



**HAL**  
open science

# L'intérêt de la mélatonine dans le traitement des maladies parodontales

Marine Hocquet

► **To cite this version:**

Marine Hocquet. L'intérêt de la mélatonine dans le traitement des maladies parodontales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03463729

**HAL Id: dumas-03463729**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463729v1>**

Submitted on 2 Dec 2021

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

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



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

**FACULTÉ DE SANTÉ**

**UFR D'ODONTOLOGIE**  
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2021

N°

**THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR**

**en CHIRURGIE DENTAIRE**

présentée et soutenue publiquement le

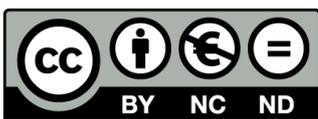
par **Marine HOCQUET**

**L'INTÉRÊT DE LA MÉLATONINE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES  
PARODONTALES**

Dirigée par le Docteur Antoine ZALCBERG  
Co-dirigé par la Professeure Fani ANAGNOSTOU

**JURY**

Mme la Professeure Fani ANAGNOSTOU	Présidente
Mme la Docteure Maria-Clotilde CARRA	Assesseur
M. le Docteur Pascal COLLIN	Assesseur
M. le Docteur Bruno COURRIER	Assesseur
Mme la Docteure Juliane ISAAC	Assesseur
M. le Docteur Grégoire KUHN	Assesseur
M. le Docteur Benjamin POMES	Assesseur
M. le Docteur Antoine ZALCBERG	Assesseur



**UNIVERSITÉ DE PARIS**

Présidente de l'Université : Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière : Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services : Madame Pascale SAINT-CYR

---

  
**JURY**

Mme la Professeure Fani ANAGNOSTOU	Présidente
Mme la Docteure Maria-Clotilde CARRA	Assesseur
M. le Docteur Pascal COLLIN	Assesseur
M. le Docteur Bruno COURRIER	Assesseur
Mme la Docteure Juliane ISAAC	Assesseur
M. le Docteur Grégoire KUHN	Assesseur
M. le Docteur Benjamin POMES	Assesseur
M. le Docteur Antoine ZALCBERG	Assesseur

**Mme la Professeure Fani ANAGNOSTOU**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Diplôme de Doctorat

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

*Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour présider et co-diriger cette thèse. Pour le temps que vous m'avez accordé, pour la qualité de votre enseignement, veuillez croire, Madame, en mon plus grand respect.*

**Mme la Docteure Maria-Clotilde CARRA**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités - Praticien

Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

**M. le Docteur Pascal COLLIN**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Diplôme d'État en Odontologie

Maître de Conférences des Universités - Praticien

Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

**M. le Docteur Bruno COURRIER**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités Associée

*Pour l'honneur que vous me faites en prenant part au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.*

**Madame Juliane ISAAC**

Docteur en Biologie

Maître de Conférences des Universités Associée

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.*

**M. le Docteur Benjamin POMES**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**Mme la Docteure Bouchra SOJOD**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistante Hospitalo-Universitaire

*Pour l'honneur que vous me faites en prenant part au jury de cette thèse, veuillez trouver ici mes remerciements les plus distingués.*

**M. le Docteur Antoine ZALCBERG**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant Hospitalo-Universitaire

*J'aimerais vous témoigner ma profonde reconnaissance pour avoir accepté la direction de cette thèse, pour votre investissement à mes côtés, votre gentillesse et la qualité de votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de mon entière gratitude et de mon plus profond respect.*

## Table des matières

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Les maladies parodontales : rappels.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Définitions .....</b>	<b>5</b>
2.1.1. Le parodonte sain.....	5
2.1.2. Gingivites.....	7
2.1.3. Parodontite .....	8
<b>2.2. Étiopathogénie.....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Microbiologie : bactéries, biofilm et microbiote.....	11
2.2.2. Pathogenèse : défense de l'hôte .....	14
<b>3. La mélatonine .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1. Présentation de la mélatonine .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Pharmacocinétique .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.1. Synthèse et sécrétion.....</b>	<b>25</b>
3.2.1.1. Généralités.....	25
3.2.1.2. Sécrétion circadienne .....	26
3.2.1.3. Contrôle/régulation de la production.....	27
3.2.1.4. Facteurs externes pouvant influencer la sécrétion.....	29
<b>3.2.2. Distribution .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3. Mécanisme d'action et récepteurs.....</b>	<b>32</b>
<b>3.4. Effets physiologiques de la mélatonine.....</b>	<b>34</b>
3.4.1. Régulation des rythmes circadiens et action sur le sommeil.....	34
3.4.2. Action sur la pression sanguine .....	36
3.4.3. Action de la mélatonine sur le système immunitaire et l'inflammation.....	36
3.4.4. Action anti-oxydante .....	37
3.4.5. Action sur la masse corporelle et régulation de la masse osseuse.....	39
3.4.6. Action sur l'humeur, la dépression et les troubles psychiatriques.....	40
3.4.7. Mélatonine et protection du cerveau .....	41
3.4.8. Effet anti cancer .....	42
<b>3.5. Utilisation thérapeutique actuelle .....</b>	<b>42</b>

3.6.	Effets secondaires rapportés .....	43
<b>4.</b>	<b><i>Intérêt de la mélatonine dans le traitement des maladies parodontales : analyse critique de la littérature (études in vitro, in vivo et essais cliniques) .....</i></b>	<b>44</b>
4.1.	Mélatonine et cavité orale .....	45
4.1.1.	Lieu de synthèse.....	45
4.1.2.	Récepteurs mélatoninergiques.....	45
4.1.3.	Variation des taux de mélatonine en cas de parodontite.....	46
4.2.	Quelles propriétés de la mélatonine entrent en jeu lors de la parodontite ?.....	52
4.2.1.	La mélatonine comme agent anti-inflammatoire, anti-oxydant et immunomodulateur en cas de maladie parodontale, études in vitro. ....	53
4.2.2.	Action de la mélatonine sur la formation osseuse, études in vitro. ....	57
4.3.	La mélatonine un traitement possible des maladies parodontales ? Études in vivo chez l'animal et études cliniques chez l'Homme. ....	60
4.3.1.	Études in vivo chez le rat .....	60
4.3.2.	La mélatonine en application topique, essais cliniques chez l'Homme. ....	67
4.3.3.	La mélatonine en supplémentation orale, essais cliniques chez l'Homme. ....	72
<b>5.</b>	<b><i>Conclusion.....</i></b>	<b>80</b>

## Liste des abréviations

8-OHdG = 8-hydroxy-2'-desoxyguanosine

AA-NAT = arylamine-N-acétyltransferase

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdiens

CTx = télopeptide du collagène

DSR = débridement surfaçage radiculaire

ERO = espèces réactives de l'oxygène

GCS = ganglion cervical supérieur

GSH = glutathion forme réduite

GPx = glutathion peroxydase

HIOMT = hydroxyindole-O-méthyltransferase

IL = interleukines

LMG = ligne mucogingivale

LPS = lipopolysaccharides

MDA = malondialdéhyde

MMP = métalloprotéases matricielles

MPO = myéloperoxydase

NADH = hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide

NOS = nitric oxide synthase

NSC = noyaux suprachiasmatique

PG = prostaglandine

PKC = protéine kinase C

PLC = phospholipase C

PMN = cellules polymorphonucléaires

RANKL = receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

SOD = superoxyde dismutase

TNF = tumor necrosis factor

## 1. Introduction

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires multifactorielles qui provoquent une destruction des tissus de soutien de la dent. Elles résultent d'une dysbiose microbienne en lien avec une réponse immunitaire inadéquate et des facteurs de risque propres à l'hôte. (Hajishengallis et al. 2020)

Le traitement conventionnel qui consiste en l'élimination mécanique du facteur bactérien peut montrer ses limites car la compliance du patient sur le long terme reste faible et les récurrences sont possibles.

De plus malgré le fait que l'étiologie principale soit bactérienne, le déclenchement, la sévérité et la progression de la maladie ne peuvent être complètement expliqués par la quantité de plaque. En effet la réponse inflammatoire de l'hôte face à ces bactéries pathogènes est variable : initialement protectrice, elle peut devenir destructrice si exagérée avec un déséquilibre entre les activités anti-inflammatoires et pro-inflammatoires. De nouvelles stratégies de traitement sont étudiées, notamment des thérapies modulant la réponse de l'hôte. (Gulati et al. 2014)

Cette réponse de l'hôte peut être contrôlée par des médicaments comme les tétracyclines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les biphosphonates et les antagonistes des récepteurs aux cytokines. Cependant leur usage n'est pas sans conséquences et présente des effets secondaires. (Hajishengallis et al. 2020)

La mélatonine, connue comme étant l'hormone du sommeil, possède de nombreuses propriétés biologiques intéressantes. Elle est de plus en plus étudiée dans le traitement de nombreuses pathologies et pourrait être utilisée comme nouvel agent modulant la réponse de l'hôte (Tinto et al. 2020). Comment agit cette molécule et quelles en sont les propriétés ? Quels effets pourrait-on attendre de l'utilisation de la mélatonine au cours de la thérapeutique parodontale initiale ?

Dans un premier temps nous ferons un rappel sur les maladies parodontales. Dans un second temps nous nous intéresserons à la mélatonine avec sa description, sa pharmacocinétique,

son effet sur l'organisme ainsi que les utilisations thérapeutiques actuelles et les effets secondaires rapportés.

Enfin, dans la dernière partie, nous verrons en quoi la mélatonine pourrait aider au traitement des maladies parodontales grâce à une analyse critique de la littérature.

