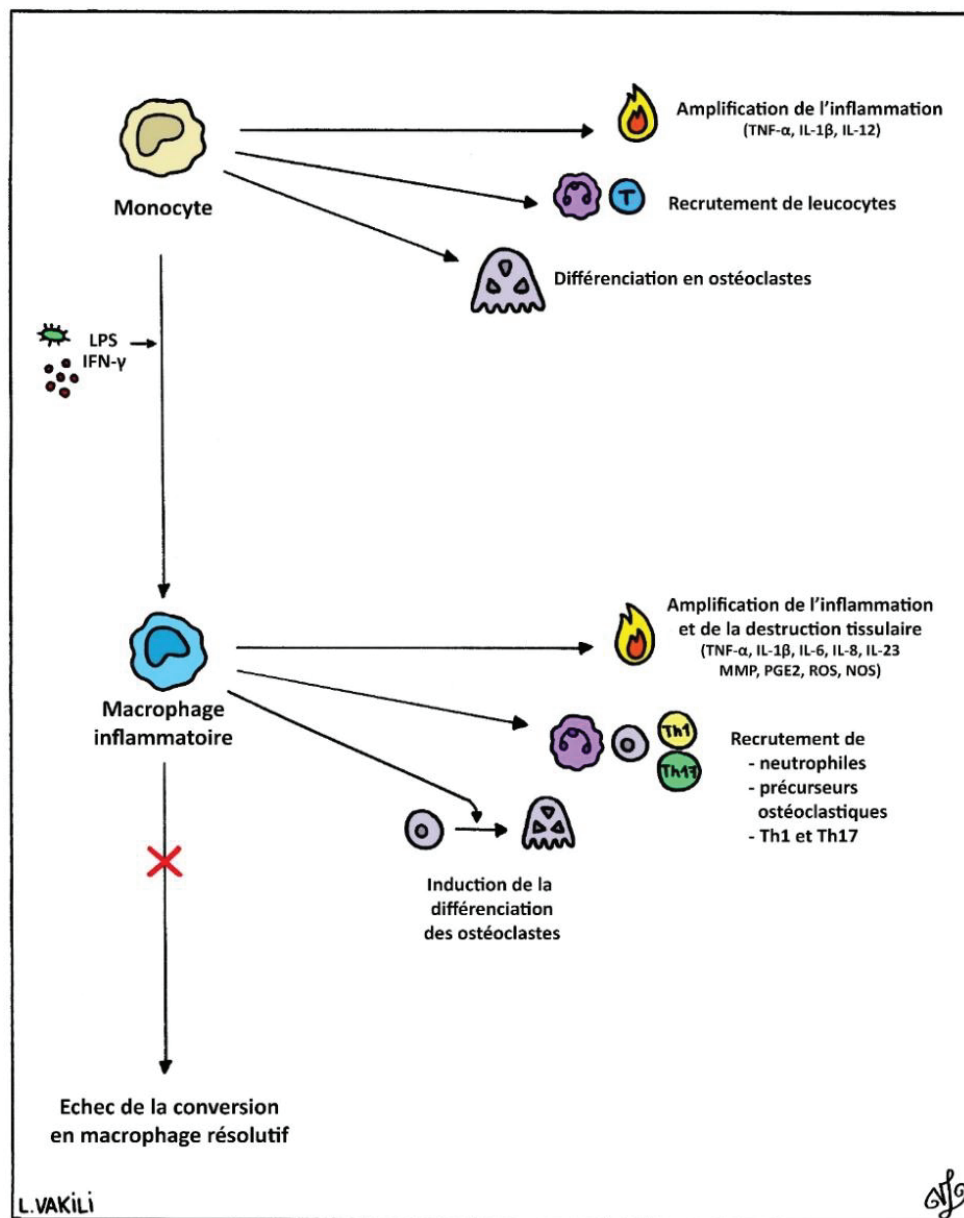


Figure 29 : Rôle des monocytes et des macrophages dans la destruction parodontale.

3.3.3. Mastocytes

Les mastocytes sont directement impliqués dans la destruction parodontale dans des modèles de souris (67). Plusieurs mécanismes sont en cause (voir Figure 30) :

- Ils sécrètent des **cytokines et chimiokines pro-inflammatoires**. La stimulation *in vitro* des mastocytes par des bactéries orales entraîne leur **dégranulation** et la libération de grandes quantités de **TNF** et d'**IL-6** ;
- Ils libèrent des **médiateurs destructeurs** (MMP, sérines protéinases, ROS) ;
- Ils **recrutent et activent d'autres leucocytes** (monocytes, neutrophiles, lymphocytes). Ils stimuleraient la réponse des Th2 et des LB en sécrétant IL-4 (70).

Chez des souris oralement infectées par *Pg*, la déficience en mastocytes est associée à une protection contre la destruction parodontale. Chez les humains, l'expression de **tryptase** par les mastocytes est corrélée avec l'importance de l'infiltrat inflammatoire et la sévérité de la parodontite (67,107). Des **mastocytes tryptase+ IL-17+** sont présents dans les lésions de parodontite chronique et le parodonte inflammatoire contient de nombreux médiateurs pro-inflammatoires qui pourraient stimuler la production d'IL-17 par les mastocytes gingivaux (TNF- α , LPS, C5a, agonistes des TLR), comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde (108).

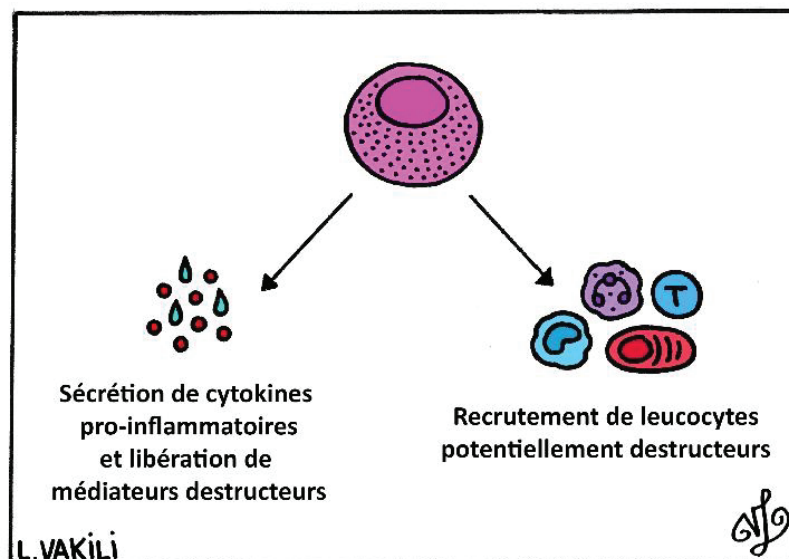


Figure 30 : Rôle potentiel des mastocytes dans la destruction parodontale.

3.3.4. Cellules natural killer

L'implication des cellules NK dans la pathogénèse de la parodontite reste une énigme. Les données quant à un éventuel lien entre le nombre de cellules NK et la parodontite sont contradictoires. Certaines études ont montré une corrélation entre l'atteinte parodontale, sa sévérité et le nombre/phénotype de cellules NK, mais d'autres études n'ont pas pu établir de corrélation (47). Les cellules NK peuvent avoir plusieurs effets destructeurs car elles sont une **source importante d'IFN- γ et de TNF- α** (voir Figure 31). Même si son rôle est controversé, l'IFN- γ peut favoriser la résorption de l'os alvéolaire car il :

- Stimule la production de cytokines pro-inflammatoires ;
- Active et favorise la croissance des LT cytotoxiques ;
- Contrôle la commutation isotypique ;
- Inhibe les Th2 ;

Les patients atteints du Syndrome de Papillon-Lefèvre ont une **altération de la cytotoxicité des NK** qui pourrait contribuer au développement de la parodontite agressive associée à cette maladie.

Certains **phénotypes de NK** pourraient être impliqués dans la destruction tissulaire parodontale. Les cellules **NK CD16+** (Leu-IIIb+) sont souvent détectées dans les parodontites sévères, chroniques et agressives. Elles seraient impliquées dans les stades avancés de la pathologie. Par ailleurs, la molécule *CD2-like receptor activating cytotoxic cells* correspond au principal récepteur activateur des NK dans la parodontite. Elle est positivement corrélée à la sévérité de l'atteinte parodontale et à l'activation des NK. Elle est également significativement augmentée en cas de parodontite agressive.

Les cellules NK peuvent aggraver la parodontite par la **sécrétion de TNF- α** après interaction avec les pathogènes parodontaux. *In vitro*, les NK interagissent directement avec certains pathogènes parodontaux (*Aa*, *Pg*, *Fn*) ce qui pourrait augmenter les niveaux d'IFN- γ et de TNF- α et favoriser la destruction tissulaire. Wilensky et al. suggèrent un mécanisme par lequel les NK seraient impliquées dans la pathogénèse de la parodontite dans des modèles expérimentaux (souris) : leur interaction avec *Fusobacterium nucleatum* entraîne la production de TNF- α qui est fortement associée à la destruction tissulaire parodontale (47).

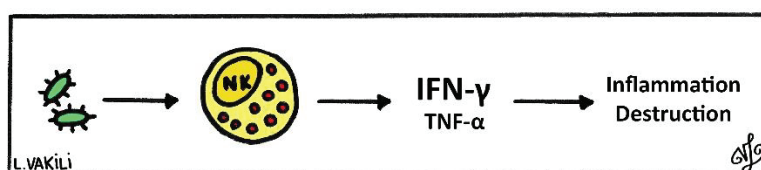


Figure 31 : Rôle potentiel des NK dans la destruction tissulaire parodontale.

3.3.5. Cellules dendritiques

➤ *Coordinatrices de l'immunité :*

Les DC ont un rôle prépondérant dans la pathogenèse de la parodontite en tant que régulatrices des réponses immunitaires innée et adaptative (voir Figure 32). Elles peuvent aggraver la parodontite en amplifiant la réponse innée par **l'attraction de neutrophiles et de monocytes dans le parodonte**. Ce sont aussi les principales initiatrices et régulatrices de la réponse adaptative : elles orientent les lymphocytes vers une réponse protectrice ou bien destructrice (75). Elles peuvent stimuler les **réponses des Th1 et des Th17** et donc aggraver la destruction osseuse parodontale. L'activité des Th1 est corrélée au nombre de DC matures présentes dans les lésions parodontales. La quantité d'IL-17 est corrélée à des mDC plus matures et à une augmentation de la perte osseuse parodontale (109). Ainsi, les **mDC** sont plus nombreuses en réponse à une infection parodontale et sont associées à une augmentation de l'inflammation et de la perte osseuse. À l'inverse les DC pourraient induire une réponse protectrice par induction de Th2 ou de Treg qui limiteraient l'inflammation excessive et la perte osseuse (75).

➤ *Phénotypes et maturité des cellules dendritiques :*

Au cours de la parodontite, les DC matures qui ne parviennent pas à rejoindre les OLS restent « bloquées » dans le chorion. Elles entraînent ainsi la formation de **foyers lymphoïdes oraux**, situés dans le tissu conjonctif de la papille interdentaire, qui sont le siège d'une activation locale de LT CD4+ (73,76). Contrairement aux DC matures qui ne peuvent plus se différencier, les **mDC immatures** peuvent se différencier en **ostéoclastes** en présence de M-CSF et de RANKL dans certaines maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, parodontite) contribuant ainsi à la destruction osseuse. Cette différenciation est favorisée par des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α) et inhibée par IFN- α , IFN- γ , IL-2 et IL-4. On ne sait pas exactement à quel point les DC se différencieraient en précurseurs ostéoclastiques au cours de la parodontite (75) (voir Figure 32).

Les **cellules de Langerhans** (CL) semblent jouer un rôle important dans la pathogenèse de la parodontite, mais les proportions de CL associées à la parodontite sont contradictoires d'une étude à l'autre. Certaines études montrent une diminution du nombre de CL au cours de la parodontite chronique, tandis que d'autres études ne montrent aucun changement voire une augmentation des CL (70,72,75). Une augmentation du nombre de CL aurait un **effet protecteur** car elle générerait des Treg, tandis qu'une diminution des CL dans l'épithélium sulculaire favoriserait l'initiation de la parodontite en inhibant la génération de Treg et en permettant l'activation de nombreux LT CD4+ destructeurs. Des modèles expérimentaux de parodontite montrent en effet que l'ablation des CL engendre une réduction des Tregs, une augmentation de l'expression de RANKL et de la destruction alvéolaire (72,75).

Certaines études montrent une **augmentation des DC immatures** dans la parodontite chronique. En revanche d'autres études montrent que la parodontite est liée à une augmentation des **DC matures** dans

un infiltrat riche en lymphocytes (70). L'étude de Da Motta et al. montre que la gencive saine et les lésions parodontales contiennent moins de DC matures que de DC immatures. Les DC immatures sont plus nombreuses dans la parodontite agressive que dans le parodonte sain ou dans la parodontite chronique alors que les DC matures sont plus nombreuses dans la parodontite chronique (110).

➤ **Subversion des cellules dendritiques :**

Les pathogènes parodontaux peuvent manipuler les DC et ainsi perturber la réponse adaptative. Ils peuvent directement interagir avec les DC (grâce au LPS, fimbriae) ou les activer indirectement en stimulant les fibroblastes et les kératinocytes qui sécrètent alors des cytokines pro-inflammatoires qui activent les DC (72). Les pathogènes parodontaux peuvent échapper à la dégradation intracellulaire des DC, processus indispensable à leur présentation aux lymphocytes. *Pg* peut manipuler les mDC *in vitro* et les maintenir à l'état immature. Ces cellules appelées « **pathogen-differentiated dendritic cells**, (CD1c+CD209+CD14-) sont caractérisées par une expression aberrante des récepteurs à chimiokines et par une faible capacité d'*homing* jusqu'aux OLS. Leur habilité à orchestrer une réponse cellulaire efficace est ainsi compromise. Les **virus** peuvent manipuler le CD209 des DC afin d'être capturer, de survivre et d'assurer leur dissémination systémique. Une telle subversion des DC par les pathogènes contribue à la bactériémie de bas grade et à l'inflammation chronique liée à la parodontite (80) (voir Figure 32).

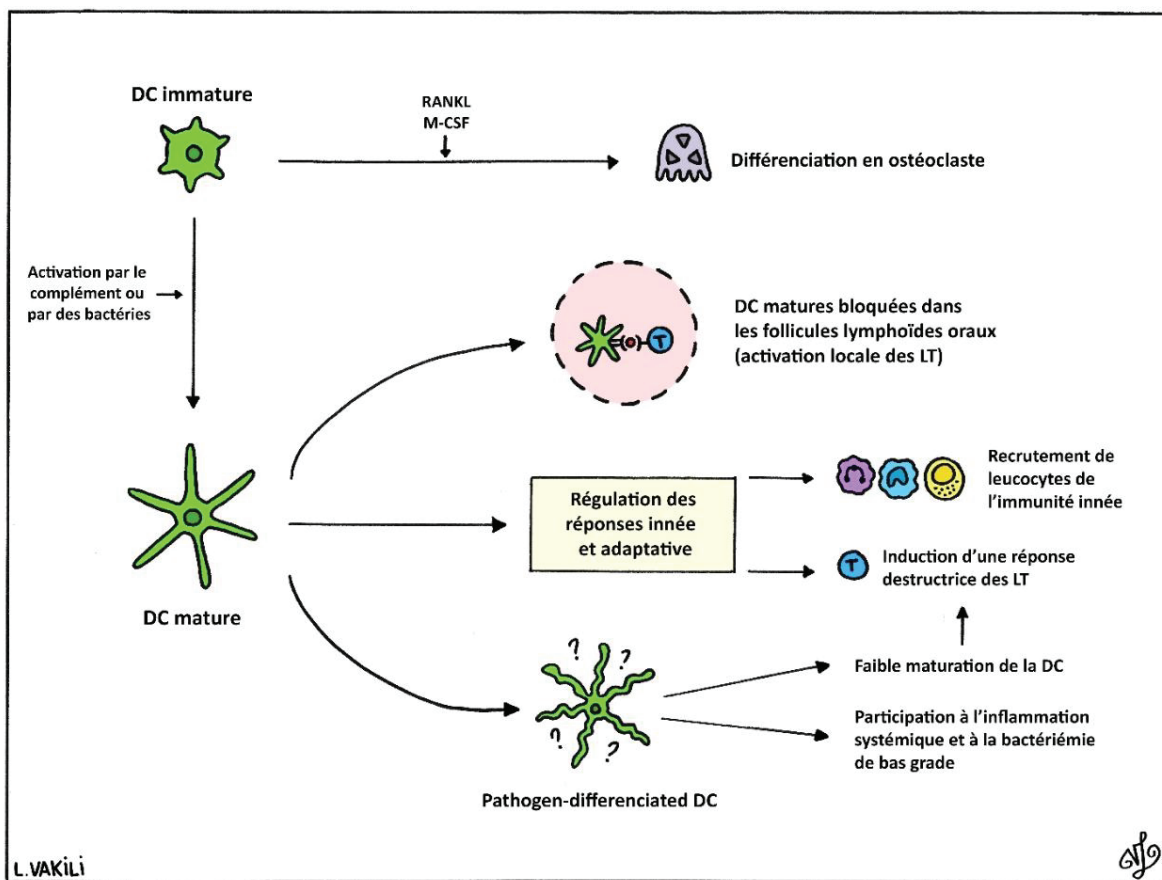


Figure 32 : Rôle des cellules dendritiques dans la destruction parodontale.

3.3.6. Complément

Le complément joue un rôle important dans la pathogenèse de la parodontite. Il est impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires associée à une perte osseuse sévère (polyarthrite rhumatoïde, ostéomyélite). Le **complément pourrait être suractivé dans la parodontite**. L'activation se fait majoritairement par la voie alterne. Il peut être dérégulé ou suractivé à cause d'un facteur génétique ou d'un facteur de virulence microbien. Le fluide gingival de patients atteints de parodontite montre en effet une augmentation de la quantité de protéines du complément et de produits de clivage (C3, C3d, C3c), par rapport aux patients sains. Le clivage des produits est corrélé à la sévérité et à l'agressivité de la parodontite (81). Il pourrait se produire une **interaction synergique entre le complément et les TLR** qui contribuerait de façon importante à l'induction et à l'amplification de l'inflammation parodontale (voir Figure 33). L'activation de **C3** génère C3b, C3a et C5a et le MAC. Les fragments C3a et C5a activent respectivement C3aR et C5aR1 qui activent ensuite les leucocytes en synergie avec les TLR. De plus, les TLR augmentent l'expression de C3aR et C5aR1. L'inflammation induite par le dialogue entre les TLR et le complément induit la destruction tissulaire parodontale et perpétue la dysbiose. Les études chez les souris montrent que le complément favorise la dysbiose et l'alvéolyse lors de la parodontite. Au contraire la faible activation du complément n'entraîne pas un mauvais contrôle de la flore parodontal. Par ailleurs, chez des primates, l'inhibition de C3 par Cp40 (analogue de compstatin) permet de moduler la réponse immunitaire et de traiter la parodontite (82). Les bactéries, notamment *Pg*, pourraient exploiter le complément et les TLR : *Pg* peut cliver C3 et C5 grâce à la gingipaïne-1 et manipuler les neutrophiles grâce à C5a. Elle peut aussi dégrader C5b et éviter la formation du MAC (81).

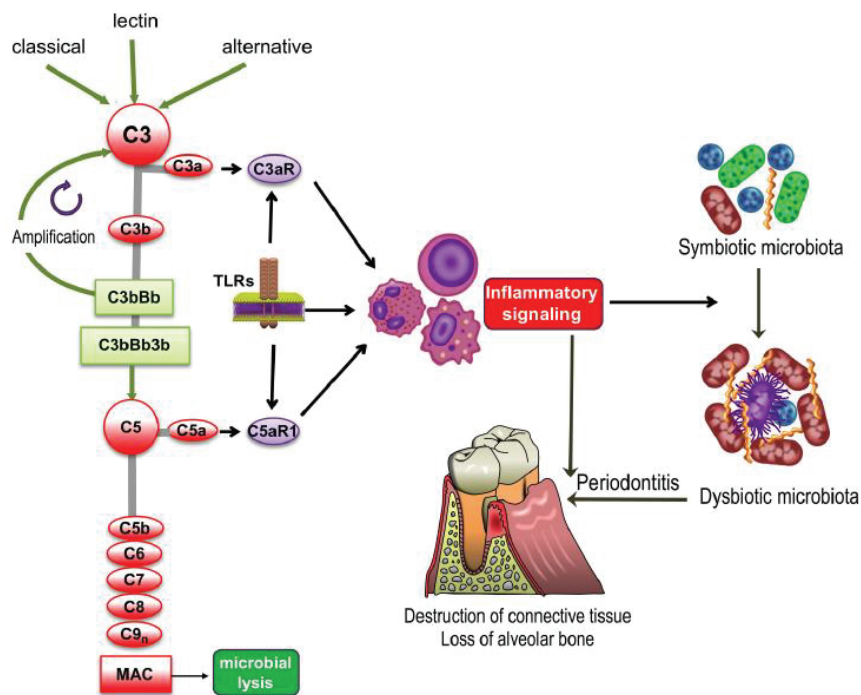


Figure 33 : Rôle du complément et des TLR dans la parodontite (82).

3.4. Rôle de l'immunité adaptative dans la destruction tissulaire parodontale

L'immunité adaptative joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la parodontite. Son potentiel destructeur a été mis en lumière par l'inoculation de *Porphyromonas gingivalis* à des souris immunodéficientes, dépourvues de LT et de LB, qui développaient moins de perte osseuse alvéolaire que les souris contrôles immunocompétentes, pourvues de lymphocytes (111). L'implication des lymphocytes dans le dérèglement immunitaire et la destruction osseuse met en jeu plusieurs mécanismes (112) (voir Figure 34) :

- Une **réponse inflammatoire excessive ou inappropriée** face à l'invasion bactérienne ;
- Une **réponse auto-immune** ;
- L'expression de **RANKL** ;
- **L'échec de la résolution** de l'inflammation.

Les **lymphocytes T** activés (Th1, Th2, Th17) produisent de nombreuses **cytokines pro-inflammatoires** (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , etc.) qui favorisent la résorption osseuse et activent d'autres leucocytes potentiellement destructeurs (DC, neutrophiles, LB). Les LT et les LB peuvent directement **exprimer RANKL** ou entraîner sa production par d'autres cellules (112). La concentration de RANKL est significativement plus élevée dans la parodontite comparée à la gencive saine, et les LT et les LB activés sont une source majeure de RANKL dans les lésions parodontales (15). 20% des LT et LB expriment RANKL dans la gencive saine, alors que 50% des LT et 90% des LB expriment RANKL dans les lésions parodontales (101).

L'activation des **lymphocytes B** par les lymphocytes Tfh entraîne leur expansion clonale et la production d'anticorps. Les anticorps spécifiques dirigés contre les pathobiontes sont protecteurs, mais chez les sujets sensibles, des **anticorps non protecteurs** dirigés contre les molécules du soi (collagène, fibronectine, laminine) contribuent à la destruction tissulaire locale (112). Les cellules productrices d'anticorps anti-collagène de type I sont plus nombreuses dans les lésions parodontales comparé au sang périphérique et le nombre de LB CD5+ auto-réactifs augmente dans les lésions parodontales (59).

Les **lymphocytes Treg** sont également impliqués dans la pathogenèse de la parodontite car le manque local de Treg ou bien le fait qu'ils soient incapables de réguler l'immunité et l'inflammation locale participerait à l'inflammation chronique du parodonte (59,112) (voir Figure 34).

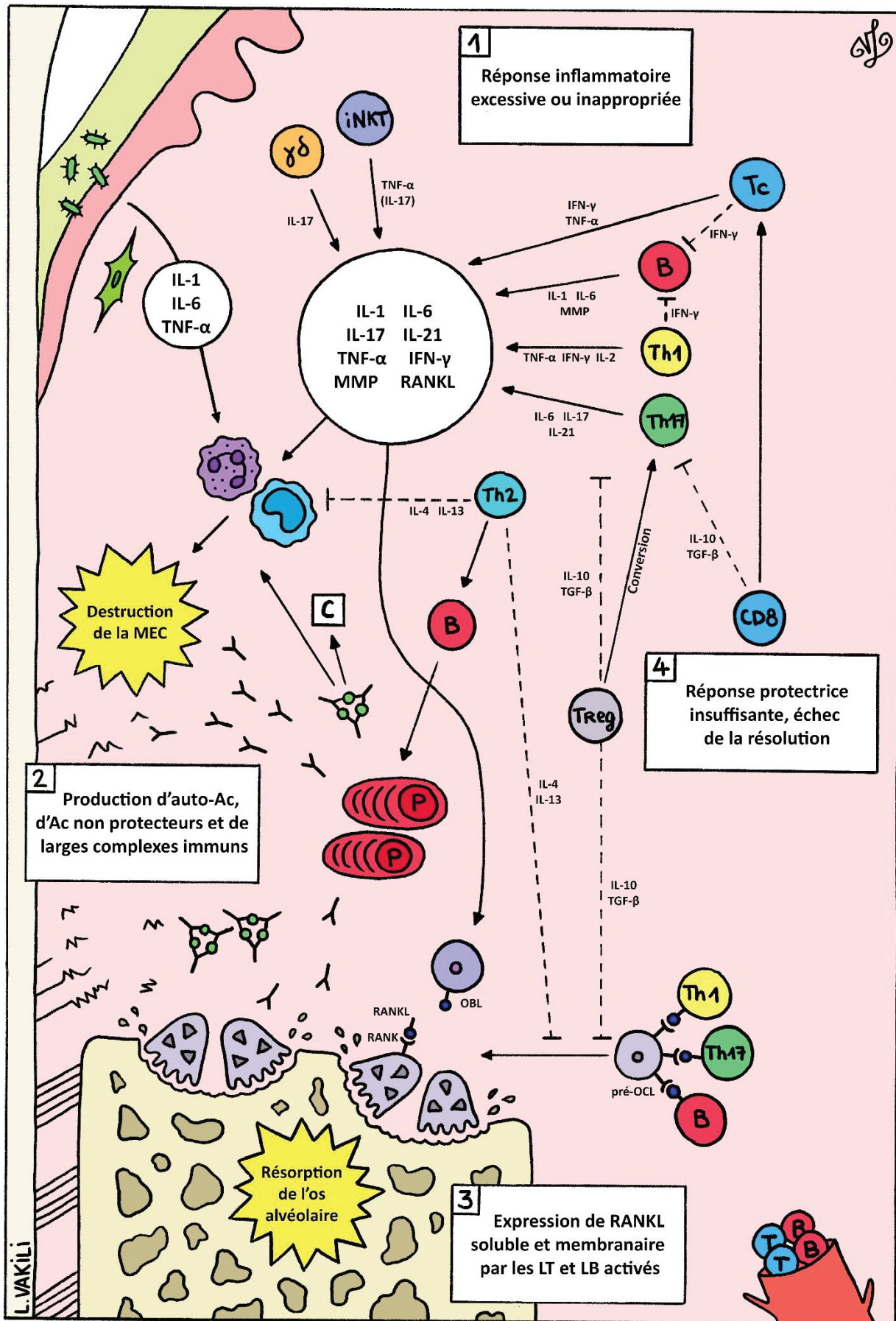


Figure 34 : Rôle des différents types de lymphocytes dans l'inflammation chronique et la destruction tissulaire parodontale (Ac : anticorps ; OBL : ostéoblaste ; pré-OCL : précurseur ostéoclastique).

3.4.1. Lymphocytes T

➤ *Lymphocytes T CD4+*

Les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle important dans l'ostéoinmunologie et dans la destruction osseuse alvéolaire. Ils peuvent influencer les cellules osseuses (notamment les ostéoclastes) ainsi que sécréter et augmenter l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de RANKL. Les souris dépourvues de LT CD4+ infectées par *Pg* résistent mieux à la destruction osseuse alvéolaire que les souris contrôles ou bien déficientes en LT CD8+ (63,72,113).

Le rôle exact des LT CD4+ dans la pathogenèse de la parodontite reste cependant encore très incompris. Aucun schéma des réponses Th1, Th2, Th17 n'a été définitivement déterminé au niveau de la gencive et du sang périphérique des patients atteints de parodontite. Globalement, les **Th1** et les **Th2** ont des effets à la fois protecteurs et destructeurs. Les **Th17** sont considérés comme destructeurs, malgré de potentiels effets protecteurs. À l'inverse les **Treg** semblent avoir des effets protecteurs. L'action coordonnée des cytokines pro-inflammatoires liées aux Th1 et aux Th17 (TNF- α , IL-6, IL-7, IL-17) entraîne la différenciation des ostéoclastes, tandis que les cytokines des Th2 et des Treg (IL-4, IL-10, TGF- β) inhibent la différenciation des ostéoclastes.

Les LT sont doués d'une **plasticité phénotypique**. Ceci pourrait expliquer les variations de leurs proportions au sein de la gencive qui sont observées d'une étude à l'autre. Ils peuvent en effet changer de phénotype dans plusieurs autres maladies chroniques (arthrite juvénile auto-immune, maladie de Crohn fistulisante, asthme atopique) (112). Les **Th17** peuvent devenir soit des **Th1** sous l'effet d'IL-12, soit des **Th2** sous l'effet d'IL-4, et les **Treg** peuvent devenir des **Th17** (70). De plus certains **micro-organismes parodontaux peuvent influencer l'environnement**, rendant le scénario encore plus complexe. Les bactéries commensales et les pathogènes parodontaux peuvent déclencher la production de médiateurs caractéristiques de tous les types LT (45,46). Finalement, la difficulté à déterminer le rôle exact de chaque type de lymphocyte semble refléter la **nature même de la maladie parodontale**, soit une pathologie dysbiotique induite par une communauté polymicrobienne et un microenvironnement cytokinique complexe (63).

➤ *Paradigme Th1/Th2*

Le dogme d'une réponse dichotomique des LT a été appliqué à de nombreuses pathologies : certaines sont associées à une réponse de type Th1 (arthrite rhumatoïde, diabète de type 1, scléroses) et d'autres à une réponse de type Th2 (allergie, asthme). Une hypothèse classique stipule qu'il existerait aussi un **modèle Th1/Th2** responsable de la pathogenèse de la parodontite (45,46,59,63,69,70,84,112).

Les Th1 seraient associés à la gingivite et aux lésions parodontales stables/débutantes. Chez les individus non sensibles, une forte réponse immunitaire innée stimule la production d'**IL-12** qui stimule à son tour

les **Th1**. Les Th1 produisent IL-2 et IFN- γ , induisant une réponse de type hypersensibilité retardée et une lésion débutante stable. De plus, les Th1 et les LT cytotoxiques inhibent les LB par la production d'IFN- γ . Les Th2 seraient quant à eux associés aux lésions progressives/avancées de parodontite. Chez les individus sensibles, la réponse immunitaire innée est faible, donc la production d'IL-12 et la réponse Th1 sont faibles. L'incapacité des Th1 à contenir l'infection bactérienne entraîne une réponse dirigée par les **Th2**, prédominée par les **LB** et les **plasmocytes**. La production d'IL-4, possiblement par les mastocytes, participe aussi à l'induction d'une réponse Th2. Les Th2 stimulent l'activation et l'expansion des LB. Si les anticorps produit par les LB sont non-protecteurs, ils perpétuent l'infection et la production de grandes quantités d'IL-1, entraînant finalement la destruction des tissus parodontaux (voir Figure 34).