## 2. Les maladies parodontales : rappels

### 2.1. Définitions

#### 2.1.1. Le parodonte sain

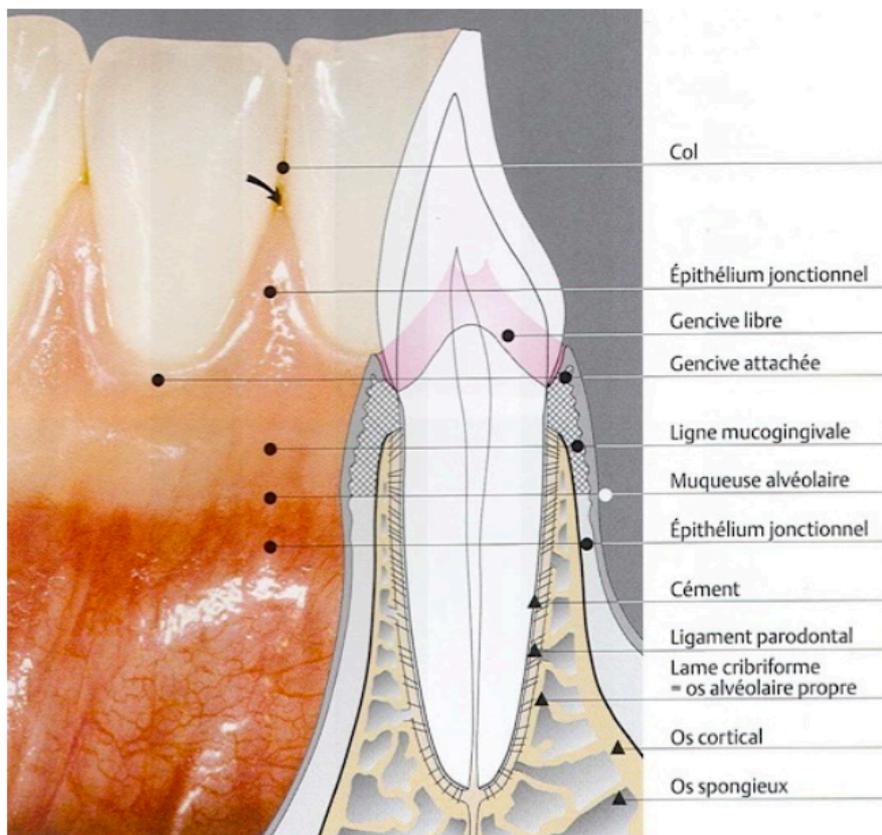


Figure 1 : les structures parodontales (Wolf et al. 2005)

Le parodonte (figure 1) ou « appareil du soutien de la dent » se compose de :

- Deux tissus mous : la gencive et le ligament parodontal ou desmodonte
- Deux tissus durs et minéralisés : le cément et l'os alvéolaire.

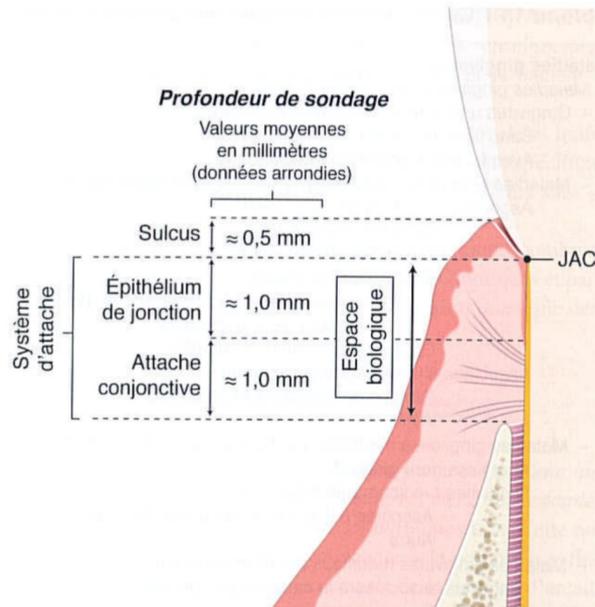


Figure 2 : le parodonte sain (Bouchard et al. 2015)

La gencive est composée d'un épithélium et d'un tissu conjonctif (figure 2 et 3). Elle débute au niveau de la ligne muco-gingivale ou LMG et se termine au collet des dents ; au niveau du palais la LMG étant absente la gencive fait partie de la muqueuse palatine kératinisée non mobile. Le sertissage de la gencive à la dent se fait grâce à l'attache épithélio-conjonctive. (Wolf et al. 2005)

Le ligament parodontal unit la dent à l'os alvéolaire. Il a pour fonctions essentielles l'ancrage de la dent aux structures adjacentes, l'adaptation aux charges mécaniques subies par la dent, la transmission des influx nerveux (pour le positionnement des maxillaires pendant la mastication et la coordination des muscles masticateurs) et une fonction de réservoir cellulaire assurant l'homéostasie et la réparation. (Bouchard et al. 2015).

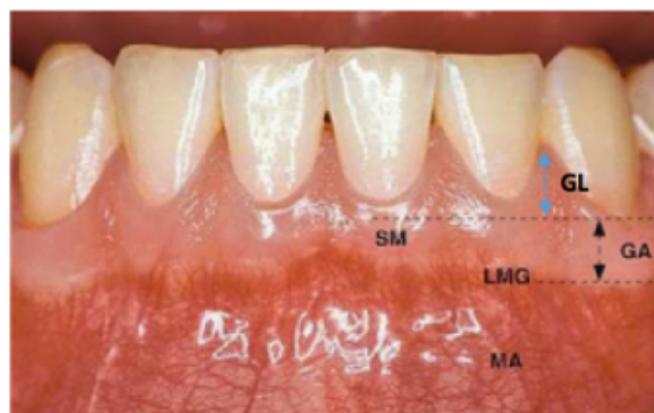


Figure 3 : photographie intrabuccale centrée sur le secteur incisivo-canin montrant l'aspect clinique de la gencive saine. (Bouchard et al. 2015)

Cliniquement, la gencive libre saine est lisse, ferme et rose claire. La gencive attachée saine est rose corail et présente une surface piquetée « en peau d'orange ».

Depuis l'établissement de la nouvelle classification des maladies parodontales, la santé gingivale se définit sur parodonte intact et réduit (maladie parodontale traitée) avec moins de 10% de saignement lors du sondage avec une profondeur inférieure à 3mm. Les conditions permettant une santé gingivale sur parodonte sain et réduit sont résumées dans le tableau 1. (Lang et Bartold 2018)

	Parfaite santé parodontale	Santé parodontale clinique (parodonte intact)	Gingivite	Antécédent de parodontite (parodonte réduit)	
				Parodontite stabilisée	Parodontite contrôlée, en rémission
Saignement au sondage	Non	Non ou minime	Oui	Non ou minime	Réduit significativement
Profondeur du sulcus gingival normale	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Hauteur d'os normale	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Facteurs modifiants	Contrôlés	Contrôlés	Peuvent être présent	Contrôlés	Pas complètement contrôlés
Facteurs prédisposant	Contrôlés	Contrôlés	Peuvent être présent	Contrôlés	Pas complètement contrôlés

Tableau 1 : Résumé des conditions permettant de classer les individus soit en parfaite santé parodontale, en santé parodontale clinique sur parodonte intact, en gingivite, en parodontite stabilisée ou parodontite contrôlée. (Lang et Bartold 2018)

### 2.1.2. Gingivites

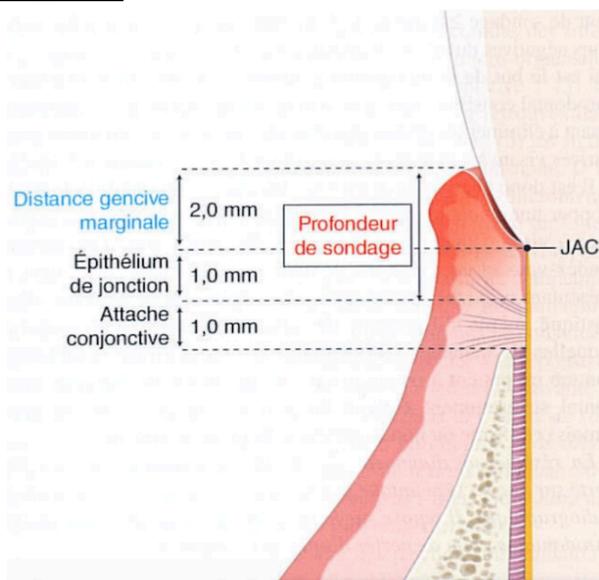


Figure 4 : schéma d'un site chez un adulte atteint de gingivite (Bouchard et al. 2015)

La gingivite est une inflammation réversible de la gencive, les structures profondes ne sont pas atteintes. Elle se caractérise par un saignement au sondage, des rougeurs et éventuellement un œdème. (Wolf et al. 2005)

Avec la nouvelle classification, les maladies gingivales sont divisées en deux groupes : induites par la plaque ou non induites par la plaque (fibromatose gingivale héréditaire, lichen plan, Candida Albicans, épulis, ...). Les gingivites induites par la plaque sont divisées ensuite en trois catégories : associées au biofilm uniquement, modifiées par des facteurs systémiques ou facteurs modifiants (tabagisme, nutrition, diabète, agent pharmacologique...) ou facteurs locaux ou prédisposants (facteur de rétention de plaque ou sécheresse buccale). (Holmstrup et al. 2018; Murakami et al. 2018) Les facteurs cliniques de la gingivite associée au biofilm sont décrits dans le tableau 1.

### 2.1.3. Parodontite

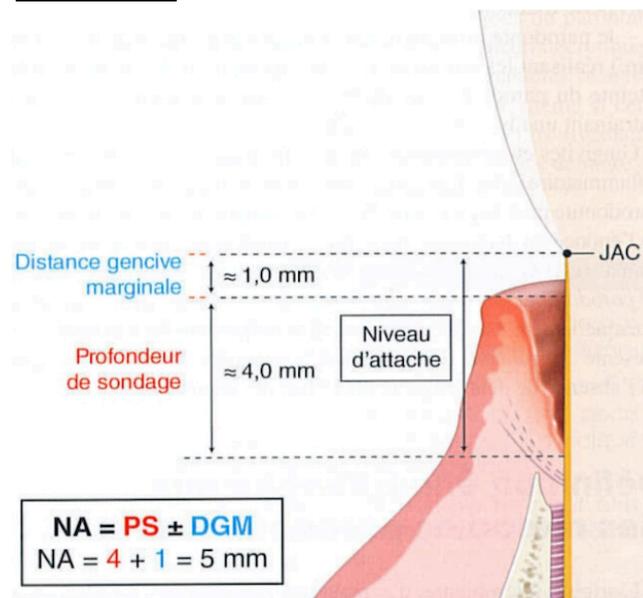


Figure 5 : schéma d'un site chez un adulte atteint de parodontite (Bouchard et al. 2015)

La parodontite se définit comme une maladie inflammatoire chronique associée à un biofilm dysbiotique. Elle est caractérisée par une perte des tissus de support parodontaux (perte d'attache clinique et perte de l'os alvéolaire visible à la radiographie), par la présence de poches parodontales et un saignement gingival. La nouvelle classification du World Workshop de 2017 (tableau 2) a été conçue pour décrire plus en détail les manifestations de la parodontite. Les stades décrivent la gravité et l'étendue de la maladie et les grades décrivent le taux de progression. (Papapanou et al. 2018)

Stade de la parodontite		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Sévérité	Perte d'attache interdentaire	1 à 2 mm	3 à 4 mm	Supérieure ou égal à 5mm Supérieur ou égal à 50%	
	Alvéolyse radiographique	< 15%	15 à 30%		
	Dents absentes pour raison parodontale	0		Inférieur ou égal à 4	Supérieur ou égal à 5
Complexité	Profondeur de sondage	Inférieur ou égal à 4mm	Inférieur ou égal à 5mm	Supérieur ou égal à 6mm Verticale et supérieure ou égal à 3mm.	
	Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement			
	Lésions inter-radiculaires	Non ou classe I		Classe II ou III	
	Défaut crestal	Non ou léger		Modéré	Sévère
	Besoin en réhabilitation complexe	Non			Oui
Étendu et distribution		Pour chaque stade : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Localisée quand &lt; 30% des sites atteints et généralisée si &gt; 30% des sites atteints</li> <li>- Distribution : molaires, prémolaires, incisives</li> </ul>			

Taux de progression		Grade A : faible	Grade B : modéré	Grade C : rapide
Critères	Perte d'attache ou alvéolyse radiographique sur les 5 dernières années	Non	< 2 mm	Supérieur ou égal à 2mm
	Ratio pourcentage alvéolyse/âge	< 0,25	0,25 à 1	>1
	Ratio quantité de plaque/destruction parodontale	Importante/faible	Normal	Faible/importante
Facteurs modifiants	Consommation quotidienne de cigarette	Non	< 10	Supérieure ou égale à 10
	Diabète	Non	Oui (HbA1c < 7 %)	Oui (HbA1c supérieur ou égal à 7 %)

Tableau 2 : nouvelle classification des maladies parodontales. (Papapanou et al. 2018)

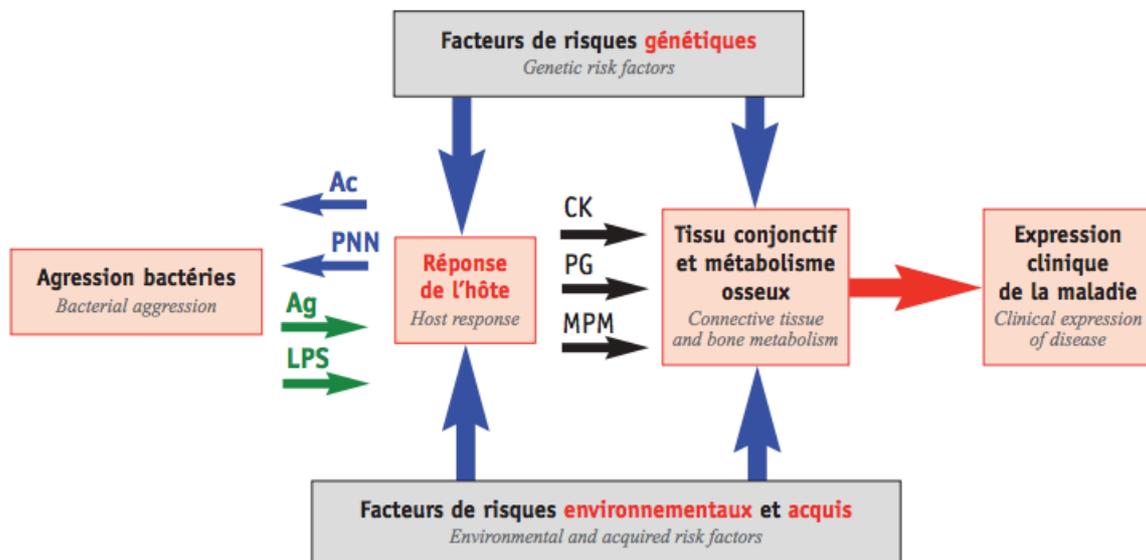
## 2.2. Étiopathogénie

La parodontite est une maladie multifactorielle dont les concepts étiologiques n'ont cessé d'évoluer. Auparavant, seules les bactéries étaient considérées comme facteur déterminant. De nos jours, en plus des bactéries du biofilm, on considère que divers facteurs propres à l'hôte et à sa susceptibilité déterminent le développement de la parodontite :

- Les réponses immunitaires déclenchées par les agents pathogènes et déterminées génétiquement (facteurs de risques génétiques)

- Les facteurs de risques environnementaux et acquis. Parmi les facteurs de risque, peu influencent directement les tissus (ex : le tabagisme). Ils influencent surtout le statut immunitaire de l'hôte (comme les maladies systémiques comme que le diabète).

(Wolf et al. 2005)



Ac : anticorps / antibodies  
 PNN : polynucléaires neutrophiles / polymuclear neutrophiles  
 Ag : antigènes / antigens  
 LPS : lipopolysaccharides / lipopolysaccharides  
 CK : cytokines / cytokines  
 PG : prostaglandines / prostaglandins  
 MPM : métalloprotéases matricielles / matrix metalloproteinases

Figure 6 : Schéma étiopathogénique des maladies parodontales (Page et Kornman 1997)

### 2.2.1. Microbiologie : bactéries, biofilm et microbiote

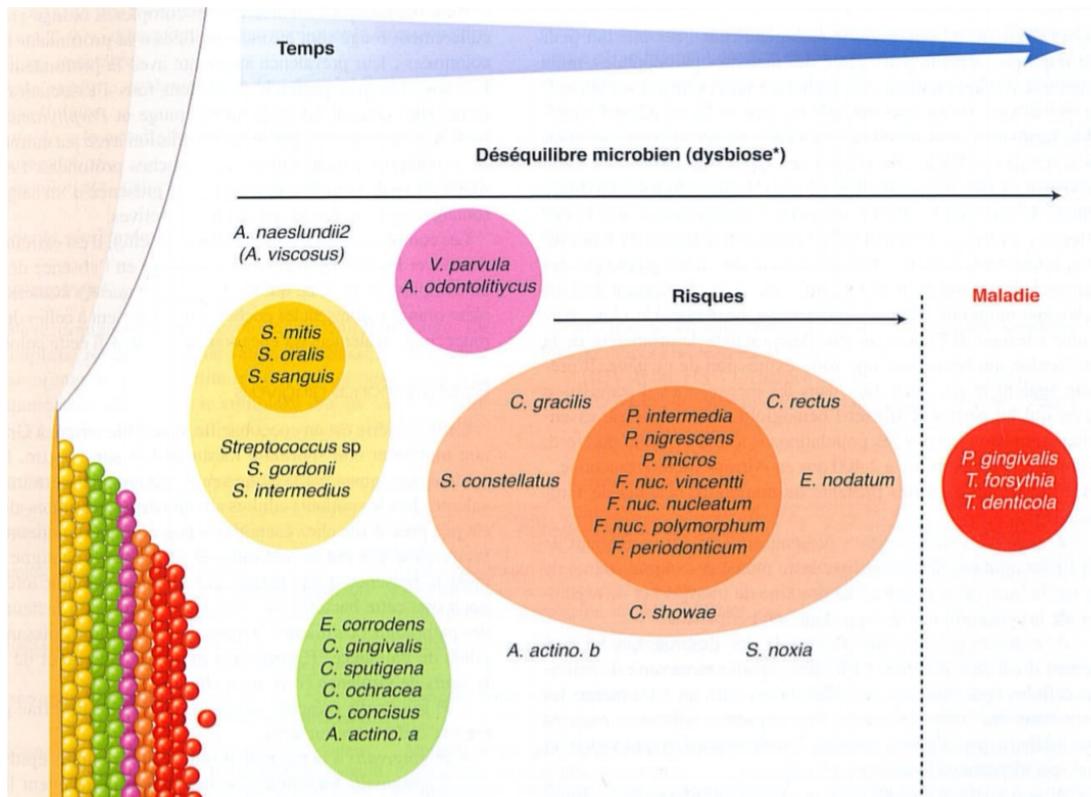


Figure 7 : les complexes microbiens de Socransky (Bouchard et al. 2015)

En 1998, Socransky et al. démontrent que certaines espèces de bactéries s'associent sous forme de complexes bactériens, classés en différentes couleurs. Les complexes jaunes, bleus et verts participent à la santé parodontale alors que le complexe rouge et *A. actinomyces comitans* sont pathogènes.

Le biofilm (ou plaque dentaire) est une structure complexe et organisée, constituée de différents agrégats bactériens inclus dans une matrice extracellulaire adhésive et protectrice, sécrétée par les bactéries. Sa composition bactérienne varie en fonction de la localisation et des habitudes de vie du patient.