Bien que ce concept permette de mieux comprendre l'implication des LT dans l'immunité et l'inflammation, **le paradigme Th1/Th2 n'est pas applicable à la parodontite**. En effet, les Th1 et les Th2 sont chacun tout autant associés à des réponses immunitaires destructrices qu'à des réponses protectrices (45,46,60,63,114–116). D'un côté, les cytokines des **Th1** (IFN- γ , IL-12) ont été négativement corrélées à la sévérité de la maladie parodontale, en concordance avec leur capacité à promouvoir l'immunité cellulaire et à inhiber l'ostéoclastogénèse. De même, la présence des **Th2** dans le parodonte a été associée à des effets protecteurs car ils sécrètent des cytokines qui réduisent l'ostéoclastogénèse (IL-4, IL-13). Mais d'un autre côté, des études ont montré qu'IFN- γ a un potentiel destructeur et que les **Th1** sont une source importante de RANKL. Les **Th2** ont également été associés à la pathogénèse de la parodontite en raison de leur capacité à stimuler la réponse destructrice des LB.

Finalement, l'ensemble des données soutient l'idée d'une **coexistence des Th1 et des Th2** dans la parodontite (112). La présence simultanée de Th1 et de Th2 a été constatée dans les lésions parodontales, mais avec des taux inversement corrélés d'IFN- γ et d'IL-4. Ces données sont en accord avec le concept d'**inhibition mutuelle des Th1 et des Th2** (46). De plus, la découverte d'autres populations de LT a remis en question le modèle Th1/Th2. De nombreuses études montrent l'importance des autres types de LT dans la pathogénèse de la parodontite chronique, notamment les **Th17** et les **Treg**. Ils jouent des rôles antagonistes en tant que cellules effectrices (Th17) et suppressives (Treg) (44,60,77).

➤ *Lymphocytes T helper 17*

Malgré leur rôle protecteur vis-à-vis des pathogènes, les Th17 sont impliqués dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, auto-immunes et ostéolytiques (maladie de Crohn, arthrite, spondylarthrite, psoriasis). Dans certaines maladies inflammatoires auto-immunes, les Th17 stimulent la prolifération des LB et la production d'anticorps (63,100). Ils sont considérés comme le **type de LT ayant le plus grand potentiel ostéoclastogénique** (77).

Dans la parodontite, il semble que les lymphocytes Th17 jouent un rôle majeur dans l'initiation et la chronicité de l'inflammation. L'immunohistochimie montre une augmentation du nombre de Th17 dans les tissus atteints de parodontite par rapport à la gingivite ou aux tissus parodontaux sains (59). Ces lymphocytes sont capables de générer une **boucle d'amplification de l'inflammation parodontale** en activant la production de médiateurs inflammatoires et ostéoclastogénique par les cellules résidentes (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PGE₂, RANKL, M-CSF, MMP) (45). Ils produisent eux-mêmes plusieurs médiateurs pro-inflammatoires (IL-6, IL-17, IL-21, RANKL) et **favorisent l'ostéoclastogénèse** principalement par la production d'IL-17 et de RANKL (46) (voir Figure 34).

Les Th17 pourraient jouer des rôles antagonistes (protection/destruction) selon l'environnement cytokinique du milieu tissulaire (60). Ils sont présents dans le parodonte sain et pourraient être **protecteurs** en cas d'infection aiguë grâce au recrutement de neutrophiles et à l'induction de la production de peptides antimicrobiens. Cependant la persistance des Th17 dans le parodonte prolonge la signalisation par IL-17 et entraîne une réponse inflammatoire chronique (63).

IL-17 entraîne la destruction du tissu conjonctif en stimulant l'expression des MMP par les fibroblastes. Elle favorise fortement la destruction de l'os alvéolaire en stimulant l'expression de RANKL et de cytokines ostéoclastogéniques (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PGE₂). Elle augmente l'expression de RANK chez les précurseurs ostéoclastiques et stimule l'ostéoclastogénèse induite par TNF- α . De plus, IL-17 régule la **granulopoïèse** et le **recrutement des neutrophiles**. Plusieurs études ont montré une augmentation de la concentration d'IL-17 dans la parodontite comparée au parodonte sain. La relation de cause à effet a été montrée chez les modèles murins : les anticorps anti-IL-17 bloquent l'inflammation parodontale et la perte osseuse (60,63,84,85,97).

➤ **Lymphocytes T régulateurs**

La parodontite chronique s'accompagne d'une augmentation du nombre de lymphocytes Treg Foxp3⁺ gingivaux (63). L'expansion des Treg pourrait correspondre à un mécanisme régulateur qui tenterait d'atténuer les dommages collatéraux causés par la suractivation de l'immunité adaptative. Ils limiteraient ainsi la progression de la maladie parodontale en réduisant l'inflammation et l'ostéoclastogénèse (46).

Les Treg sont **immunosuppresseurs et anti-inflammatoires** grâce à la sécrétion de **TGF- β** et **IL-10** (voir Figure 34). Ces deux cytokines favorisent la réparation tissulaire. TGF- β est un puissant immunosuppresseur qui diminue la transcription de facteurs pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MMP). IL-10 et TGF- β permettent également aux Treg de réguler l'activation, la prolifération et les fonctions effectrices des LT et les LB (44,69,112). Les Treg peuvent aussi **inhiber l'ostéoclastogénèse** par contact direct ou grâce à des facteurs solubles. Ils peuvent diminuer de 80% la résorption osseuse *in vitro*. IL-10 et TGF- β inhibent l'expression de RANKL et d'autres cytokines favorisant l'ostéoclastogénèse (M-

CSF, TNF- α , IL-1, IL-6). Dans les lésions parodontales actives, la concentration de ces cytokines est négativement corrélée à la concentration de RANKL. De plus IL-10 peut augmenter l'expression d'OPG (45,46,63,77).

Il est cependant **possible que les Treg perdent leurs capacités immunosuppressives** lorsqu'ils sont exposés à l'environnement inflammatoire de la parodontite, **voire qu'ils se convertissent en Th17** au sein des lésions parodontales. Ainsi, malgré l'expansion de la population de Treg au cours de la parodontite, il n'auraient pas la capacité d'enrayer la progression de la maladie (63). Il a en effet été montré une augmentation de l'expression de FoxP3 dans les lésions parodontales actives comparé aux lésions inactives (117), mais plusieurs études *in vitro* montrent une conversion des Treg FoxP3⁺ en Th17 sous l'effet de cytokines inflammatoires (118–120). Une proportion supérieure de Th17 et de Treg FoxP3⁺ et la présence de quelques cellules FoxP3⁺ IL-17⁺ ont été observées dans les lésions parodontales comparées à des gingivites. Les cellules doublement positives au FoxP3 et à l'IL-17 seraient à un stade intermédiaire de leur conversion en Th17 (119). En revanche une autre étude n'a pas détecté de cellules IL-17⁺ FoxP3⁺ dans l'infiltrat inflammatoire des lésions parodontales (121). Par ailleurs, une diminution de l'acide rétinoïque (utilisé par les Treg pour diminuer l'expression de RANKL) a été observée dans la parodontite. Elle pourrait compromettre le fonctionnement des Treg tout en favorisant la réponse des Th17 (122).

➤ **Lymphocytes T CD8+**

Les lymphocytes T CD8⁺ sont plus nombreux dans la gencive de patients atteints de parodontite comparé à la gencive saine ou à la gingivite. Pourtant ils ne semblent pas participer à la progression de la destruction parodontale (88,114). Quelques données montrent la présence de LT CD8⁺ régulateurs résidents **capables d'inhiber les cytokines ostéoclastogéniques et de promouvoir la réparation de l'os alvéolaire**. Cependant, Cardoso et Arosa soutiennent l'hypothèse selon laquelle la réaction immunitaire survenant au cours de la parodontite serait responsable d'une **perturbation des activités homéostatiques des CD8+**. Ils seraient alors submergés et leur rôle protecteur serait masqué par la réponse des autres lymphocytes (86).

➤ **Lymphocytes T natural killer (NKT)**

Les NKT sont associés à la régulation immunitaire et au maintien de l'homéostasie mais leur rôle dans la parodontite est peu connu. Les iNKT peuvent produire IL-17, mais ceci n'a pas été montré dans la parodontite (85). Yamazaki et al. ont montré une augmentation de la proportion de cellules NKT V α 24J α Q dans la gencive de patients atteints de parodontite et, dans une moindre mesure, chez des patients atteints de gingivite, par rapport au sang périphérique et aux témoins non malades. Les NKT pourraient être recrutés dans la gencive afin de **réguler les réponses immunitaires cellulaires et humorales et diminuer la réponse auto-immune** contre les antigènes du soi tels que hsp60 (*heat shock protein 60*) (92).

L'étude de Nowak et al. portant sur des modèles murins de parodontite montre un infiltrat de iNKT dans la parodontite agressive *in vivo*, mais pas dans la parodontite chronique. Les cellules dendritiques infectées par *Aa*, bactérie associée à la parodontite agressive, déclenchent une réponse d'interféron de type I suivie par l'activation des iNKT, qui sécrètent alors **IFN- γ** . En revanche, l'infection par *Pg*, bactérie associée à la parodontite chronique, n'induit pas l'activation des NKT car elle n'entraîne qu'une faible production d'interférons de type I par les DC. Les auteurs suggèrent qu'un mécanisme d'évasion de *Pg* pourrait expliquer l'activation plus faible de l'inflammation dans la parodontite chronique par rapport à l'agressive. A l'inverse, l'activation des iNKT et la **production abondante d'IFN- γ** à la suite de l'infection par *Aa* pourrait contribuer à la destruction tissulaire exacerbée au cours de la parodontite agressive (91). Le rôle pathogénique des NKT dans la destruction osseuse a été suggéré dans les modèles murins de parodontite mais il n'a pas été étudié chez les humains. Il reste donc à déterminer si les NKT présents dans les lésions parodontales humaines sont suffisamment activés pour affecter la réponse immunitaire (123).

➤ **Autres types de LT**

Le rôle des **lymphocytes Th9**, des **lymphocytes T folliculaires (Tfh)** et des **lymphocytes T $\gamma\delta$** dans la pathogénèse de la parodontite reste encore à définir :

- Les **Th9** sont considérés comme **immunosuppresseurs**. Une augmentation des niveaux d'IL-9 a été observée dans le fluide gingival de patients atteint de gingivite par rapport à des patients sains ou atteints de parodontite (124). TGF- β et IL-4 induisent un dialogue entre les Th2 et les Treg qui peut conduire à la polarisation des Th9, suggérant que les interactions entre les différents types de LT helper pourraient avoir des effets protecteurs (46,60) ;
- Les **Tfh** pourraient être impliqués dans la progression de la maladie parodontale car plusieurs études chez l'homme et chez l'animal ont montré une augmentation significative d'IL-21 dans la parodontite (60) ;
- Les **LT $\gamma\delta$** sont associés à l'immunité muqueuse et à la défense antibactérienne et antitumorale. Tout comme les iNKT, ces cellules sont capables de produire IL-17. Cependant leur rôle dans la pathogénèse de la parodontite reste inconnu. Plusieurs études ont montré la présence de LT $\gamma\delta$ dans la gingivite et la parodontite (85). Leur proportion augmente avec la taille de l'infiltrat inflammatoire (125).

3.4.2. Lymphocytes B

➤ *Abondance de LB et de plasmocytes dans la parodontite*

En 1976, Page et Schroeder remarquèrent que les lymphocytes B et les plasmocytes sont une composante mineure de l'infiltrat lymphoïde détecté dans les lésions parodontales débutantes. Leur proportion augmente fortement au cours de la lésion établie et d'autant plus au cours de la lésion avancée (parodontite) (96). Depuis, de nombreuses études ont confirmé la **prédominance des LB dans des lésions parodontales**. Les LB représenteraient environ **60%** de la totalité des leucocytes présents dans les lésions parodontales associées à une perte osseuse (63).

Mahanonda et al. ont montré la présence de différents types de LB dans des biopsies gingivales. Les lésions parodontales présentent le plus fort pourcentage de LB, avec une prédominance de **plasmocytes** (58% de tous les LB). A l'inverse, les tissus sains et les tissus atteints de gingivite présentent une majorité de **LB mémoires** (environ 87%). Les **cellules B naïves** sont rares aussi bien dans le parodonte sain qu'au cours de la parodontite (moins de 8%). Les lésions parodontales présentent des **agrégats de plasmocytes** à la base de la poche parodontale et dispersés dans la gencive en direction apicale (94). La parodontite s'accompagne également de l'augmentation de l'expression de plusieurs cytokines liées à l'attraction, l'activation, la prolifération, la différenciation, la fonction et la survie des LB (CXCL13, CXCL12, IL-4, IL-6, IL-10, IL-21, BAFF, APRIL, BlyS). L'abondance de ces molécules dans la parodontite comparé à la santé parodontale favorise la prédominance des LB et des plasmocytes dans les lésions parodontales (63).

➤ *Production d'anticorps destructeurs :*

Le rôle précis des LB dans la pathogenèse de la parodontite reste malgré tout incompris. Ils peuvent avoir des effets antagonistes (protecteurs/destructeurs) (10). Les LB et les plasmocytes ont en principe une fonction anti infectieuse protectrice en tant que médiateurs de la réponse immunitaire humorale. Les plasmocytes sécrètent notamment des IgG et IgA dirigés contre *Pg* et *Aa*, mais on ne sait pas exactement si les anticorps spécifiques des bactéries parodontales sont protecteurs, destructeurs ou inoffensifs (63). Généralement, les patients atteints de parodontite ont un niveau plus élevé d'anticorps que les patients sains. Mais l'abondance de plasmocytes et d'anticorps ne semble pas éliminer les pathogènes ni stopper la progression de la maladie. Il a été suggéré que les anticorps pourraient avoir une **faible affinité ou un faible pouvoir opsonisant**. Il est également possible que de **larges complexes immuns** activent la voie classique du complément et les neutrophiles, favorisant ainsi la destruction parodontale (94). Le dépôt de complexes immuns IgG et de fragments d'activation du complément a en effet été associé à la parodontite avancée (63) (voir Figure 34).

Par ailleurs, la reconnaissance anormale d'auto-antigènes par les LB mène à l'**auto-immunité** avec la **sécrétion d'auto-anticorps**. La présence d'auto-anticorps a été montrée dans la parodontite et ce

mécanisme est impliqué dans la pathogenèse de plusieurs maladies auto-immunes (lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde, sclérodermie, diabète de type 1, etc.) (83). De tels auto-anticorps dirigés contre le collagène, la fibronectine, la laminine peuvent contribuer à la destruction de la matrice extracellulaire. A défaut d'être des LT, il se pourrait que ce soit des facteurs solubles qui activent les LB auto-réactifs (112). Les B1a sont un phénotype de LB ayant des propriétés auto-réactives. Ils sont présents dans des proportions supérieures dans les lésions parodontales. De plus, les poches parodontales profondes ont un fort pourcentage (60%) de LB ayant des propriétés auto-réactives (69,126).

➤ *Production de molécules destructrices*

Les plasmocytes peuvent sécréter des molécules qui participent à la destruction du tissu conjonctif et soutiennent l'ostéoclastogenèse (IL-1, IL-6, TNF, MMP) (63). Les LB et les plasmocytes sont également **capables de produire RANKL**, qui peut agir comme facteur autocrine et soutenir la formation d'ostéoclastes (77,94) (voir Figure 34). Ils sont une source majeure de RANKL membranaire et soluble dans les lésions parodontales : **90% des LB expriment RANKL** tandis leur proportion est négligeable dans la gencive saine. Les LB et les plasmocytes sont également une source significative de **SOFAT** dans les lésions parodontales. Cette cytokine induit la différenciation des ostéoclastes indépendamment de RANKL (63,101). Les LB du sang périphérique de patients atteints de parodontite sévère présentent une augmentation de **RANKL membranaire**, ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'enzyme **TACE** (TNF- α -converting enzyme) qui coupe le RANKL membranaire et le rend soluble (95).