Le biofilm supra-gingival est essentiellement composé de bactéries à Gram positif puis, petit à petit les bactéries à Gram négatif s'implantent. (Wolf et al. 2005) Le biofilm infra-gingival est composé de bactéries à Gram positif mais aussi à Gram négatif. Elles sont anaérobies et leur membrane est constituée de peptidoglycanes, de lipopolysaccharides (LPS) et de lipoprotéines ; ces éléments leur confèrent une capacité de résistance et une virulence particulière. (Bouchard et al. 2015)

Pour être pathogènes, les micro-organismes doivent exprimer des facteurs de virulence comme des endotoxines (LPS) et exotoxines, des enzymes (notamment protéolytiques), des facteurs de colonisations (Fimbriae et hemagglutinines) et des antigènes. La stimulation des LPS par les macrophages déclenche ensuite la réaction inflammatoire. (Wolf et al. 2005; Bouchard et al. 2015)

Dans les années 2010, un nouveau concept est apparu selon lequel la parodontite est initiée par une communauté microbienne dysbiotique et synergique plutôt que par des bactéries parodontopathogènes comme celles du complexe rouge. Au fil des études, les scientifiques se sont rendus compte que la distinction entre bactéries pathogènes et commensales devenait floue. En effet *P. gingivalis* peut aussi se retrouver en l'absence de la maladie. Le microbiote parodontal est plus diversifié et hétérogène qu'on ne le pensait, et des bactéries à Gram positif anaérobies ont été retrouvées dans des poches parodontales et parfois même en plus grande quantité que les bactéries à Gram négatif.

La parodontite serait donc plutôt liée à un changement dysbiotique du microbiote parodontal, c'est-à-dire un changement dans la quantité des composants du microbiote. Ce microbiote altéré conduirait à des modifications des rapports hôte-bactéries, ce qui initierait la maladie inflammatoire. (figure 8)

*P. Gingivalis* est considérée comme une bactérie pathogène clé : elle peut, même en étant présente en très faible quantité, transformer la communauté bactérienne pour la rendre dysbiotique et pathogène et ainsi altérer le système immunitaire. La virulence de *P. Gingivalis* n'a donc de sens que dans le contexte d'une communauté microbienne synergique comprenant des bactéries à la fois à Gram positif et à Gram négatif. Les communautés microbiennes mixtes offrent des possibilités d'interactions inter-espèces compétitives et coopératives (croissance de la colonie, expression de gènes, assimilation de nutriments, échange d'ADN, ...). Grâce à leur synergie, elles augmentent leur capacité à coloniser ou à persister, mais aussi accentuent les effets de l'inflammation.

(Hajishengallis et Lamont 2012)

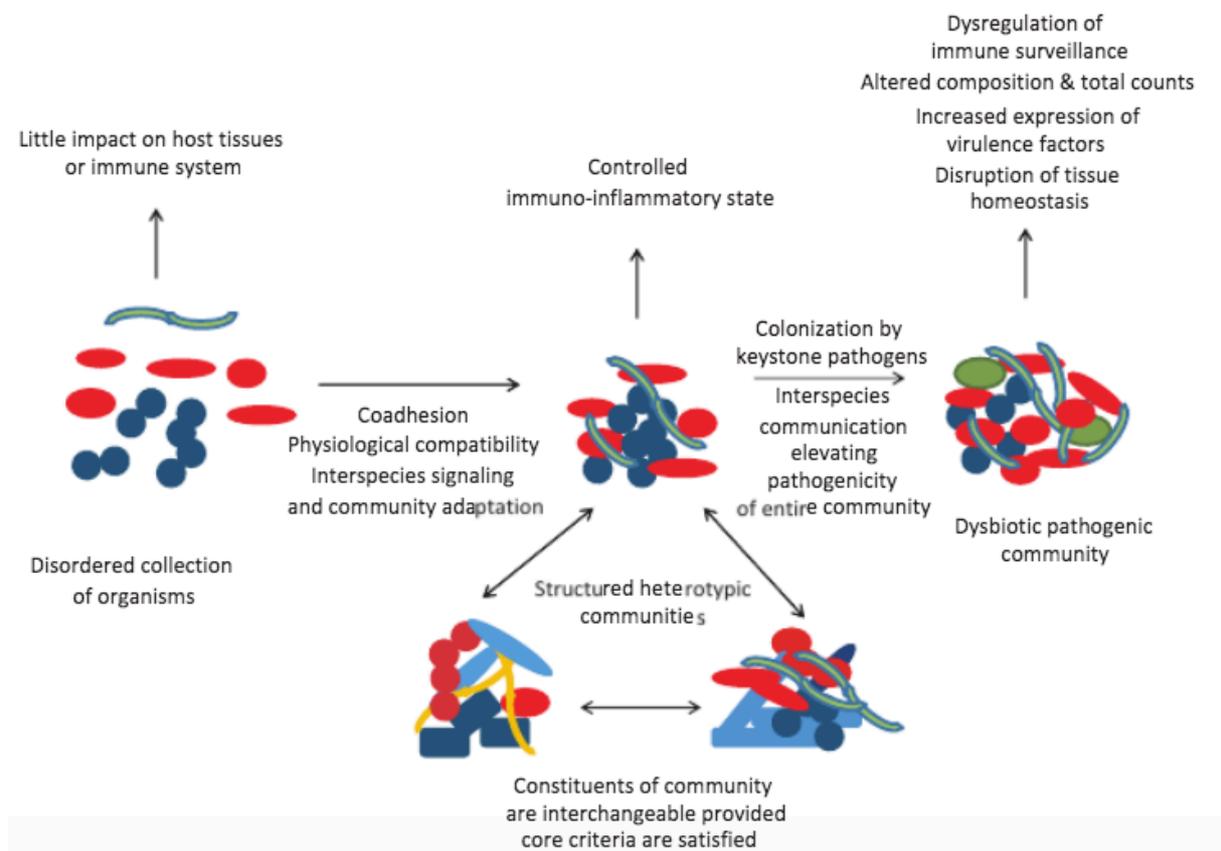


Figure 8 : Schéma expliquant le modèle polymicrobien synergique et dysbiotique de la maladie parodontale.

(Hajishengallis et Lamont 2012)

Le schéma ci-dessous (figure 9) explique ce nouveau concept de pathogénèse de la parodontite. La santé parodontale est maintenue par une homéostasie immunitaire associée à un microbiote symbiotique. La parodontite est associée à une communauté polymicrobienne dysbiotique (cette dysbiose est due aux pathogènes clés qui perturbent la réponse immunitaire mais aussi aux facteurs de risques propres à l'individu) qui engendre une inflammation destructrice dans les tissus. Cette inflammation, en retour, maintient la dysbiose en donnant les nutriments nécessaires aux bactéries (provenant de la dégradation tissulaire), formant ainsi une boucle de rétroaction positive. (Hajishengallis et al. 2020)

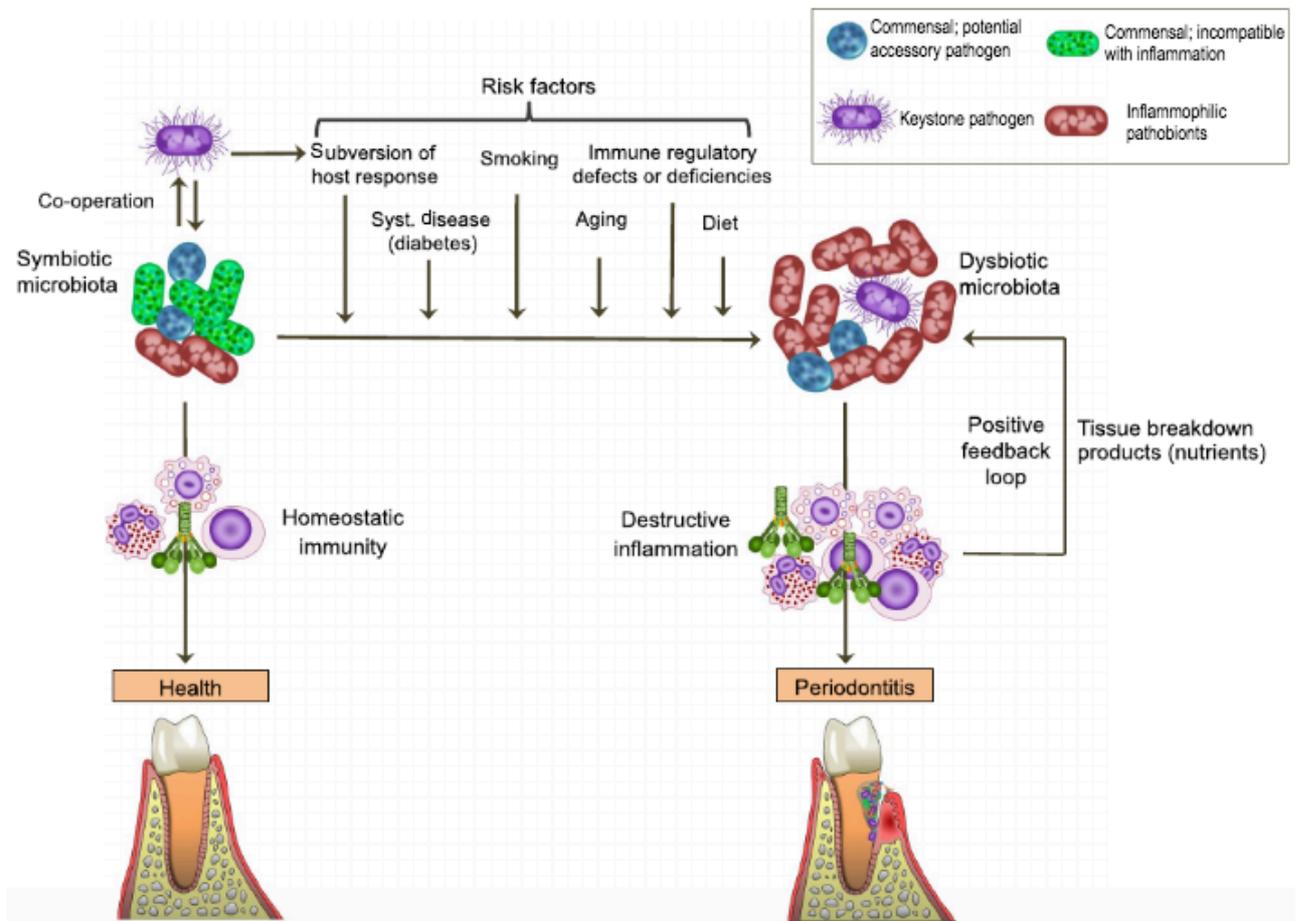


Figure 9 : Schéma expliquant la pathogénèse de la maladie parodontale. (Hajishengallis et al. 2020)

## 2.2.2. Pathogénèse : défense de l'hôte

### 2.2.2.1. Rappel sur l'immunité

#### a) Composant des défenses de l'hôte

Il existe d'une part, les composants cellulaires de la défense de l'hôte avec :

- Les cellules de l'inflammation : les PMNs granulocytes polymorphonucléaires neutrophiles, granulocytes éosinophiles, basophiles, mastocytes et les thrombocytes
- Les cellules résidentes : les fibroblastes, cellules endothéliales et épithéliales
- Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : les monocytes/macrophages, les cellules de Langerhans, cellules dendritiques

D'autre part, on a les effecteurs et molécules de surface cellulaires régulatrices :

- Les immunoglobulines (Ig: IgA, IgM, IgG, IgD, IgE)
- Le complément

- Les cytokines : Interleukines (IL), facteurs cytotoxiques (TNF), Interférons (IFN), Facteurs stimulant de colonie (CSF), facteurs de croissance
- Les éicosanoïdes : prostaglandines (ex : PGE2), leucotryènes
- D'autres médiateurs comme les métalloprotéases matricielles (MMP)
- Des récepteurs, antigènes de surface

(Wolf et al. 2005)

#### b) Immunité innée non spécifique

C'est la première ligne de défense, elle est déclenchée par les cellules épithéliales. Les cellules de l'immunité non spécifiques interviennent : phagocytes et cellules natural killer, mais également les cellules du complément. (Wolf et al. 2005). Le système immunitaire à ce niveau est organisé en trois barrières :

- Physique avec par exemple les muqueuses orales
- Chimique avec les molécules à activité microbienne
- Cellulaire par les cellules à activité phagocytaire (macrophages, cellules dendritiques ou neutrophiles) et les cellules natural killer

Ces barrières sont activées par la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs). Si ces barrières ne suffisent pas à contenir et éliminer l'agent pathogène, l'immunité acquise est activée. (Bouchard et al. 2015)

Les PMNs sont les premières cellules de défense. Ils agissent déjà dans le sillon gingival et œuvrent pour la phagocytose des micro-organismes.

Les macrophages constituent le lien le plus important avec le système de défense spécifique. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène. (Wolf et al. 2005)

#### c) Immunité acquise spécifique

C'est la seconde ligne de défense, elle est déclenchée par l'immunité innée et se produit quand la barrière épithéliale est altérée. Elle repose sur une réponse lymphocytaire spécifique des pathogènes par les lymphocytes T et B et les cellules présentatrices d'antigènes comme les macrophages et les immunoglobulines.

### 2.2.2.2. Mécanismes

#### a) Étapes histologiques

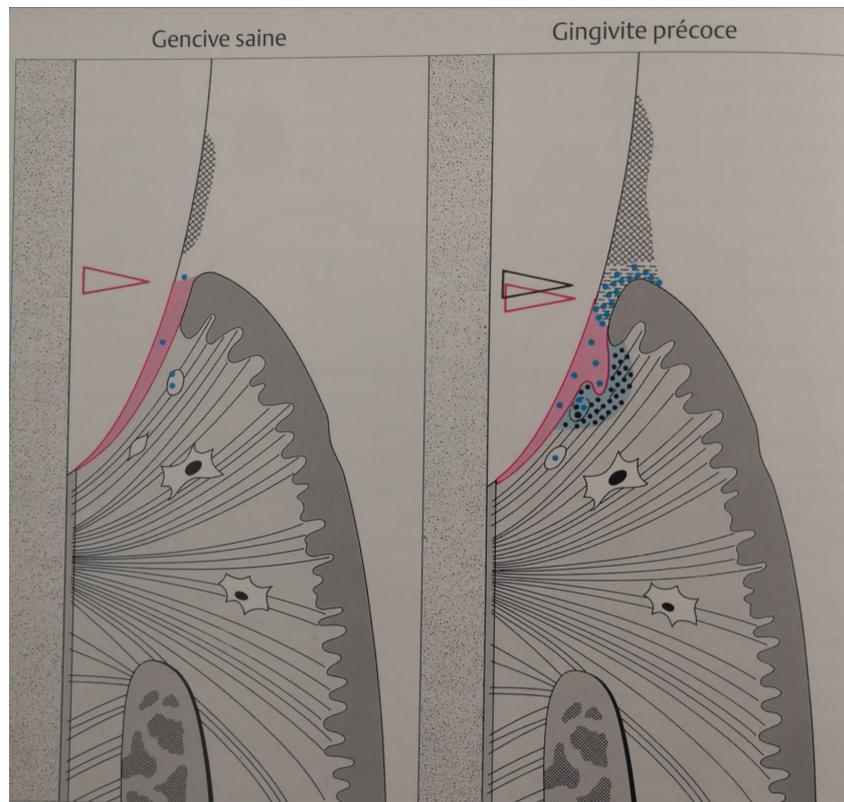


Figure 10 : gencive saine et gingivite précoce (Wolf et al. 2005)

Quand la gencive est saine, on a très peu de plaque (figure 10 en hachuré) avec surtout des bactéries à Gram positif aérobies, un épithélium jonctionnel normal (figure 7 en rouge), quelques granulocytes neutrophiles (figure 10 : points bleus), un exsudat faible (peu de fluide gingival) et un réseau dense de fibres de collagène et de fibroblastes intacts.

Au stade de gingivite précoce, on a une accumulation de plaque plus importante avec des bactéries à Gram positif aérobies. Un plus grand nombre de PMNs se déplacent à travers l'épithélium jonctionnel et forment un mur contre les bactéries de la plaque dans le sillon légèrement approfondi (déplacé vers l'apex au niveau de la flèche rouge).

Au niveau sub-épithélial, un infiltrat de lymphocytes apparaît pour la première fois (figure 10 : points noirs). Les fibroblastes se modifient et on a une perte de collagène dans la zone infiltré du tissu conjonctif. (Wolf et al. 2005)

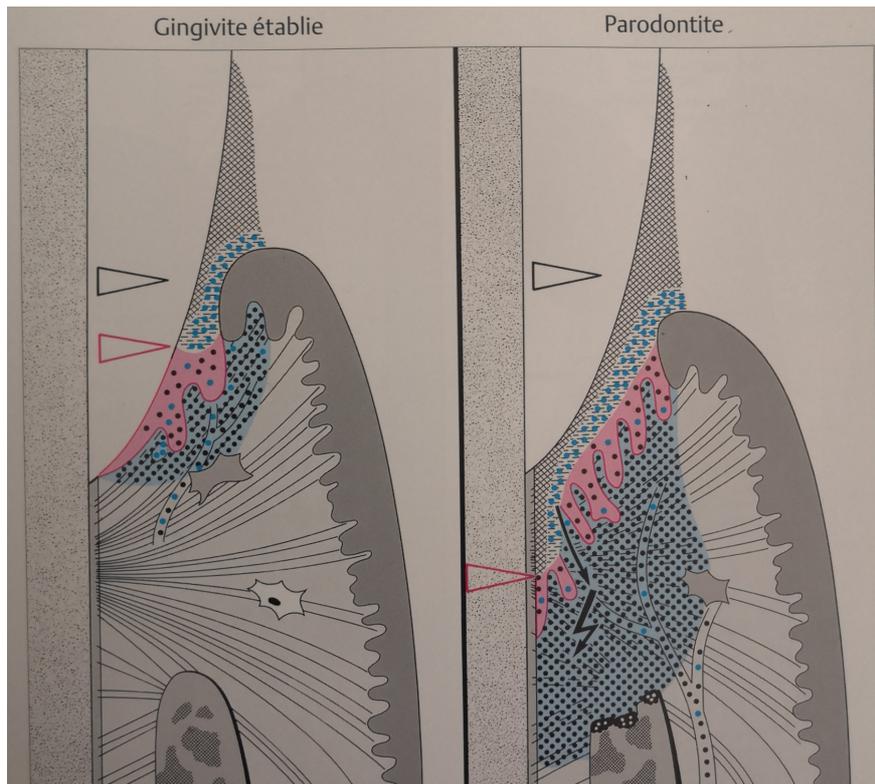


Figure 11: gingivite établie et parodontite (Wolf et al. 2005)

Au stade de la gingivite établie (figure 11), on a une accumulation de plaque avec des bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Toutes les caractéristiques de la gingivite précoce sont présentes et s'étendent histologiquement et cytologiquement : modifications inflammatoires aiguës, prédominance des cellules plasmiques, immunoglobulines dans le tissu conjonctif, l'épithélium jonctionnel et le sillon, exsudation du sillon renforcé, mur de leucocytes contre la plaque. L'épithélium jonctionnel est repoussé en partie par la plaque grandissante mais il n'y a pas de perte d'attache du tissu. On a enfin une forte détérioration des fibroblastes avec perte supplémentaire de collagène.

Au stade de parodontite, la différence majeure avec la gingivite est la perte d'attache du tissu conjonctif avec la lyse osseuse et l'ulcération partielle de l'épithélium jonctionnel (fond de la poche = la flèche rouge). Les bactéries à Gram négatif sont majoritairement présentes et on a une modification inflammatoire aiguë comme pour la gingivite. (Wolf et al. 2005)

#### b) Mécanisme immunitaire du parodonte

La maladie parodontale commence par la perturbation de la barrière épithéliale gingivale par les bactéries et leur produit cytotoxique. Cette barrière épithéliale devient alors perméable et les bactéries envahissent les tissus plus profonds.

Les PAMPs (motifs moléculaires associés aux pathogènes) activent alors les TLR (toll like récepteur : récepteurs cellulaires qui reconnaissent les PAMPs) des autres cellules du parodonte résidentes et non résidentes (fibroblastes, ostéoclastes, CPA , macrophages). Ces cellules synthétisent des cytokines pro-inflammatoires ce qui a pour conséquence une inflammation et l'infiltration de cellules immunitaires.