3.5. Rôle des cytokines dans la destruction tissulaire parodontale

Les cytokines modulent l'inflammation et sont au cœur du dialogue entre l'os et le système immunitaire. Elles jouent un rôle central dans la progression de la parodontite. Les gènes de certaines cytokines et de leurs récepteurs peuvent présenter des polymorphismes mono-nucléotidiques associés au risque de développer une parodontite ainsi qu'à la sévérité de l'atteinte.

La réponse immunitaire pathologique de la parodontite comprend grossièrement **trois vagues de cytokines** qui contribuent *in fine* à la destruction tissulaire (127) (voir Figure 35). La **première vague de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF)** fait suite à l'interaction entre le biofilm et l'hôte (PAMP-PRR). Elles sont sécrétées par les cellules épithéliales, les fibroblastes et les leucocytes résidents. Cette première vague recrute et active des leucocytes spécialisés, mais entraîne également une destruction tissulaire. Puis, la stimulation bactérienne prolongée et les dégâts causés par la mastication entraînent l'activation des phagocytes, des CPA et des lymphocytes résidents. Ces cellules sécrètent une **deuxième vague de cytokines** (familles d'IL-1 et d'IL-6) qui **recrutent et activent des lymphocytes spécialisés** (Th1, Th2, Th17, Treg, plasmocytes). Enfin, ces lymphocytes sécrètent une **troisième vague de cytokines qui ont des effets directs ou bien rétroactifs**. Leurs effets pro ou anti-inflammatoires sont très complexes : défense de la barrière muqueuse, contrôle des pathobiontes, activation des neutrophiles, stimulation ou inhibition des ostéoclastes, régulation de la réponse immunitaire excessive.

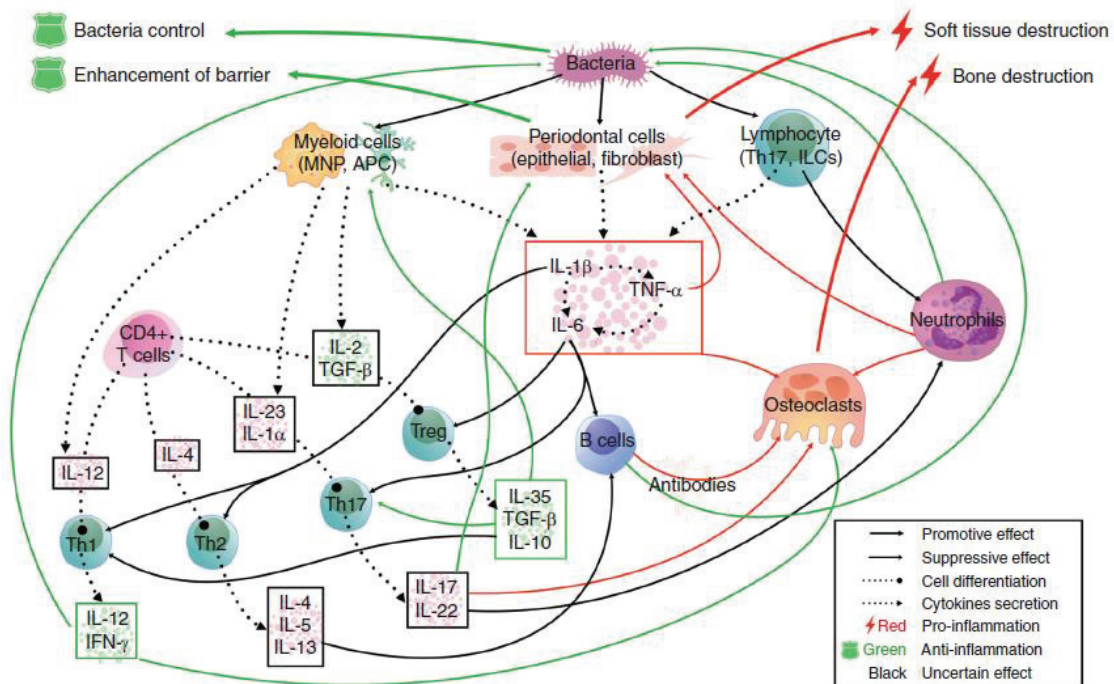


Figure 35 : Le réseau des cytokines impliquées dans la pathogenèse de la parodontite (traits pleins : effets des cytokines/cellules sur les cellules ; traits en pointillés : sécrétion de cytokines) (127).

L'équilibre entre les différentes cytokines est un facteur déterminant dans le maintien de la balance entre formation et résorption osseuse (59) (voir Figure 36).

Les **cytokines pro-inflammatoires** peuvent favoriser la résorption osseuse en induisant la différenciation des ostéoclastes, et empêcher la formation osseuse en inhibant la différenciation des ostéoblastes (45). **TNF- α** , **IL-1**, **IL-6**, **IL-7**, **IL-17**, **IL-23** induisent l'expression de RANKL. **IL-17** augmente l'expression d'autres facteurs ostéoclastogéniques (RANKL, RANK, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PGE₂) et stimule l'ostéoclastogénèse induite par TNF- α . **TNF- α** induit la formation d'ostéoclastes indépendamment de RANKL, augmente l'expression de M-CSF, RANKL, RANK, et accélère l'ostéoclastogénèse induite par RANKL.

A l'inverse, les **cytokines anti-inflammatoires** (IL-4, IL-10, TGF- β) peuvent inhiber l'ostéoclastogénèse, mais pourraient tout de même contribuer à un faible niveau à la parodontite (15). **IL-4** inhibe l'ostéoclastogénèse médiée par RANKL et TNF- α , inhibe la production des cytokines ostéoclastogéniques et augmente la production d'OPG et d'IL-10. **IL-10** inhibe l'ostéoclastogénèse, diminue l'expression de RANKL et de M-CSF, diminue la sécrétion de cytokines ostéoclastogéniques (IL-1, IL-6, TNF- α) et augmente l'expression d'OPG. Le rôle d'**IFN- γ** est controversé.

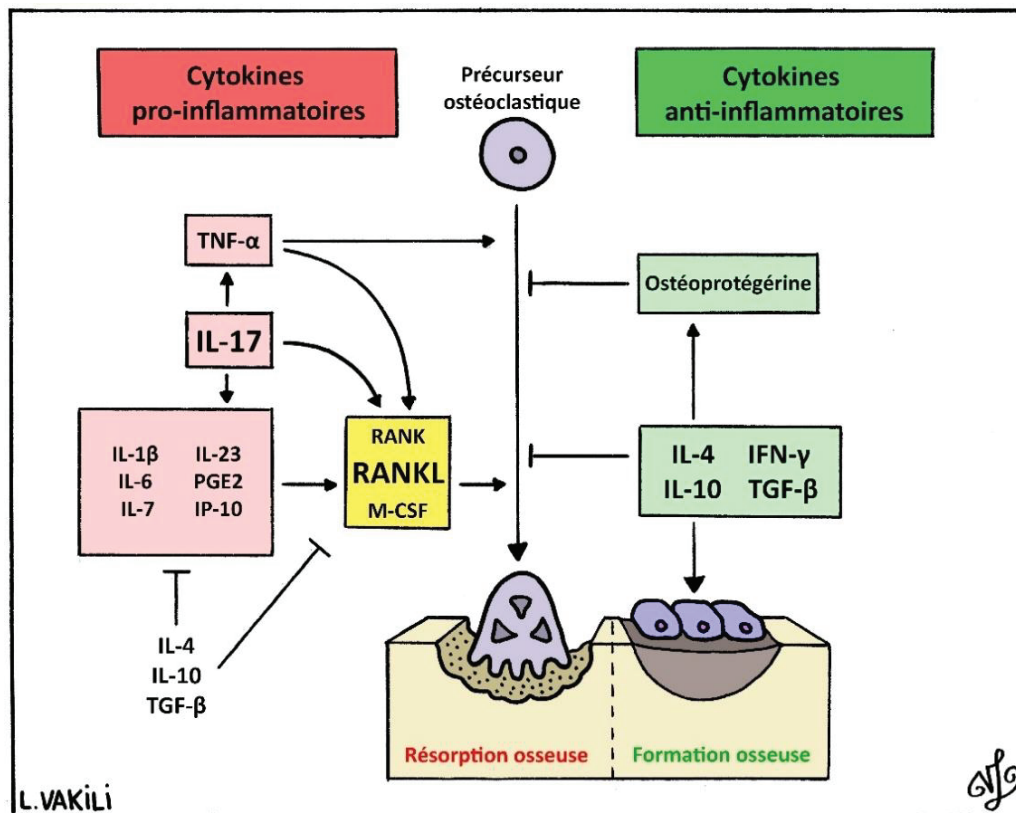


Figure 36 : Rôle des cytokines dans la pathogenèse de la parodontite.

3.5.1. Cytokines et chimiokines pro-inflammatoires

➤ *TNF- α* :

Le famille TNF comprend deux membres TNF- α et TNF- β qui ont plusieurs fonctions : induction de la mort cellulaire, réponse inflammatoire, métabolisme osseux. TNF est également impliqué dans la pathogenèse de la parodontite. Plusieurs **polymorphismes génétiques** du promoteur de TNF- α contribuent à la susceptibilité à la parodontite (308G/A et 863C/A). Le niveau de TNF- α est augmenté dans les tissus, le fluide gingival et le sérum de patients atteints de parodontite chronique. Il est directement lié à l'importance de la destruction tissulaire (59,127). Le TNF pourrait être impliqué dans l'initiation de la parodontite car il **endommage la barrière muqueuse orale** en induisant l'apoptose des cellules épithéliales et des fibroblastes gingivaux. De plus la circulation de TNF dans le sang pourrait contribuer à l'**inflammation systémique** et ainsi lier la parodontite à d'autres pathologies dont le diabète et la polyarthrite rhumatoïde (127).

Globalement, TNF- α **exacerbe la résorption osseuse** en augmentant l'activité des ostéoclastes et en diminuant celle des ostéoblastes. Cette cytokine stimule l'expression de facteurs ostéoclastogéniques (IL-1 β , RANKL, MMP, COX-2, PGE₂) par d'autres cellules (monocytes, fibroblastes...) (47,59). TNF induit l'expression de RANK chez les précurseurs ostéoclastiques et de RANKL chez les ostéoblastes, les cellules épithéliales gingivales et les LT (127). TNF- α peut aussi directement induire la résorption osseuse en stimulant la formation d'ostéoclastes multinucléés TRAP+ via la signalisation par NF- κ B en présence de M-CSF et en l'absence de RANKL (97). La diminution du niveau TNF- α atténue la réponse de l'hôte et la perte osseuse malgré une charge bactérienne plus élevée (59). L'administration d'anticorps anti-TNF- α diminue significativement la perte osseuse alvéolaire dans les modèles expérimentaux de parodontite. Enfin, les souris déficientes en récepteur p55 du TNF- α présentent une diminution significative des niveaux de MMP et de RANKL dans le parodonte (44,47).

➤ *IL-1 β* :

IL-1 β favorise fortement la destruction osseuse alvéolaire et est surexprimée dans les lésions parodontales. Plusieurs cellules peuvent sécréter cette cytokine : neutrophiles, monocytes, macrophages, LB. Plusieurs **polymorphismes génétiques** d'IL-1 sont liés à une susceptibilité à la parodontite (59,127). Elle induit **l'expansion et l'activation des Th1 et des Th2**. Elle induit **l'expression de RANKL** et stimule directement la différenciation des précurseurs ostéoclastiques (97). IL-1 β stimule aussi l'expression des **MMP-1, -8, -13** par les fibroblastes gingivaux (43).

➤ *IL-6* :

IL-6 est impliquée dans **l'initiation** et dans la **phase aiguë de la parodontite**. Cette cytokine est sécrétée par différents leucocytes (DC, macrophages, LT, LB) et par des cellules non-immunitaires (ostéoblastes,

fibroblastes, kératinocytes, cellules endothéliales) qui ont été stimulés par des PAMP (LPS) ou par d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-17, TNF- α). Elle agit comme **amplificateur de l'inflammation et de l'immunité adaptative** (participe au développement des plasmocytes, à la production d'immunoglobuline, à l'induction des Th17 et à l'inhibition des Treg) (127). IL-6 favorise la résorption osseuse en augmentant **l'expression de RANKL** par les ostéoblastes, et inhibe la formation osseuse en réduisant la différenciation des ostéoblastes. IL-6 peut aussi induire la différenciation des ostéoclastes en présence de M-CSF, indépendamment de RANKL (77,97).

➤ **IL-7 :**

IL-7 favorise la résorption osseuse en induisant la production de **RANKL** et de **TNF- α** par les LT. Elle favorise aussi l'ostéoclastogénèse directement en induisant l'activation de STAT5, indépendamment de RANKL. Elle peut aussi activer **l'expansion des Th17**, producteurs d'IL-17 (97).

➤ **IL-8 :**

IL-8 (ou CXCL8) **attire les neutrophiles** dans le parodonte. Elle est sécrétée par les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les fibroblastes gingivaux. La parodontite s'accompagne d'une augmentation considérable du niveau d'IL-8 dans la gencive et dans le fluide gingival, positivement corrélée à la sévérité de la maladie (59). Sous l'effet de RANKL, les ostéoclastes produisent IL-8 qui agit alors selon une boucle de rétroaction positive et **stimule l'ostéoclastogénèse**. Les ostéoblastes peuvent aussi sécréter IL-8, qui les rend non-prolifératifs et promoteurs d'ostéoclastes (81,97).

➤ **IL-17 :**

IL-17 une cytokine pro-inflammatoire typiquement sécrétée par les **Th17**, mais aussi par les neutrophiles, les mastocytes, les NK, les iNKT, les LT $\gamma\delta$ et les ILC3 (85,127). Les **LT CD4+** sont la source majeure d'IL-17 dans la parodontite et la proportion de LT sécrétant IL-17 (1 à 2%) est significativement plus élevée que dans le parodonte sain. Quelques **LT CD8+**, **LT $\gamma\delta$** et **mastocytes** produisent également un peu d'IL-17 dans les lésions parodontales (49,108). Il existe très peu d'informations sur la présence d'IL-17 dans la parodontite agressive malgré qu'elle puisse être cruciale en raison de sa capacité de recrutement des neutrophiles (48).

Malgré son rôle protecteur au niveau de la barrière parodontale, IL-17 est impliquée dans la pathogénèse de la parodontite (51,127). Plusieurs études montrent l'augmentation d'IL-17 dans les lésions parodontales et dans le GCF de patients atteints de parodontite chronique, positivement corrélée à la sévérité de la parodontite (48,49,59,84,127). IL-17 agit comme un **amplificateur de l'inflammation et de l'immunité innée**. Elle stimule l'expression de cytokines/chimiokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, PGE₂, G-CSF, MCP-1) par les autres cellules du parodonte (cellules épithéliales, fibroblastes, monocytes, macrophages, DC) (43,84,85,97). Elle augmente la réactivité des TLR des cellules épithéliales

et favorise l'extravasation des neutrophiles en diminuant l'expression de Del-1 (46,60). IL-17 **exacerbe la destruction osseuse alvéolaire** en favorisant l'activité des ostéoclastes (128). Elle augmente l'expression de RANK chez les précurseurs ostéoclastiques et de RANKL chez les cellules mésenchymateuses, les ostéoblastes, les fibroblastes, les LT et les LB (60,85). IL-17 peut induire la **différenciation des monocytes en ostéoclastes** sous l'effet de TNF- α , indépendamment de RANKL (95,97). IL-17 pourrait cependant protéger contre la résorption osseuse en induisant l'expression de GM-CSF chez les cellules de la lignée ostéoblastique. Les souris déficientes en récepteurs d'IL-17, infectées par *Pg* présentent une augmentation de la destruction osseuse alvéolaire, suggérant qu'IL-17 peut en effet inhiber la résorption de l'os (59,97,129).