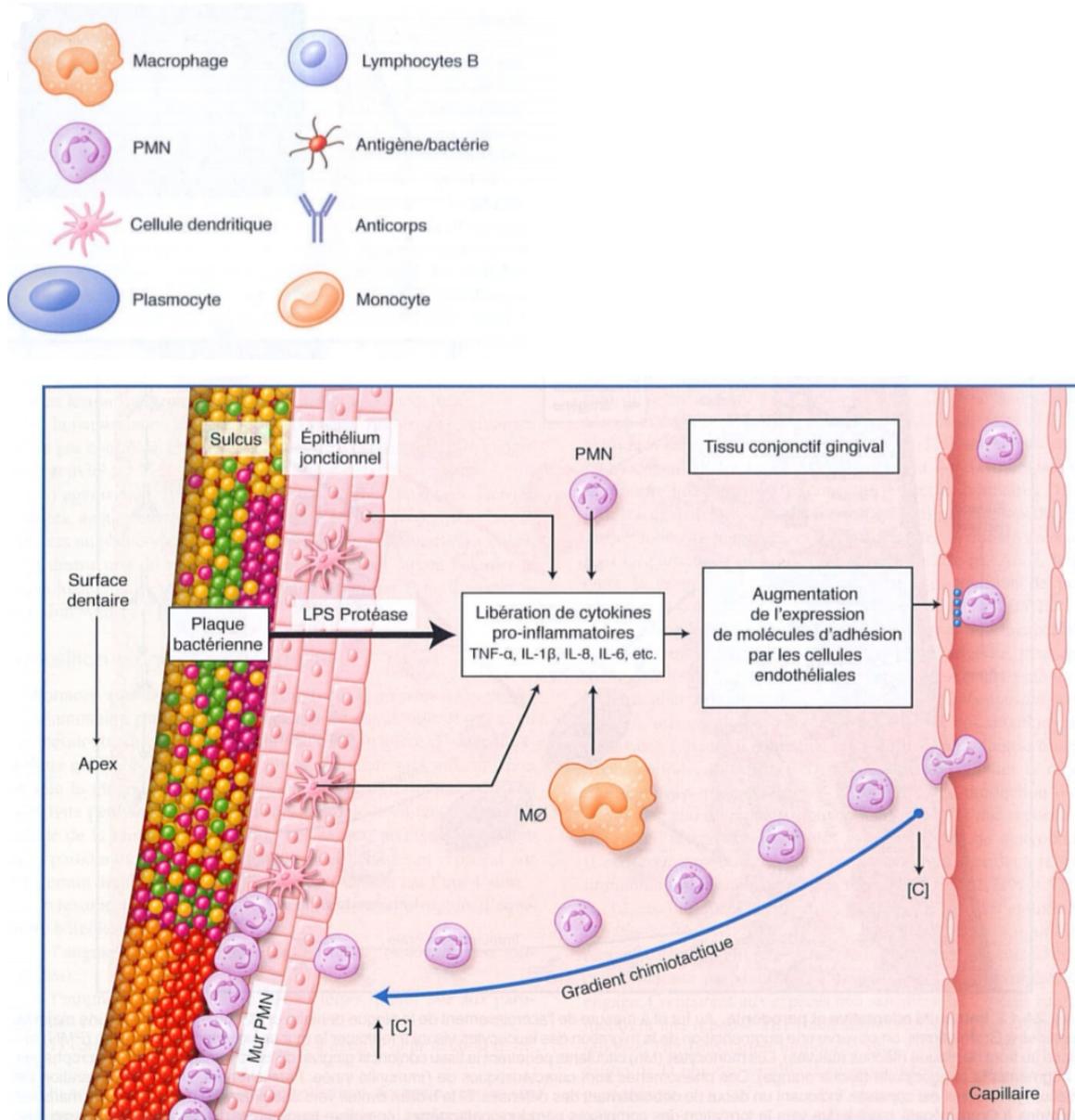


Figure 12 : Immunité innée et parodonte (Bouchard et al. 2015)

La plaque bactérienne est à l'intérieur du sulcus (figure 12). Les protéases bactériennes et les antigènes de la plaque (LPS) passent au niveau de l'épithélium jonctionnel. On aura alors une libération de cytokines pro-inflammatoires (comme TNF alpha ou IL-6 par exemple) par les PMN et les macrophages.

Les cellules endothéliales augmentent de ce fait l'expression de leurs molécules d'adhésion leucocytaires (permettant le déplacement des PMNs sur le site). Les PMNs circulant passent à travers les capillaires par diapédèse et arrivent dans le tissu conjonctif.

On va donc avoir un mur de PMNs contre le biofilm. Celui-ci va permettre le maintien de l'équilibre par phagocytose des micro-organismes. (Bouchard et al. 2015)

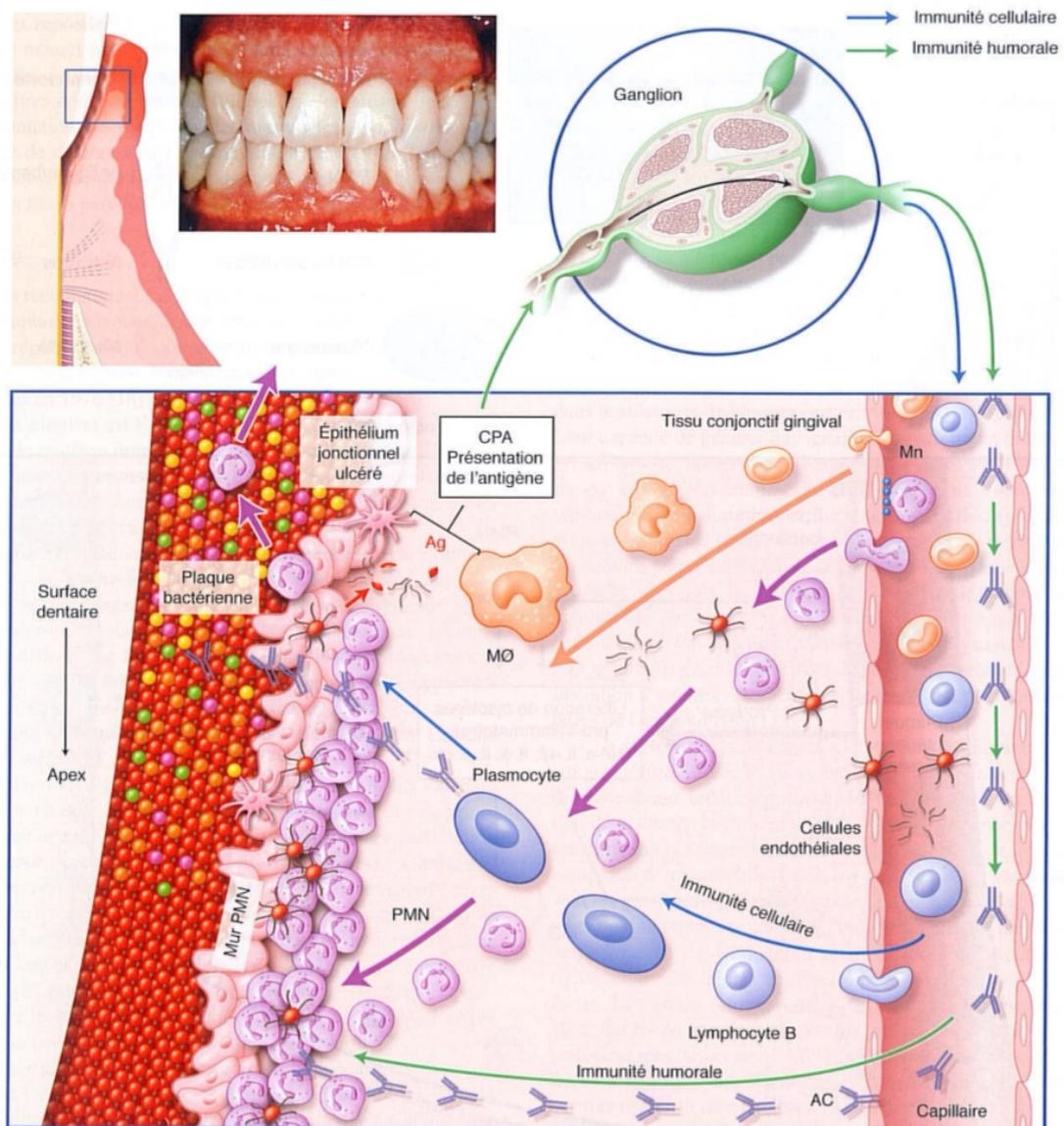


Figure 13 : immunité adaptative et parodontite (Bouchard et al. 2015)

Lorsque la quantité de plaque augmente et qu'elle contient plus de bactéries anaérobies à Gram négatif, une augmentation de la migration des leucocytes renforce le mur de PMN contre la plaque bactérienne (figure 13). Les monocytes circulants arrivent dans le tissu conjonctif et se transforment en macrophage pour réaliser la phagocytose.

L'épithélium jonctionnel s'ulcère petit à petit, ce qui indique que les défenses commencent à être débordées. Si le biofilm continue à évoluer avec de plus en plus de bactéries du complexe rouge, la réponse immunitaire humorale se met en place (flèches vertes) ainsi que la réponse cellulaire (flèches bleues). Les antigènes de la plaque (LPS et Fimbriae) passent à travers l'épithélium de jonction (flèche rouge) et sont captés par les CPA (cellules dendritiques ou macrophages). Les CPA passent dans les ganglions pour enclencher la réponse lymphocytaire : les anticorps spécifiques aux antigènes bactériens sont synthétisés par les plasmocytes puis rejoignent le tissu gingival pour neutraliser les agents pathogènes.

La stimulation ganglionnaire provoque aussi la prolifération de Lymphocytes B et Lymphocytes T qui arrivent ensuite dans le tissu gingival. Il s'ensuit une synthèse locale d'anticorps par les plasmocytes.