➤ **IL-23 :**

IL-23 est produite par les macrophages et les DC. Elle favorise la résorption osseuse en induisant l'expression de **RANK** chez les précurseurs ostéoclastiques et de **RANKL** chez les ostéoblastes. IL-23 **stimule l'expansion des Th17** (77,97). Les lésions parodontales sévères abritent des macrophages produisant IL-23p19, ce qui amplifierait la réponse Th17 dans la parodontite chronique. La quantité d'IL-23 du fluide gingival est corrélée à la perte d'attache dans la parodontite chronique (112,127,130,131).

➤ **Chimiokines :**

Certaines chimiokines peuvent favoriser la résorption osseuse en attirant et en activant les ostéoclastes : CXCL2, CXCL8, CXCL10, CXCL20, CCL2 (MCP-1), CCL4, CCL5, CCL7. Plusieurs autres maladies osseuses inflammatoires présentent de niveaux augmentés de chimiokines (97).

- ✓ **CCL2 (MCP-1)** est synthétisée par les cellules endothéliales et les phagocytes mononucléaires dans la parodontite chronique. Elle attire particulièrement les **monocytes**, mais aussi les **macrophages**, les **neutrophiles** et les **Th2**. Son niveau augmente dans le fluide gingival en corrélation avec la sévérité de la parodontite, et varie de la même façon qu'IL-10 (59,70) ;
- ✓ **CCL3 (MIP-1 α)** attire les **neutrophiles**, les **monocytes**, les **LT**. Elle stimule la différenciation et l'activité des ostéoclastes (47,70). C'est l'une des chimiokines les plus abondamment exprimées dans les lésions parodontales. Elle est exprimée dans le conjonctif sous-jacent à l'épithélium de poche. Le nombre de cellules MIP-1 α + est corrélé avec la sévérité de la parodontite (59) ;
- ✓ **CCL5 (RANTES)** attire les **ostéoclastes**. RANTES est présente dans le tissu parodontal et le fluide gingival en cas de parodontite, et son niveau augmente dans les sites actifs (59) ;
- ✓ **CXCL10 (IP-10)** stimule l'expression de **RANKL** et de **TNF- α** par les LT CD4+ activés. RANKL peut en retour induire l'expression de CXCL10 chez les précurseurs ostéoclastiques. IFN- γ augmente la sécrétion de CXCL10 par les macrophages (97) ;
- ✓ **CXCL12** stimule l'activité des ostéoclastes et a été identifiée dans les lésions parodontales (59).

3.5.2. Cytokines anti-inflammatoires

➤ *Interféron gamma :*

IFN- γ est un interféron de type II sécrété par plusieurs cellules immunitaires : les LT (Th1, Tc, NKT), les NK, les LB, les DC et les monocytes/macrophages. IFN- γ est considéré comme la cytokine signature des Th1 et de la réponse adaptative, mais il est également important dans l'immunité innée et la régulation de l'inflammation. Cette cytokine joue un rôle actif dans le contrôle de l'infection parodontale : elle peut augmenter l'expression des molécules du CMH I et II, activer les phagocytes, favoriser la maturation des LB et stimuler la sécrétion d'immunoglobulines (44,77). Elle est présente en **grande quantité dans les lésions parodontales**. Elle est associée aux lésions progressives et aux formes sévères de parodontite. Les LT expriment davantage IFN- γ dans la parodontite que dans le parodonte sain (44–46,59). Toutefois, **le rôle d'IFN- γ dans la destruction osseuse est controversé**. IFN- γ peut avoir des effets opposés qui sont étroitement liés au niveau des autres cytokines du microenvironnement local, et les effets décrits *in vivo* sont opposés aux effets décrits *in vitro*. D'un côté les études *in vitro* montrent qu'**IFN- γ peut inhiber la résorption osseuse** en empêchant la formation d'ostéoclastes (par blocage de M-CSF, dégradation de TRAF6 et induction l'apoptose des ostéoclastes) et en favorisant la formation d'ostéoblastes (par l'augmentation de leurs gènes de différenciation Runx2, Osterix, ALP, ostéocalcine). D'un autre côté, les études *in vivo* montrent qu'**IFN- γ peut favoriser la destruction osseuse** en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires ostéoclastogéniques (TNF- α , IL-1 β , IP-10) et en stimulant la formation d'ostéoclastes. Ainsi, dans certaines conditions (infection, inflammation, déficience en œstrogènes), IFN- γ favorise indirectement l'ostéoclastogénèse et la destruction osseuse alvéolaire (77,97).

➤ *IL-2 :*

IL-2 agit comme un **inhibiteur du développement de la parodontite**. Cette cytokine stimule la prolifération des LT et des NK, favorise la différenciation des LB et des LT (excepté les Th17 et Tfh) et stimule fortement la **polarisation des Treg**. L'expression d'IL-2 est comparable dans la parodontite et chez les patients contrôles (127).

➤ *IL-4 :*

IL-4 est principalement sécrétée par les Th2 et par les LB. Elle stimule la différenciation des Th2 et des LB mais inhibe celle des Th1. IL-4 a des propriétés suppressives et anti-inflammatoires qui limitent la résorption osseuse et lui confèrent son caractère protecteur dans la parodontite (45,46). Son niveau diminue dans la parodontite chronique et augmente après traitement parodontal (127,132). IL-4 **inhibe directement l'ostéoclastogénèse** médiée par RANKL et TNF- α (voies NF- κ B et MAPK). Elle peut également limiter la résorption osseuse en **inhibant la production de médiateurs pro-inflammatoires et ostéoclastogéniques** (MMP, RANKL, TNF- α , IL-1, IL-6). Elle empêche par exemple les ostéoblastes de

synthétiser des prostaglandines sous l'effet d'IL-1 α (97). A l'inverse elle peut stimuler l'expression des **TIMP, de l'ostéoprotégérine et d'IL-10** (46).

➤ **IL-10 :**

IL-10 est une cytokine sécrétée par les Th2 et par les Treg. Elle **diminue l'expression de RANKL, de M-CSF et des cytokines pro-inflammatoires** (TNF- α , IL-1, IL-6). A l'inverse elle augmente l'expression d'**ostéoprotégérine**. Elle inhibe les macrophages, les CPA, les Th2 et les Th17, mais elle active les Treg (97,127).

➤ **IL-12 :**

IL-12 est produite par les monocytes, les macrophages et cellules dendritiques. Elle inhibe la résorption osseuse en induisant l'**apoptose des ostéoclastes** (Amarasekara, 2018). Elle promeut fortement la production d'IFN- γ par les LT et les NK. Elle entraîne la polarisation des Th1. La concentration d'IL-12 est similaire dans le GCF des patients sains et atteints de parodontite chronique, et elle augmente après traitement parodontal non chirurgical. Ensemble, IL-12 et IFN- γ favorisent l'élimination locale des bactéries et l'inhibition de l'activité des ostéoclastes. Ainsi elles ont surtout des effets protecteurs dans la pathogenèse de la parodontite (127).

➤ **TGF- β :**

TGF- β entraîne la polarisation des **Treg**. Ces derniers peuvent eux-mêmes sécréter TGF- β qui agit alors selon une boucle de rétroaction positive. Cette cytokine est impliquée dans la **régulation immunitaire**. Elle diminue la transcription de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α) et des MMP et inhibe les Th2. Elle est tout de même chémoattractante pour les neutrophiles, les monocytes et les mastocytes (66,127).

3.6. Schéma de synthèse de l'immunopathogénèse des parodontites

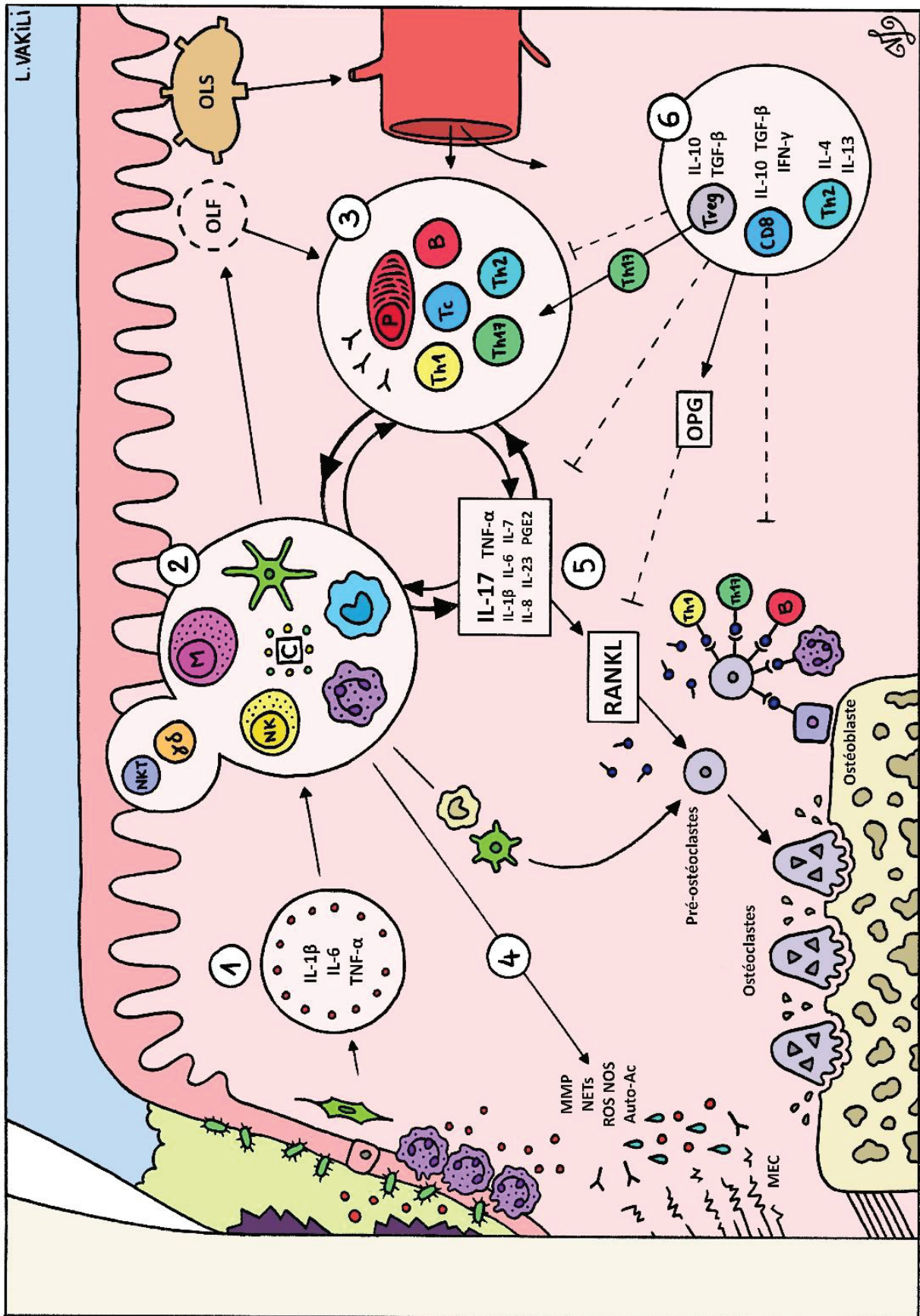


Figure 37 : Ostéoinmunologie des parodontites.

- ① L'accumulation d'un biofilm dysbiotique entraîne le développement de la **lésion établie**. Les **neutrophiles** et la **barrière épithéliale** libèrent des ROS, des peptides antimicrobiens et des enzymes protéolytiques dans la poche parodontale et dans le conjonctif sous-jacent, mais ils ne parviennent pas à stopper l'invasion par les pathobiontes. Les cellules résidentes (cellules épithéliales, fibroblastes, neutrophiles) produisent des **cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires** (TNF- α , IL-1 β , IL-6) qui attirent et activent d'autres cellules de l'immunité innée.
- ② Les **cellules de l'immunité innée** (neutrophiles, monocytes, macrophages, mastocytes, NK, cellules dendritiques, NKT, LT $\gamma\delta$) et le **complément** sont activés par les cytokines pro-inflammatoires et par les pathogènes envahissants. L'immunité innée répond immédiatement à l'agression et élimine les pathogènes qui envahissent les tissus parodontaux. Les cellules produisent à leur tour des cytokines et chimiokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23) qui amplifient l'inflammation et activent l'immunité adaptative.
- ③ L'attaque bactérienne n'est toujours pas circonscrite. **L'immunité adaptative** est alors activée localement, dans des follicules lymphoïdes oraux (OLF) situés au niveau de la papille interdentaire, ou bien dans les organes lymphoïdes secondaires. Les CPA (cellules dendritiques, macrophages) sont chargées d'activer les lymphocytes et de leur fournir les bonnes instructions. Les **lymphocytes T et les lymphocytes B** renforcent la défense du parodonte mais contribuent à la génération d'une boucle d'amplification de l'inflammation et de la migration leucocytaire.
- ④ **L'ensemble des leucocytes** produit directement ou induit la production de molécules qui **détruisent la matrice extracellulaire parodontale** (espèces réactives oxygénées, azotées, enzymes protéolytiques, auto-anticorps). Le ratio entre médiateurs protecteurs et destructeurs (notamment ratio MMP/TIMP) est déséquilibré en faveur de la destruction. Les neutrophiles, les macrophages, les lymphocytes T et les lymphocytes B sont particulièrement impliqués.
- ⑤ Les leucocytes génèrent une boucle d'amplification de l'inflammation. Ils **produisent directement RANKL** (LB, plasmocytes, Th17, Th1, neutrophiles) ou bien **produisent des cytokines qui augmentent l'expression de RANKL et diminuent l'expression d'ostéoprotégérine** (IL-17 notamment, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-23). Le ratio RANKL/OPG est déséquilibré, entraînant la **résorption de l'os alvéolaire par les ostéoclastes**. Certains leucocytes se différencient en ostéoclastes sous l'effet de l'environnement inflammatoire (cellules dendritiques immatures et monocytes).
- ⑥ Les cellules immunitaires qui sont censées réguler les autres leucocytes et réduire l'ostéoclastogenèse (CD4+ Treg, CD8+ Treg, Th2) à l'aide de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , IFN- γ) ne parviennent pas à contrecarrer l'inflammation et l'ostéoclastogenèse. De plus, les CD4+ Treg se convertissent en Th17 destructeurs sous l'influence de l'environnement inflammatoire. Ainsi, les cellules FoxP3+ auraient des fonctions régulatrices insuffisantes, autorisant la surexpression d'IL-17 et de RANKL (voir Figure 37).

4. RÔLE DES PATHOGÈNES PARODONTAUX DANS LA DESTRUCTION TISSULAIRE PARODONTALE

Les pathogènes parodontaux sont dotés de facteurs de virulence qui leur permettent de coloniser l'environnement, de se défendre contre l'hôte et de causer des dommages tissulaires. Ils peuvent participer à la destruction du parodonte selon plusieurs mécanismes :

- Destruction **directe** des tissus parodontaux par des substances d'origine bactérienne ;
- Destruction **indirecte** en activant l'inflammation et la réponse immunitaire de l'hôte ;
- Stratégies de **contournement** du système immunitaire.

4.1. Destruction tissulaire directe

Les bactéries peuvent directement causer la destruction parodontale en sécrétant des **enzymes protéolytiques** (protéinases, endotoxines, hémolysines) capables d'éliminer les cellules immunitaires et de dégrader les tissus parodontaux. Elles s'assurent ainsi une source nutritionnelle indispensable à leur survie. Par exemple, *Pg*, sécrète des gingipaïnes, des protéases capables de dégrader les protéines des tissus parodontaux (47,59). *Pg* peut également induire l'apoptose des kératinocytes en modifiant leur expression génique, entraînant ainsi une perte de la fonction barrière (128). Malgré tout, le rôle direct joué par les produits bactériens sur la destruction de la gencive et de l'os est relativement faible (93).

4.2. Destruction tissulaire indirecte

Les bactéries peuvent **suractiver la réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte** et par conséquent tous les mécanismes destructeurs propres à l'hôte. Les gingipaïnes de *Pg* dégradent les molécules du complément et les immunoglobulines, générant ainsi des anaphylatoxines pro-inflammatoires. Les PAMP (LPS) induisent la production de MMP et de cytokines pro-inflammatoires par les cellules résidentes, exacerbant ainsi l'inflammation parodontale (51). *Pg* peut attirer des macrophages pro-inflammatoires qui libèrent alors des médiateurs destructeurs (IL-23) responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire et de la résorption osseuse alvéolaire (60). *Pg* peut également influencer le développement des LT. Elle favorise une inflammation médiée par les Th17, mais inhibe les Th1, qui sont normalement responsables de son élimination (16). Par ailleurs, les pathogènes parodontaux **favorisent la résorption osseuse en induisant l'expression de RANKL** chez les Th1, les Th17 et les LB (60). *Pg*, *Pi* et *Aa* augmentent l'expression de RANKL chez les cellules parodontales (104). Certains virus (herpès simplex, Epstein-Barr, cytomegalovirus) peuvent aussi modifier la réponse de l'hôte (modification de la signalisation intracellulaire) et ainsi contribuer à la destruction. La **co-infection virale et bactérienne** amplifie la libération de cytokines pro-inflammatoires (13,69,133).

4.3. Stratégies de contournement

Les pathogènes parodontaux peuvent contourner les mécanismes de défense et manipuler les cellules de l'hôte afin d'**échapper au système immunitaire** et d'assurer leur survie tout en **potentialisant les fonctions destructrices** des leucocytes. Le système immunitaire est ainsi rendu inefficace, mais il continue de produire des médiateurs destructeurs. Les bactéries peuvent **échapper à l'opsonisation et à l'élimination par le système immunitaire**. Le LPS de *Pg* réduit la production d'iNOS (*inductible nitric oxide synthase*) et donc la destruction bactérienne qui en dépend. Certaines cystéines protéases peuvent dégrader les Ig et inhiber le complément. Les protéases produites par *Pg*, *Pi* et *Capnocytophaga* peuvent détruire les IgG et les IgA (12). Les bactéries peuvent également **résister à la phagocytose**. Les pathogènes parodontaux, notamment *Aa* et le complexe rouge, résistent mieux à la phagocytose que d'autres bactéries. Leurs facteurs de virulence interfèrent avec la réponse protectrice des phagocytes (45). Par exemple la capsule extracellulaire, les fimbriae et le LPS de *Pg* lui permettent de se soustraire à la phagocytose (46). Son fimbriae se lie aux DC matures et bloque leur activation (91). *Pg* peut également échapper aux macrophages en manipulant la signalisation par le TLR-2 tout en stimulant l'inflammation qui lui est nutritionnellement favorable (63). *Pg* est particulièrement douée pour **manipuler les neutrophiles**. Cette stratégie de subversion lui permet d'échapper à la phagocytose tout en perpétuant l'inflammation parodontale (voir Figure 38). La bactérie modifie la signalisation intracellulaire des neutrophiles par l'induction d'un dialogue entre le TLR-2 et C5aR. Les gingipaines de *Pg* (HRgpA et RgpB) génèrent de fortes concentrations locales de C5a et activent à la fois les récepteurs C5aR et TLR-2. Ceci neutralise la fonction antimicrobienne (dégradation protéosomale de MyD88), inhibe la phagocytose (activation de PI3K qui inhibe RhoA et la polymérisation de l'actine) mais stimule la réponse inflammatoire du neutrophile (activation de PI3K) (51).

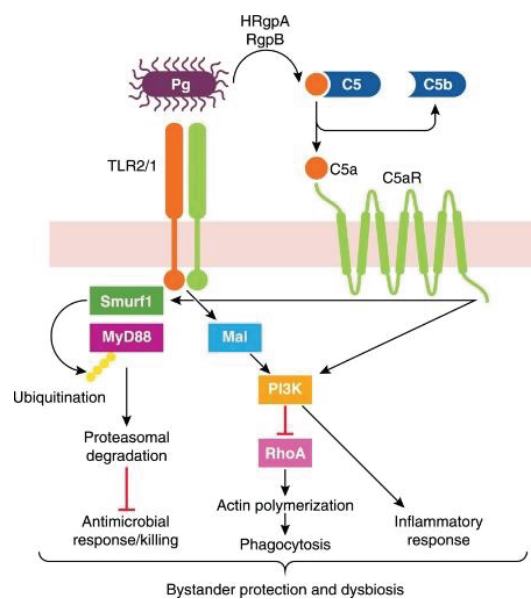


Figure 38 : Mécanisme de subversion des neutrophiles par *Porphyromonas gingivalis* (16).

5. CAS DE LA PARODONTITE AGRESSIVE

La parodontite agressive touche une plus petite proportion d'individus que la parodontite chronique, mais la rapidité de la destruction osseuse alvéolaire et le risque élevé de perte de dent à un âge relativement jeune justifie l'intérêt majeur de son étude. Tout comme la forme chronique, l'étiologie principale de la parodontite agressive est **bactérienne**. Cependant, elle se distingue de la parodontite chronique par l'absence d'une inflammation macroscopiquement visible et par un degré de destruction tissulaire généralement disproportionné comparativement aux dépôts de plaque, notamment dans les formes localisées de parodontite agressive (134,135).

Plusieurs paramètres cliniques divergent et soutiennent que la parodontite chronique et la parodontite agressive sont deux maladies différentes :

- L'**âge** d'apparition ou de détection de la pathologie ;
- Le taux de **progression** ;
- Le **schéma** de destruction ;
- Les signes cliniques d'**inflammation** ;
- La quantité de **plaque** et de tartre.

Aussi, plusieurs facteurs de risque ont été suggérés au cours des dernières décennies pour expliquer la pathogenèse de la parodontite agressive, notamment :

- Le rôle de l'**état de santé général** de l'individu ;
- Le caractère **héréditaire** et l'agrégation familiale ;
- L'infection par un **pathogène** spécifique ;
- La **réponse immunitaire** déficiente.

La parodontite agressive regroupe probablement plusieurs entités qui ne peuvent pas être distinguées de façon clinique, mais dont les étiologies sont différentes, et qui résulteraient d'interactions complexes entre la flore parodontale et le système immunitaire de l'hôte (135). L'étude de la parodontite agressive est rendue difficile du fait du manque de consistance des critères utilisés dans la littérature pour définir et diagnostiquer les cas des différentes formes de parodontite (136).

5.1. Microbiologie

Rescala et al. ne montrent pas de différence de profil microbiologique entre les patients atteints de parodontite agressive généralisée et les patients atteints de parodontite chronique généralisée (137). De nombreuses études montrent une association entre **Aa**, sa **souche leucotoxique JP2** et la parodontite agressive, notamment la **forme localisée**. Certaines souches d'**Aa** sont considérées comme des pathogènes opportunistes mais le clone JP2 a les propriétés d'un véritable pathogène exogène (138).

Cependant, *Aa* n'est pas systématiquement détecté dans les lésions de parodontite agressive. Il est également présent chez des individus sains et chez des individus souffrant de parodontite chronique. Ainsi, la présence d'*Aa* dans la plaque sous-gingivale ne constitue pas un critère diagnostique permettant de différencier la forme chronique et de la forme agressive (135,139).

Les virus sont impliqués dans la pathogenèse de la parodontite et la présence de cytomégalovirus, de virus Epstein-barr, et d'herpesvirus a été montrée dans le biofilm sous-gingival de parodontites chroniques et agressives. Une hypothèse suggère le rôle d'une **hypoplasie cémentaire** ou d'une infection au **cytomégalovirus** au cours de la formation radiculaire dans l'étiologie de la parodontite agressive localisée. Un tel évènement serait responsable d'une malformation du système d'attache. Le rôle des virus dans la parodontite agressive reste tout de même controversé (135,139,140).

5.2. Réponse de l'hôte

La réponse de l'hôte face à l'accumulation de plaque dentaire peut présenter des **variations interindividuelles** qui mènent à différents degrés d'inflammation gingivale. Il semblerait que les individus atteints de parodontite agressive souffrent d'une **réponse suractivée**, et seraient particulièrement sensible à certains pathogènes. Des études montrent que la réaction inflammatoire locale et systémique associée à la parodontite agressive est excessive, en lien avec **MIP-1 α** et en réponse aux endotoxines bactériennes (135).

En 1999, la réunion de l'AAP a mis en avant une certaine susceptibilité à la parodontite agressive liée à des **altérations fonctionnelles des neutrophiles** ou encore à un **phénotype hyperactif de macrophage** menant à la production de niveaux élevés de PGE₂ et d'IL-1 β (134). De subtiles différences immunologiques peuvent exister entre la parodontite agressive et la parodontite chronique, notamment au niveau des **TLR** et des **β -défensines** (70). Cependant, la comparaison immunohistochimique des lésions parodontales agressives et chroniques montre des profils immunologiques similaires. L'infiltrat inflammatoire et les processus impliqués semblent être les mêmes (141). Il est donc peu probable qu'il existe d'importantes différences immunologiques entre les deux formes de parodontite. Dans les deux cas, la réponse inflammatoire et l'immunité de l'hôte dirigent la destruction tissulaire (44,70,139).

Une implication particulière des **neutrophiles** a été suggérée dans la pathogenèse de la parodontite agressive. L'étude de la proportion de neutrophiles apporte des résultats contradictoires et peu concluants : l'augmentation du nombre de neutrophiles dans la parodontite agressive comparé à la parodontite chronique n'est pas systématique. En revanche, plusieurs études montrent des différences au niveau du fonctionnement des neutrophiles (phénotype hypo- ou hyperactif). Des **diminutions de la chimiotaxie ou de la phagocytose** des neutrophiles périphériques ont été observées chez des patients

atteints de parodontite « juvénile ». Cependant, d'autres études sur des cas de parodontite agressive n'ont pas détecté ces mêmes défauts de chimiotaxie ou de phagocytose. De plus, des défauts similaires ont également été observés dans la parodontite chronique. Une chimiotaxie altérée pourrait augmenter le temps de transit du neutrophile jusqu'au sulcus gingival, et ce phénomène pourrait être plus prononcé dans la parodontite agressive que dans la parodontite chronique. De même, une réduction de la capacité de phagocytose des neutrophiles serait plus fréquente dans la parodontite agressive que dans la parodontite chronique (139).

Le concept d'un **neutrophile hyperactif** qui libère des quantités anormales de ROS a également émergé. Cependant, aucune conclusion ne peut être émise, car ce phénotype a également été observé dans la parodontite chronique et car aucune étude n'a comparé l'hyperactivité des neutrophiles entre les deux formes de parodontite (139). L'étude des **voies de signalisation intracellulaires** des neutrophiles offre de nouvelles pistes de recherche. Des altérations de la signalisation intracellulaire pourraient expliquer l'hypo- ou hyperactivité des neutrophiles (homéostasie calcique, activité de la protéine kinase, du diacylglycérol et de la diacylglycérol kinase) (50).

5.3. Génétique

Le facteur de risque génétique est considéré comme étant plus important chez les **patients jeunes** atteints de parodontite agressive comparé aux patients plus âgés atteints de parodontite chronique. L'agrégation familiale est un critère de diagnostic de la parodontite agressive dans la classification des maladies parodontales de 1999. Plusieurs études montrent le rôle de l'hérédité en tant que facteur de risque de développer une parodontite agressive. Cependant l'influence familiale est aussi impliquée dans le cas de la parodontite chronique (139,142).

Certains variants génétiques peuvent **altérer la réponse immunitaire** et favoriser le développement de la dysbiose. Des **génotypes hyper-inflammatoires** responsables d'une surproduction d'IL-1 ou d'IL-6 pourraient prédisposer à un environnement parodontal très inflammatoire favorisant la croissance de pathogènes parodontaux comme *Aa*. Certains **polymorphismes mono-nucléotidiques** sont associés à une susceptibilité à la parodontite agressive (gènes codant pour IL-10, COX-2, etc.) (135,139,143). De plus, certains variants génétiques d'IL-4 et/ou d'IL-13 pourraient être responsables d'une sensibilité accrue à la parodontite agressive par l'induction d'une réponse destructrice dominée par les Th2 et les LB (69).

CONCLUSION

Le parodonte est une barrière muqueuse au niveau de laquelle le système immunitaire est continuellement sollicité. Chez les individus susceptibles, les bactéries initient l'inflammation mais la réponse immuno-inflammatoire excessive est directement responsable de la destruction des tissus parodontaux. Les leucocytes qui s'accumulent dans le tissu conjonctif et dans l'épithélium de poche perturbent le remodelage physiologique de l'os alvéolaire adjacent.

Les neutrophiles, les monocytes, les macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques, les cellules NK, les lymphocytes T, les lymphocytes B et les plasmocytes produisent une multitude de substances pro-inflammatoires qui déséquilibrent le ratio RANKL/OPG et activent les ostéoclastes. Les lymphocytes T et les neutrophiles sont clairement impliqués dans la pathogenèse de la parodontite. Les neutrophiles et les Th17 sont étroitement liés et jouent tous les deux un rôle crucial dans la destruction de l'os alvéolaire. Les macrophages et les plasmocytes sont très nombreux dans l'infiltrat associé à la parodontite et ils favorisent également fortement la résorption osseuse. Les cellules dendritiques jouent aussi un rôle crucial du fait qu'elles soient responsables de l'activation et de la polarisation des LT. L'incapacité des macrophages résolutifs et des Treg à contrecarrer l'inflammation excessive contribue à l'inflammation chronique et à la résorption osseuse.

Les mécanismes de régulation immunitaires sous-jacents à la parodontite sont complexes. De nombreux types de leucocytes et de cytokines ont été nouvellement identifiés et leur rôle dans le parodonte sain et inflammatoire reste à déterminer précisément. Une balance optimale entre les différents types de cellules immunitaires, notamment les différents lymphocytes T polarisés, semble cruciale pour protéger de la destruction parodontale. Une recherche approfondie sur les mécanismes immunitaires impliqués dans la parodontite permettrait d'élaborer de nouvelles thérapeutiques axées sur la modulation de la réponse de l'hôte (blocage des cytokines pathogéniques par des anticorps mono- ou polyclonaux, introduction de cytokines anti-inflammatoires ou de médiateurs lipidiques pro-résolution). Elles permettraient de réduire le fardeau de cette pathologie et l'influence qu'elle exerce sur les pathologies systémiques associées.