(Bouchard et al. 2015)

c) Perte d'attache : destruction du tissu conjonctif et lyse osseuse

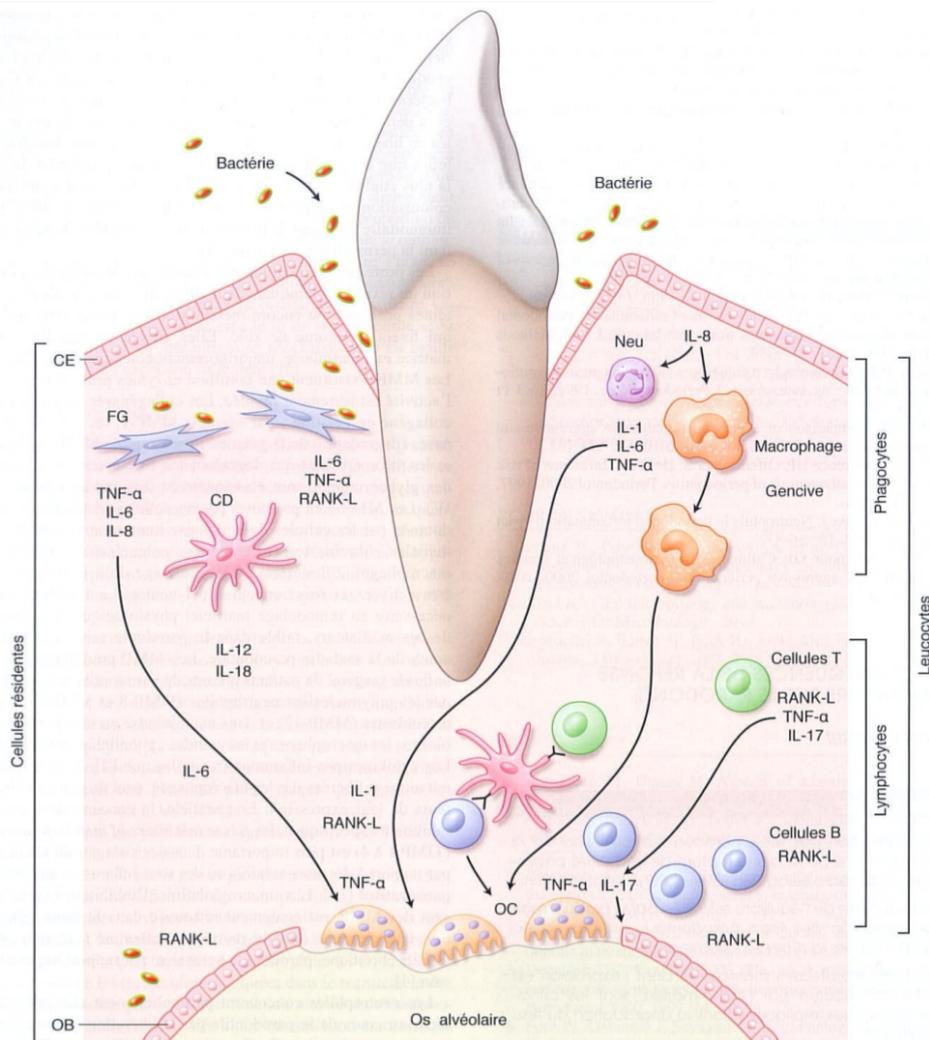


Figure 14 : mécanismes moléculaires et cellulaire impliqué dans la perte d'attache et l'alvéolyse au cours de la parodontite (Bouchard et al. 2015)

Face à l'accumulation de la plaque bactérienne, une réaction inflammatoire se développe avec prolifération de PMNs, macrophages et lymphocytes dans les tissus. La libération de cytokines pro-inflammatoire active la production de métalloprotéases matricielles (MMP) par les neutrophiles, les macrophages et les cellules du parodonte (fibroblastes, cellules épithéliales, ostéoblastes). Tout ceci stimule ensuite la destruction des tissus conjonctifs.

Les cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-1, IL-6 et TNF alpha) stimulent l'expression de RANKL par les ostéoblastes et les lymphocytes B et Th17. On aura alors une augmentation de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes qui aura pour conséquence la résorption de l'os alvéolaire. (Bouchard et al. 2015)

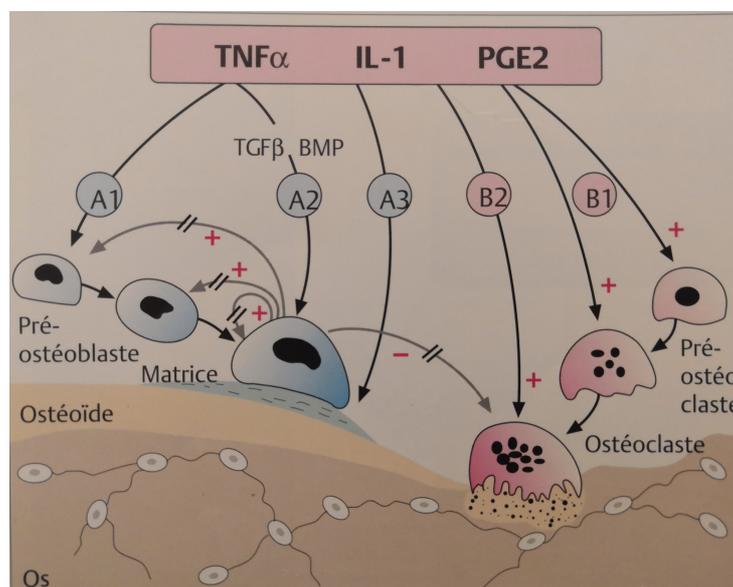


Figure 15 : Remodelage osseux en cas de parodontite (Wolf et al. 2005)

L'alvéolyse est la conséquence d'un déséquilibre des cycles de remodelage avec une augmentation des phases de résorption et une phase d'apposition bloquée.

On va avoir d'une part, une inhibition des ostéoblastes (figure 15 en bleu), des pré-ostéoblastes et de la production de la matrice ; et d'autre part, une stimulation des ostéoclastes (en rouge) : leur différenciation et leur activité va être favorisée. (Wolf et al. 2005)

### 2.2.3. Le stress oxydatif et les maladies parodontales

Le stress oxydatif est causé par un déséquilibre entre les oxydants (les radicaux libres comprenant les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactives de l'azote) et le système de défense anti-oxydant. En cas de stress oxydatif, on va avoir une augmentation de

la production des cytokines pro-inflammatoires, ce qui provoquera des dommages cellulaires. Ce phénomène est un médiateur potentiel de la progression des parodontites. (Levy 2015)

Les espèces réactives de l'oxygène sont des espèces chimiques oxygénées qui contiennent un électron non apparié, ce sont donc des substances très réactives.

On retrouve parmi elles :

- Le radical hydroxyle  $\text{OH}^\bullet$  qui est l'espèce la plus réactive, c'est un puissant oxydant.
- Le radical superoxyde  $\text{O}_2^{\bullet -}$  qui a la réactivité la plus faible mais qui reste très toxique du fait des espèces secondaires qu'il génère.
- Les radicaux peroxydes  $\text{RO}_2^\bullet$  qui sont également des puissants oxydants. Ils provoquent une réaction en chaîne au niveau de la bicouche lipidique des membranes cellulaires. (Haleng et al. 2007)

Dans le cas des parodontites, ces espèces réactives sont responsables de dommages cellulaires (par peroxydation des lipides, détérioration de l'ADN ou des protéines) et ont donc des effets sur les tissus parodontaux : sur les cellules gingivales, sur la résorption osseuse (par activation des ostéoclastes), sur la dégradation des matrices (modification des glycosaminoglycanes ou protéoglycanes) et sur le collagène. (Bhusari et al. 2014)

Physiologiquement, les espèces réactives de l'oxygène sont produites en tant que messagers moléculaires et sont éliminées par les antioxydants mais en cas d'inflammation, leur production augmente notamment à cause des cellules du système immunitaire inné comme les neutrophiles ou les macrophages durant la phagocytose.

Durant cette phagocytose,  $\text{OH}^\bullet$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $\text{O}_2^-$  sont les produits finaux de la chaîne respiratoire mitochondriale. C'est ce qu'on appelle le « burst oxydatif ». Ce dernier produit des radicaux libres au-delà de ce que le système anti-oxydant endogène peut surmonter, l'état de stress oxydatif apparaît et il s'en suit des dommages cellulaires ainsi qu'une destruction tissulaire. (Reiter et al. 2015; Wang et al. 2017)

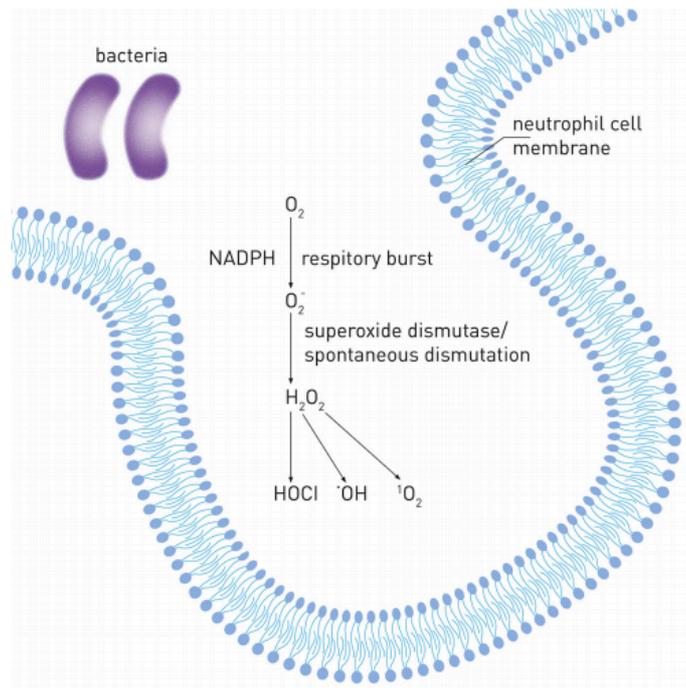


Figure 16 : mécanisme de production des espèces réactives de l'oxygène en cas parodontites (Wang et al. 2017)