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Classification des conditions saines et pathologiques des tissus parodontaux et péri-implantaires (39).	12
Tableau 2 : Classification des parodontites en fonction du stade (PPS : profondeur de poche au sondage ; PO : perte osseuse) (42).....	14
Tableau 3 : Classification des parodontites en fonction du grade, qui reflète les caractéristiques biologiques et le taux de progression de la maladie (42).	15
Tableau 4 : Différents types de monocytes.....	26
Tableau 5 : Différents types de macrophages.....	27
Tableau 6 : Différents types de cellules dendritiques.	35
Tableau 7 : Différents types de lymphocytes T CD4+.....	43
Tableau 8 : Passage de la gingivite à la parodontite.	52
(Figures réalisées par mes soins)	
Tableau 9 : Rôle des différentes cellules osseuses.....	53
Tableau 10 : Différentes phases du remodelage osseux.....	55
Tableau 11 : Molécules régulatrices de la résorption osseuse.	56
Figure 1 : Anatomie de la gencive (3).....	2
Figure 2 : Prévalence de la parodontite sévère (en %) en 2010 dans les différentes régions du monde (7).	3
Figure 3 : Dysbiose parodontale (17).	5
Figure 4 : Complexes bactériens du biofilm sous-gingival (29).	7
Figure 5 : Détection d'un pathogène parodontal par le récepteur TLR d'une cellule épithéliale.....	18
(Réalisée par mes soins)	
Figure 6 : Diapédèse du neutrophile et son inhibition par Del-1 et PTX-3 (51,53).	21
Figure 7 : Régulation du recrutement des neutrophiles dans le parodonte (neurostat) (51).	22
Figure 8 : Systèmes antimicrobiens des neutrophiles.....	24
(Réalisée par mes soins)	
Figure 9 : Rôle des neutrophiles dans la régulation de l'immunité (53).	25
Figure 10 : Rôle des monocytes dans la défense du parodonte.	25
(Réalisée par mes soins)	
Figure 11 : Rôle des macrophages dans l'inflammation et l'immunité innée (phagocytose, présentation antigénique, sécrétion de facteurs antimicrobiens et de cytokines pro-inflammatoires), puis dans la résolution de l'inflammation (sécrétion de cytokines résolutives et phagocytose des neutrophiles apoptotiques).	28
(Réalisée par mes soins)	
Figure 12 : Rôle des mastocytes dans l'immunité du parodonte.....	30
(Réalisée par mes soins)	
Figure 13 : Rôle des cellules NK dans l'immunité du parodonte : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou non, défense contre les pathogènes intracellulaires, immunorégulation.	32
(Réalisée par mes soins)	
Figure 14 : Rôle des cellules dendritiques dans l'immunité du parodonte.....	33
(Réalisée par mes soins)	
Figure 15 : Cascade du complément.	37
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/98/Complement_pathway.svg/langfr-800px-Complement_pathway.svg.png	
Figure 16 : Cellules présentatrices d'antigènes.....	38
(Réalisée par mes soins)	

Figure 17 : Rôle des différents types de lymphocytes T dans la défense du parodonte : lymphocytes T CD4+ (Th1, Th2, Th17, Treg), lymphocytes T CD8+, lymphocytes T Natural Killers, lymphocytes T $\gamma\delta$	39
(Réalisée par mes soins)	
Figure 18 : Diversité des cellules T auxiliaires (Th). STAT, Signal transducer and activator of transcription; ROR γ , RAR-related orphan receptor gamma; Foxp3, Forkhead box P3; BCL6, B-cell lymphoma 6 (87). ...	44
(Réalisée par mes soins)	
Figure 19 : Rôle des lymphocytes B dans la défense du parodonte (Bm : LB mémoire ; Beff : LB effecteur).	49
(Réalisée par mes soins)	
Figure 20 : Modèle contemporain de la pathogenèse de la parodontite (13).....	51
Figure 21 : Différenciation et activation ostéoclastique (ostéoclastogenèse) (97).	54
Figure 22 : Cycle de remodelage osseux.	55
(Réalisée par mes soins)	
Figure 23 : Sections histologiques d'un parodonte sain (Health) et d'un parodonte atteint de parodontite (Perio) ; quantification du pourcentage de cellules inflammatoires dans chaque tissu (49).	57
Figure 24 : Balance des facteurs de protection et de destruction de la MEC parodontale.	58
(Réalisée par mes soins)	
Figure 25 : Balance des facteurs ostéoformateurs et ostéorésorbants de l'os alvéolaire.	59
(Réalisée par mes soins)	
Figure 26 : Augmentation du ratio RANKL/OPG associée à la destruction de l'os alvéolaire (46).....	59
Figure 27 : Rôle des neutrophiles dans la destruction parodontale.	61
(Réalisée par mes soins)	
Figure 28 : Boucle d'amplification du recrutement des neutrophiles et des Th17 dans le parodonte (51).	62
Figure 29 : Rôle des monocytes et des macrophages dans la destruction parodontale.	65
(Réalisée par mes soins)	
Figure 30 : Rôle potentiel des mastocytes dans la destruction parodontale.....	66
(Réalisée par mes soins)	
Figure 31 : Rôle potentiel des NK dans la destruction tissulaire parodontale.	67
(Réalisée par mes soins)	
Figure 32 : Rôle des cellules dendritiques dans la destruction parodontale.	69
(Réalisée par mes soins)	
Figure 33 : Rôle du complément et des TLR dans la parodontite (82).....	70
Figure 34 : Rôle des différents types de lymphocytes dans l'inflammation chronique et la destruction tissulaire parodontale (Ac : anticorps ; OBL : ostéoblaste ; pré-OCL : précurseur ostéoclastique).	72
(Réalisée par mes soins)	
Figure 35 : Le réseau des cytokines impliquées dans la pathogenèse de la parodontite (traits pleins : effets des cytokines/cellules sur les cellules ; traits en pointillés : sécrétion de cytokines) (127).	80
Figure 36 : Rôle des cytokines dans la pathogenèse de la parodontite.	81
(Réalisée par mes soins)	
Figure 37 : Ostéoimmunologie des parodontites.....	87
(Réalisée par mes soins)	
Figure 38 : Mécanisme de subversion des neutrophiles par Porphyromonas gingivalis (16).....	90

BIBLIOGRAPHIE

1. Albandar JM. Epidemiology and Risk Factors of Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am.* juill 2005;49(3):517-32.
2. Inserm. Maladies parodontales : Thérapeutiques et prévention. [Internet]. Paris: Les éditions Inserm; 1999. 297 p. (Maladies parodontales : Thérapeutiques et prévention; vol. XI). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/194>
3. Vigouroux F. Guide pratique de chirurgie parodontale. ELSEVIER-MASSON. 2011.
4. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* mai 1986;13(5):418-25.
5. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci.* 2017;1(2):9.
6. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Arj-Ong Vallibhakara S, Attia J, Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Dent J.* déc 2017;67(6):332-43.
7. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Laverty D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* mars 2017;44 Suppl 18:S94-105.
8. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* nov 2014;93(11):1045-53.
9. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primer.* 22 juin 2017;3:17038.
10. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends Immunol.* 2018;39(4):276-87.
11. Lourenço TGB, Heller D, Silva-Boghossian CM, Cotton SL, Paster BJ, Colombo APV. Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *J Clin Periodontol.* nov 2014;41(11):1027-36.
12. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett.* déc 2014;162(2):22-38.
13. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* oct 2015;69(1):7-17.
14. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* déc 2018;16(12):745-59.
15. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015:1-10.
16. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* janv 2014;35(1):3-11.
17. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* janv 2015;15(1):30-44.
18. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol.* déc 2012;27(6):409-19.
19. Whitmore SE, Lamont RJ. The pathogenic persona of community-associated oral streptococci. *Mol Microbiol.* juill 2011;81(2):305-14.
20. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* févr 1998;25(2):134-44.
21. Kumar PS, Leys EJ, Bryk JM, Martinez FJ, Moeschberger ML, Griffen AL. Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16S cloning and sequencing. *J Clin Microbiol.* oct 2006;44(10):3665-73.

22. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK, et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J.* juin 2012;6(6):1176-85.
23. Colombo APV, Bennet S, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, et al. Impact of periodontal therapy on the subgingival microbiota of severe periodontitis: comparison between good responders and individuals with refractory periodontitis using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol.* oct 2012;83(10):1279-87.
24. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe.* 17 nov 2011;10(5):497-506.
25. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* juill 2010;8(7):481-90.
26. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*: Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol 2000.* 16 août 2010;54(1):106-16.
27. Frederick JR, Sarkar J, McDowell JV, Marconi RT. Molecular Signaling Mechanisms of the Periopathogen, *Treponema denticola*. *J Dent Res.* oct 2011;90(10):1155-63.
28. Schreiner H, Li Y, Cline J, Tsiagbe VK, Fine DH. A Comparison of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) Virulence Traits in a Rat Model for Periodontal Disease. Bereswill S, éditeur. *PLoS ONE.* 23 juill 2013;8(7):e69382.
29. Ackermann K -L., Reichenbach N, Lorenz H, Roessler R. Microbiological and genetical diagnostics for advanced risk profiles. 2010; Disponible sur: <http://epaper.taktd.de/article/microbiological-and-genetical-diagnostics-for-advanced-risk-profiles/review/y/m/14?pageNumber=3>
30. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* janv 2005;7(1):3-7.
31. Kinane DF, Chestnutt IG. Relationship of diabetes to periodontitis. *Curr Opin Periodontol.* 1997;4:29-34.
32. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions. *J Periodontol.* juin 2018;89:S237-48.
33. Griffiths GS, Wilton JMA, Curtis MA, Maiden MFJ, Gillett IR, Wilson DT, et al. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium*. *J Clin Periodontol.* août 1988;15(7):403-10.
34. Christersson LA, Grossi SG, Dunford RG, Machtei EE, Genco RJ. Dental Plaque and Calculus: Risk Indicators for Their Formation. *J Dent Res.* juill 1992;71(7):1425-30.
35. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary Stress Markers, Stress, and Periodontitis: A Pilot Study. *J Periodontol.* févr 2011;82(2):287-92.
36. Susin C, Haas AN, Albandar JM. Epidemiology and demographics of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* juin 2014;65(1):27-45.
37. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients.* 30 août 2016;8(9).
38. Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol.* déc 2002;29(s3):10-21.
39. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45:S1-8.
40. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45:S9-16.
41. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* juin 2018;89:S74-84.

42. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *J Periodontol*. juin 2018;89:S173-82.
43. Thivichon-Prince B, Keller J. Immunité du parodonte. *Médecine Buccale* [Internet]. 2012; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877-7864\(12\)53723-7](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877-7864(12)53723-7)
44. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease: Inflammatory and immune pathways in periodontal disease. *Periodontol 2000*. févr 2014;64(1):57-80.
45. Garlet GP. Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *J Dent Res*. déc 2010;89(12):1349-63.
46. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*. juin 2015;23(3):329-55.
47. Wilensky A, Chaushu S, Shapira L. The role of natural killer cells in periodontitis. *Periodontol 2000*. oct 2015;69(1):128-41.
48. Wankhede A, Dhadse P. Role of Interleukin-17 in immunopathology of chronic and aggressive periodontitis. *J Int Clin Dent Res Organ*. 2019;11(1):3.
49. Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol*. sept 2016;9(5):1163-72.
50. Ryder MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol 2000*. juin 2010;53:124-37.
51. Hajishengallis G, Chavakis T, Hajishengallis E, Lambris JD. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *J Leukoc Biol*. 1 oct 2015;98(4):539-48.
52. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in Periodontal Inflammation. In: Kinane DF, Mombelli A, éditeurs. *Frontiers of Oral Biology* [Internet]. Basel: KARGER; 2011 [cité 5 févr 2020]. p. 56-83. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/329672>
53. Hajishengallis G, Moutsopoulos NM, Hajishengallis E, Chavakis T. Immune and regulatory functions of neutrophils in inflammatory bone loss. *Semin Immunol*. 2016;28(2):146-58.
54. Kruger P, Saffarzadeh M, Weber ANR, Rieber N, Radsak M, von Bernuth H, et al. Neutrophils: Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury. *Dehio C, éditeur. PLOS Pathog*. 12 mars 2015;11(3):e1004651.
55. Jagannathan R, Lavu V, Rao SR. Comparison of the proportion of non-classic (CD14+CD16+) monocytes/macrophages in peripheral blood and gingiva of healthy individuals and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. juin 2014;85(6):852-8.
56. Narasimhan PB, Marcovecchio P, Hamers AAJ, Hedrick CC. Nonclassical Monocytes in Health and Disease. *Annu Rev Immunol*. 26 avr 2019;37:439-56.
57. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2035.
58. Sima C, Viniegra A, Glogauer M. Macrophage immunomodulation in chronic osteolytic diseases- the case of periodontitis. *J Leukoc Biol*. 2019;105(3):473-87.
59. Kayal RA. The role of osteoimmunology in periodontal disease. *BioMed Res Int*. 2013;2013:639368.
60. Ebersole JL, Dawson D, Emecen-Huja P, Nagarajan R, Howard K, Grady ME, et al. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontol 2000*. oct 2017;75(1):52-115.
61. Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, Ochando J, Biswas SK. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat Immunol*. janv 2016;17(1):34-40.
62. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:767-811.
63. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):116-51.
64. Trinchieri G. Cytokines acting on or secreted by macrophages during intracellular infection (IL-10, IL-12, IFN- γ). *Curr Opin Immunol*. févr 1997;9(1):17-23.

65. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 11 janv 2013;339(6116):166-72.
66. Steinsvoll S, Helgeland K, Schenck K. Mast cells--a role in periodontal diseases? *J Clin Periodontol*. juin 2004;31(6):413-9.
67. Malcolm J, Millington O, Millhouse E, Campbell L, Adrados Planell A, Butcher JP, et al. Mast Cells Contribute to Porphyromonas gingivalis-induced Bone Loss. *J Dent Res*. 2016;95(6):704-10.
68. Bulfone-Paus S, Bahri R. Mast Cells as Regulators of T Cell Responses. *Front Immunol*. 2015;6:394.
69. Gonzales JR. T- and B-cell subsets in periodontitis. *Periodontol 2000*. oct 2015;69(1):181-200.
70. Ford PJ, Gamonal J, Seymour GJ. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. juin 2010;53:111-23.
71. Jotwani R, Cutler CW. Multiple dendritic cell (DC) subpopulations in human gingiva and association of mature DCs with CD4+ T-cells in situ. *J Dent Res*. sept 2003;82(9):736-41.
72. Wilensky A, Segev H, Mizraji G, Shaul Y, Capucha T, Shacham M, et al. Dendritic cells and their role in periodontal disease. *Oral Dis*. mars 2014;20(2):119-26.
73. Meghil MM, Cutler CW. Oral Microbes and Mucosal Dendritic Cells, "Spark and Flame" of Local and Distant Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 28 févr 2020;21(5):1643.
74. Shankar SP, May Griffith, Forrester JV, Kuffova L. Dendritic cells and the extracellular matrix: A challenge for maintaining tolerance/homeostasis. *World J Immunol*. 2015;5(3):113.
75. Song L, Dong G, Guo L, Graves DT. The function of dendritic cells in modulating the host response. *Mol Oral Microbiol*. 2018;33(1):13-21.
76. Venkatesan G, Uppoor A, Naik DG. Redefining the role of dendritic cells in periodontics. *J Indian Soc Periodontol*. nov 2013;17(6):700-5.
77. Ponzetti M, Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Front Endocrinol*. 18 avr 2019;10:236.
78. Constant SL, Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:297-322.
79. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 19 mars 1998;392(6673):245-52.
80. El-Awady AR, Arce RM, Cutler CW. Dendritic cells: microbial clearance via autophagy and potential immunobiological consequences for periodontal disease. *Periodontol 2000*. oct 2015;69(1):160-80.
81. Mödinger Y, Löffler B, Huber-Lang M, Ignatius A. Complement involvement in bone homeostasis and bone disorders. *Semin Immunol*. 2018;37:53-65.
82. Hajishengallis G, Kajikawa T, Hajishengallis E, Maekawa T, Reis ES, Mastellos DC, et al. Complement-Dependent Mechanisms and Interventions in Periodontal Disease. *Front Immunol*. 2019;10:406.
83. Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *Int J Mol Sci*. 14 août 2019;20(16).
84. Dezerega A, Maggiolo S, Garrido M, Dutzan N. The TH17 vs. TREG Imbalance in the Pathogenesis of Periodontitis: New Approach for Dichotomy TH1 vs. TH2. *Rev Clínica Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. août 2008;1(2):70-2.
85. Cheng W-C, Hughes FJ, Taams LS. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *J Clin Periodontol*. juin 2014;41(6):541-9.
86. Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, Greenwell-Wild T, Zangerle-Murray T, Fife ME, et al. On-going Mechanical Damage from Mastication Drives Homeostatic Th17 Cell Responses at the Oral Barrier. *Immunity*. 17 2017;46(1):133-47.
87. Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis—Role of T Cells. *Front Immunol*. 5 avr 2018;9:657.
88. Cardoso EM, Arosa FA. CD8+ T Cells in Chronic Periodontitis: Roles and Rules. *Front Immunol* [Internet]. 21 févr 2017 [cité 5 mars 2020];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00145/full>
89. Dinesh RK, Skaggs BJ, La Cava A, Hahn BH, Singh RP. CD8+ Tregs in lupus, autoimmunity, and beyond. *Autoimmun Rev*. juin 2010;9(8):560-8.

90. Xu Z, Ho S, Chang C-C, Zhang Q-Y, Vasilescu E-R, Vlad G, et al. Molecular and Cellular Characterization of Human CD8 T Suppressor Cells. *Front Immunol* [Internet]. 30 nov 2016 [cité 7 mai 2020];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2016.00549/full>
91. Nowak M, Krämer B, Haupt M, Papapanou PN, Kebschull J, Hoffmann P, et al. Activation of invariant NK T cells in periodontitis lesions. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 mars 2013;190(5):2282-91.
92. Yamazaki K, Ohsawa Y, Yoshie H. Elevated proportion of natural killer T cells in periodontitis lesions: a common feature of chronic inflammatory diseases. *Am J Pathol*. avr 2001;158(4):1391-8.
93. Bouchard P, Brochery B, Feghali M, Jaumet V, Kerner S, Korngold S, et al. *Parodontologie & dentisterie implantaire*. Volume 1, Volume 1,. 2015.
94. Mahanonda R, Champaiboon C, Subbalekha K, Sa-Ard-Iam N, Rattanathammatada W, Thawanaphong S, et al. Human Memory B Cells in Healthy Gingiva, Gingivitis, and Periodontitis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 01 2016;197(3):715-25.
95. Han YK, Jin Y, Miao YB, Shi T, Lin XP. Improved RANKL production by memory B cells: A way for B cells promote alveolar bone destruction during periodontitis. *Int Immunopharmacol*. nov 2018;64:232-7.
96. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. mars 1976;34(3):235-49.
97. Amarasekara DS, Yun H, Kim S, Lee N, Kim H, Rho J. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune Netw*. 2018;18(1):e8.
98. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol*. févr 2007;170(2):427-35.
99. Dar HY, Azam Z, Anupam R, Mondal RK, Srivastava RK. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system. *Front Biosci Landmark Ed*. 1 janv 2018;23:464-92.
100. Ibáñez L, Rouleau M, Wakkach A, Blin-Wakkach C. Microbiote et os. *Rev Rhum*. janv 2019;86(1):46-51.
101. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol*. sept 2006;169(3):987-98.
102. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. mars 2012;39(3):239-48.
103. Barbato L. Periodontitis and bone metabolism. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2015 [cité 5 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=38ce1af97390d2cbfc6903c4fe92c330>
104. Teodorescu AC, Martu I, Teslaru S, Kappenberg-Nitescu DC, Goriuc A, Luchian I, et al. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. *J Immunol Res*. 28 avr 2019;2019:1-6.
105. Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, Tenenbaum HC, Glogauer M. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*. juin 2015;50(3):330-6.
106. Yang J, Zhu Y, Duan D, Wang P, Xin Y, Bai L, et al. Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis. *Arch Oral Biol*. déc 2018;96:234-42.
107. Huang S, Lu F, Chen Y, Huang B, Liu M. Mast cell degranulation in human periodontitis. *J Periodontol*. févr 2013;84(2):248-55.
108. Parachuru VPB, Coates DE, Milne TJ, Rich AM, Seymour GJ. FoxP3+ regulatory T cells, interleukin 17 and mast cells in chronic inflammatory periodontal disease. *J Periodontal Res*. août 2018;53(4):622-35.
109. Souto GR, Queiroz-Junior CM, de Abreu MHNG, Costa FO, Mesquita RA. Pro-inflammatory, Th1, Th2, Th17 cytokines and dendritic cells: a cross-sectional study in chronic periodontitis. *PloS One*. 2014;9(3):e91636.

110. da Motta RJG, Tirapelli C, Juns da Silva R, Villafuerte KRV, Almeida LY, Ribeiro-Silva A, et al. Immature, but Not Mature, Dendritic Cells Are More Often Present in Aggressive Periodontitis Than Chronic Periodontitis: An Immunohistochemical Study. *J Periodontol.* déc 2016;87(12):1499-507.
111. Baker PJ, Evans RT, Roopenian DC. Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* and induced alveolar bone loss in immunocompetent and severe combined immunodeficient mice. *Arch Oral Biol.* déc 1994;39(12):1035-40.
112. Campbell L, Millhouse E, Malcolm J, Culshaw S. T cells, teeth and tissue destruction - what do T cells do in periodontal disease? *Mol Oral Microbiol.* déc 2016;31(6):445-56.
113. Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infect Immun.* juin 1999;67(6):2804-9.
114. Teng Y-TA. Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 2--T-cell-mediated immunity in the periodontium. *J Dent Res.* mars 2006;85(3):209-19.
115. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol 2000.* 2007;43:14-40.
116. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res.* sept 2008;87(9):817-28.
117. Dutzan N, Gamonal J, Silva A, Sanz M, Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL) -17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* mai 2009;36(5):396-403.
118. Cardoso CR, Garlet GP, Moreira AP, Júnior WM, Rossi MA, Silva JS. Characterization of CD4⁺ CD25⁺ natural regulatory T cells in the inflammatory infiltrate of human chronic periodontitis. *J Leukoc Biol.* juill 2008;84(1):311-8.
119. Okui T, Aoki Y, Ito H, Honda T, Yamazaki K. The Presence of IL-17+/FOXP3+ Double-positive Cells in Periodontitis. *J Dent Res.* juin 2012;91(6):574-9.
120. Glowacki AJ, Yoshizawa S, Jhunjhunwala S, Vieira AE, Garlet GP, Sfeir C, et al. Prevention of inflammation-mediated bone loss in murine and canine periodontal disease via recruitment of regulatory lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 12 nov 2013;110(46):18525-30.
121. Parachuru VPB, Coates DE, Milne TJ, Hussaini HM, Rich AM, Seymour GJ. Forkhead box P3-positive regulatory T-cells and interleukin 17-positive T-helper 17 cells in chronic inflammatory periodontal disease. *J Periodontal Res.* déc 2014;49(6):817-26.
122. Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AG, et al. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* juin 1999;70(6):567-73.
123. Okui T, Aoki-Nonaka Y, Nakajima T, Yamazaki K. The Role of Distinct T Cell Subsets in Periodontitis—Studies from Humans and Rodent Models. *Curr Oral Health Rep.* juin 2014;1(2):114-23.
124. Díaz-Zúñiga J, Melgar-Rodríguez S, Rojas L, Alvarez C, Monasterio G, Carvajal P, et al. Increased levels of the T-helper 22-associated cytokine (interleukin-22) and transcription factor (aryl hydrocarbon receptor) in patients with periodontitis are associated with osteoclast resorptive activity and severity of the disease. *J Periodontal Res.* oct 2017;52(5):893-902.
125. Gemmell E, Seymour GJ. $\gamma\delta$ T Lymphocytes in Human Periodontal Disease Tissue. *J Periodontol.* sept 1995;66(9):780-5.
126. Donati M, Liljenberg B, Zitzmann NU, Berglundh T. B-1a cells and plasma cells in periodontitis lesions. *J Periodontal Res.* oct 2009;44(5):683-8.
127. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* sept 2019;11(3):30.
128. Song L, Tan J, Wang Z, Ding P, Tang Q, Xia M, et al. Interleukin-17A facilitates osteoclast differentiation and bone resorption via activation of autophagy in mouse bone marrow

- macrophages. *Mol Med Rep* [Internet]. 11 avr 2019 [cité 5 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2019.10155>
129. Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood*. 1 mai 2007;109(9):3794-802.
 130. Allam J-P, Duan Y, Heinemann F, Winter J, Götz W, Deschner J, et al. IL-23-producing CD68(+) macrophage-like cells predominate within an IL-17-polarized infiltrate in chronic periodontitis lesions. *J Clin Periodontol*. oct 2011;38(10):879-86.
 131. Himani GS, Prabhuji MLV, Karthikeyan BV. Gingival crevicular fluid and interleukin-23 concentration in systemically healthy subjects: their relationship in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*. avr 2014;49(2):237-45.
 132. Stadler AF, Angst PDM, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016;43(9):727-45.
 133. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):7-23.
 134. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. déc 1999;4(1):1-6.
 135. Nibali L. Aggressive Periodontitis: microbes and host response, who to blame? *Virulence*. 3 avr 2015;6(3):223-8.
 136. Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontol 2000*. juin 2010;53:7-11.
 137. Rescala B, Rosalem W, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, et al. Immunologic and Microbiologic Profiles of Chronic and Aggressive Periodontitis Subjects. *J Periodontol*. sept 2010;81(9):1308-16.
 138. Könönen E, Müller H-P. Microbiology of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. juin 2014;65(1):46-78.
 139. Van der Velden U. What exactly distinguishes aggressive from chronic periodontitis: is it mainly a difference in the degree of bacterial invasiveness? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):24-44.
 140. Slots J. Periodontal herpesviruses: prevalence, pathogenicity, systemic risk. *Periodontol 2000*. oct 2015;69(1):28-45.
 141. Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. juin 2010;53:45-54.
 142. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. juin 2010;53:138-53.
 143. Loos BG, Papantonopoulos G, Jepsen S, Laine ML. What is the Contribution of Genetics to Periodontal Risk? *Dent Clin North Am*. oct 2015;59(4):761-80.

ABRÉVIATIONS

<i>Aa</i> : <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	MIP-1 α : Macrophage inflammatory protein 1 alpha
Ac : Anticorps	MMP : Métalloprotéinase matricielle
Ag : Antigène	MPO : Myéloperoxydase
APRIL : A proliferation-inducing ligand	NET : Neutrophil extracellular traps
BAFF : B-cell activating factor	NFATc1 : Nuclear factor of activated T cells 1
bFGF : Basic fibroblast growth factor	NF- κ B : Nuclear factor-kappa B
BLyS : B lymphocyte stimulator	NGAL : Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
cDC : Cellule dendritique conventionnelle	NK : Natural Killer
CL : Cellule de Langherans	NKT : Natural Killer T
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité	NOD : Nucleotide-binding oligomerization domain
COX-2 : Cyclooxygénase 2	NOS : Espèces réactives azotées
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité	OLF : Follicule lymphoïde oral
CPA : Cellule présentatrice d'antigène	OLS : Organes lymphoïdes secondaires
CSH : Cellule souche hématopoïétique	OPG : Ostéoprotégérine
CSM : Cellule souche mésenchymateuse	PAMP : Pathogen-associated molecular pattern
DAMP : Danger-associated molecular pattern	pDC : Cellule dendritique plasmocytoïde
DC : Cellules dendritique	<i>Pg</i> : <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Del-1 : Developmental endothelial locus-1	<i>Pi</i> : <i>Prevotella intermedia</i>
DN : Double négatif	PGE ₂ : Prostaglandine E2
DP : Double positif	PRR : Pattern recognition receptor
fMLP : formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine	PSGL-1 : P-selectin glycoprotein ligand-1
<i>Fn</i> : <i>Fusobacterium nucleatum</i>	PTH : Parathormone
G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor	PTX-3 : Pentraxine-3
GCF : Gingival crevicular fluid	RANK : Receptor activator of nuclear factor kappa-B
HLA : Human leukocyte antigen	RANKL : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
HRgpA : High molecular mass arginine-specific gingipain A	RANTES : Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
hsp60 : Heat shock protein 60	Rc : Récepteur
ICAM-1 : Intercellular adhesion molecule-1	RgpB : Arginine-specific gingipain B
IFN : Interféron	ROS : Espèces réactives de l'oxygène
Ig : Immunoglobuline	SCF : Stem cell factor
IGF : Insulin-like growth factor	SOFAT : Secreted osteoclastogenic factor of activated T cells
IL : Interleukine	SPM : Specialized pro-resolving mediators
ILC : Innate lymphoid cell	TACE : TNF- α -converting enzyme
iNKT : Invariant Natural Killer T	Tc : Lymphocyte T cytotoxique
iNOS : Inductible nitric oxide synthase	TCR : T cell receptor
IP-10 : Interferon gamma-induced protein 10	<i>Td</i> : <i>Treponema denticola</i>
KIR : Killer-cell immunoglobulin-like receptor	Tfh : Lymphocyte T follicular helper
LAD-1 : Déficience d'adhésion leucocytaire	TGF : Transforming growth factor
LB : Lymphocyte B	<i>Tf</i> : <i>Tannerella forsythia</i>
LED : Lupus érythémateux disséminé	Th : Lymphocyte T helper
LFA-1 : Lymphocyte function-associated antigen 1	TIMP : Tissue inhibitor of metalloproteinase
LPS : Lipopolysaccharide	TLR : Toll-like receptor
LT : Lymphocyte T	TNF : Tumor necrosis factor
LTB4 : Leucotriène B4	TRAFs : TNFR-associated factors
M-CSF : Macrophage colony-stimulating factor	TRAP : Tartrate resistant acid phosphatase
MAC : <i>membrane attack complexe</i> (complexe d'attaque membranaire)	Treg : Lymphocyte T régulateur
Mac-1 : <i>Macrophage</i> -1 antigen	Wnt : Wingless and Int-1
MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein 1	
mDC : Cellule dendritique myéloïde	
MEC : Matrice extracellulaire	

Serment d'Hippocrate

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

*Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de
l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.*

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

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

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

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

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes
connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs
enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses,*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y
manque.*



Approbation – Improbation

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

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,

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

Professeur Laurence LUPI

Professeur Laurence LUPI

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

Ludmilla VAKILI

OSTÉOIMMUNOLOGIE DES PARODONTITES

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2020, n°42-57-20-22

Directeur de thèse : VOHA Christine

Mots-clés : parodonte, parodontite, ostéoimmunologie, os alvéolaire, RANKL, ostéoblaste, ostéoclaste, immunité innée, immunité adaptative, cytokine, neutrophile, monocyte, macrophage, mastocyte, natural killer, cellule dendritique, complément, lymphocyte T, lymphocyte B.

Résumé :

L'ostéoimmunologie étudie les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le dialogue entre le système immunitaire et le système squelettique. Le signe caractéristique de la parodontite est la destruction de l'os alvéolaire qui résulte d'un déséquilibre des cycles de remodelage osseux. Malgré leur rôle initialement protecteur, les cellules immunitaires qui s'accumulent dans la gencive au cours de la parodontite activent la résorption de l'os alvéolaire adjacent. De nombreux acteurs de l'immunité innée et de l'immunité adaptative libèrent des cytokines pro-inflammatoires qui influencent l'axe RANK-RANKL-OPG, principal régulateur de l'activité des ostéoclastes. L'immunité innée assure une défense immédiate contre les pathogènes de la flore parodontale, mais les neutrophiles, les macrophages, les mastocytes, le complément, les cellules NK et les cellules dendritiques activent les ostéoclastes. L'immunité adaptative assure une défense spécifique et efficace contre les pathogènes parodontaux, mais les plasmocytes et les différents lymphocytes T polarisés contribuent aussi grandement à l'activation des ostéoclastes. Les mécanismes de régulation immunitaires sous-jacents à la parodontite sont complexes et restent à déterminer précisément. Leurs connaissances permettraient d'élaborer de nouvelles thérapeutiques axées sur la modulation de la réponse de l'hôte.