Un phénotype « PMN hyperactif » a été découvert, il est caractérisé par une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène et de protéases. Les patients portant ce phénotype auraient donc plus de chance de développer une parodontite. (Sczepanik et al. 2020)

Le stress oxydatif a un rôle central dans les maladies parodontales (figure 17) car il crée une inflammation chronique et engendre des dommages cellulaires (via la peroxydation des lipides, destruction des protéines et de l'ADN). (Bhusari et al. 2014)

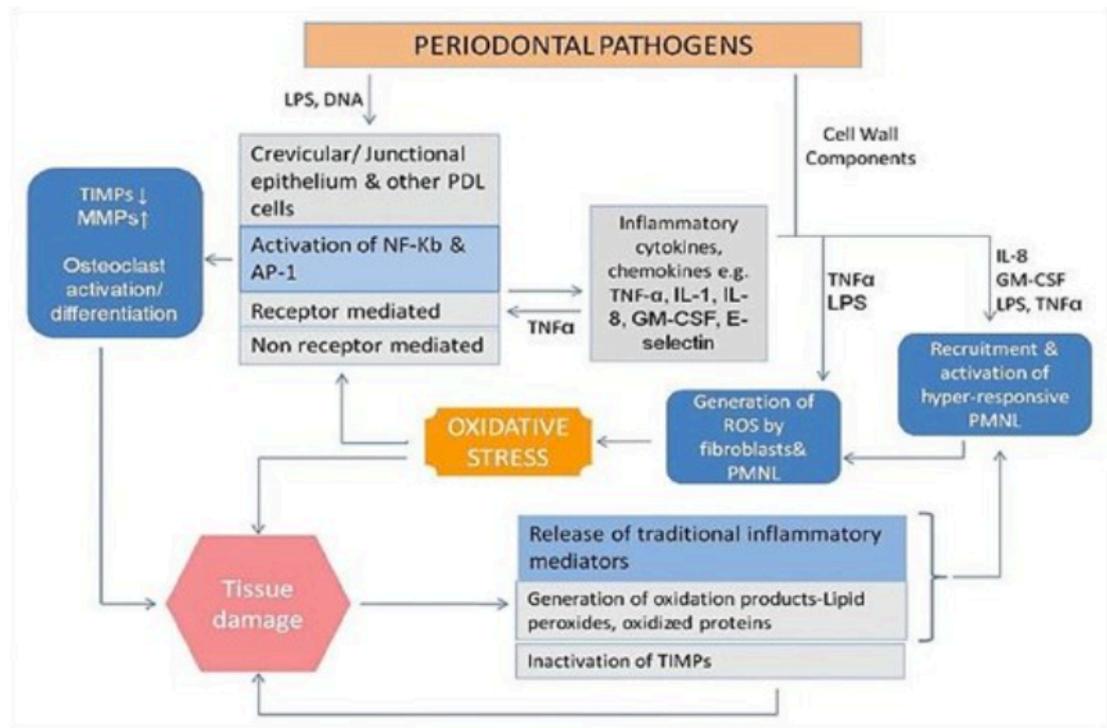


Figure 17 : stress oxydatif et parodontite (Bhusari et al. 2014)

Les antioxydants agissent en captant les radicaux libres. Ce sont des réducteurs qui donnent des électrons ou des atomes d'hydrogène. Ils peuvent être endogènes ou exogènes (par exemple apportés par l'alimentation comme la vitamine C ou les polyphénols).

Les antioxydants endogènes peuvent être des enzymes comme la superoxyde dismutase, la catalase, le glutathion peroxydase ou des systèmes non enzymatiques comme le glutathion, les œstrogènes, la mélanine, le coenzyme Q, l'acide urique et la mélatonine.

Pour mesurer le stress oxydatif, on mesure les produits de l'oxydation des lipides, protéines et de l'ADN :

- Les marqueurs de l'oxydation des lipides sont des aldéhydes comme le malondialdéhyde (MDA) ou les isoprostanes.
- Les marqueurs de l'oxydation des protéines sont des protéines carbonylées qui pourront être détectées par spectrophotométrie, test ELISA ou western blot.
- Le marqueur de l'oxydation des acides nucléiques le plus souvent utilisé est le nucléoside 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG).

(Haleng et al. 2007)

### 3. La mélatonine

#### 3.1. Présentation de la mélatonine

La mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine (figure 18) est une neurohormone découverte et isolée à partir de la glande pinéale de bœuf en 1958 par Aaron Lerner. (Lerner et al. 1959)

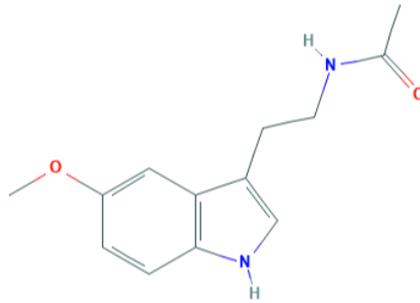


Figure 18 : structure chimique de la mélatonine (PubChem 2020)

#### 3.2. Pharmacocinétique

##### 3.2.1. Synthèse et sécrétion

###### 3.2.1.1. Généralités

La mélatonine est principalement sécrétée par la glande pinéale ou épiphyse (figure 19) et synthétisée par les pinéaloctes. Il y a aussi une sécrétion extrapinéale en plus faible quantité dans la rétine, la peau, les plaquettes, la moelle osseuse, dans l'intestin et probablement d'autres structures. (Claustrat et al. 2005)

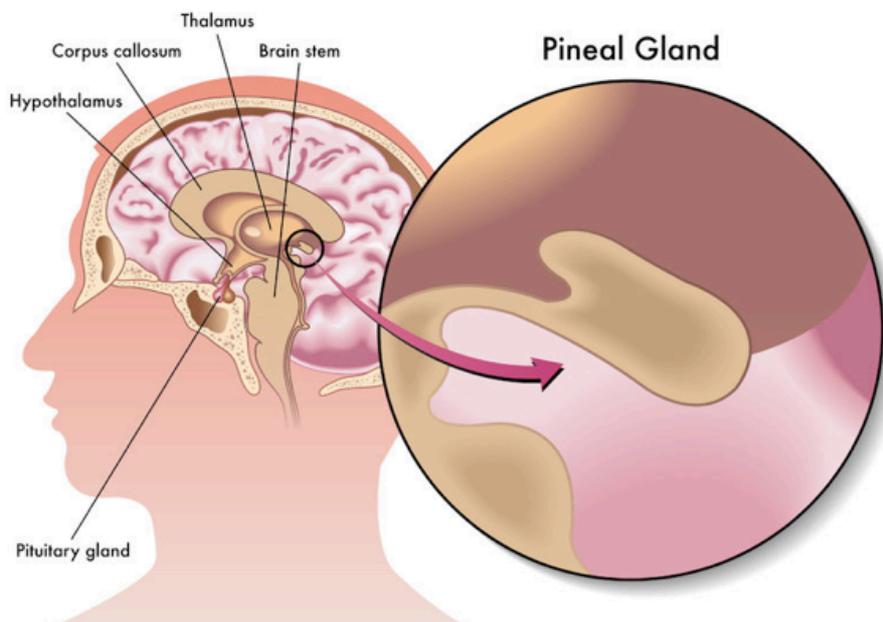


Figure 19 : la glande pinéale (Joyeux 2016)

La synthèse de mélatonine s'effectue à partir d'un acide aminé, le tryptophane. Il est capté par les cellules du parenchyme épiphysaire et est hydroxylé en 5-hydroxytryptophane. Ensuite celui-ci est décarboxylé pour donner la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine. La sérotonine sera transformée en mélatonine par le biais de deux enzymes : tout d'abord elle est acétylée en N-acétylsérotonine par l'arylalkylamine-N-acétyltransférase (AA-NAT), puis la N-acétylsérotonine est méthylée par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) en mélatonine. (Tordjman et al. 2017) (figure 20)

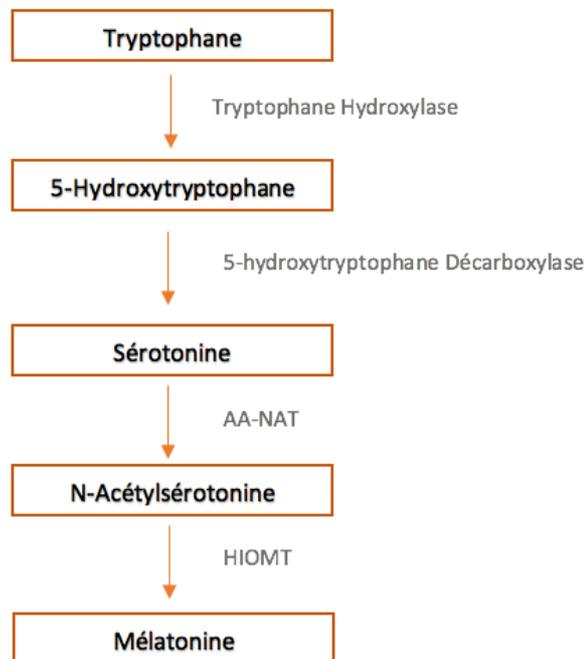


Figure 20 : schéma de la synthèse de la mélatonine (Tordjman et al. 2017)

#### 3.2.1.2. Sécrétion circadienne

Le cycle lumière-obscurité est le principal régulateur de l'hormone et la sécrétion de la mélatonine est qualifiée de circadienne. En effet, elle se fait sur 24h, et est pour un même individu reproductible de jour en jour, avec des taux très bas pendant le jour et très élevés la nuit (10 fois supérieur). Le pic de sécrétion se situe vers 2-3h du matin. (Figure 21)

La rythmicité de cette sécrétion est réglée par l'horloge interne, c'est-à-dire les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. (Selmaoui et Touitou 2003)

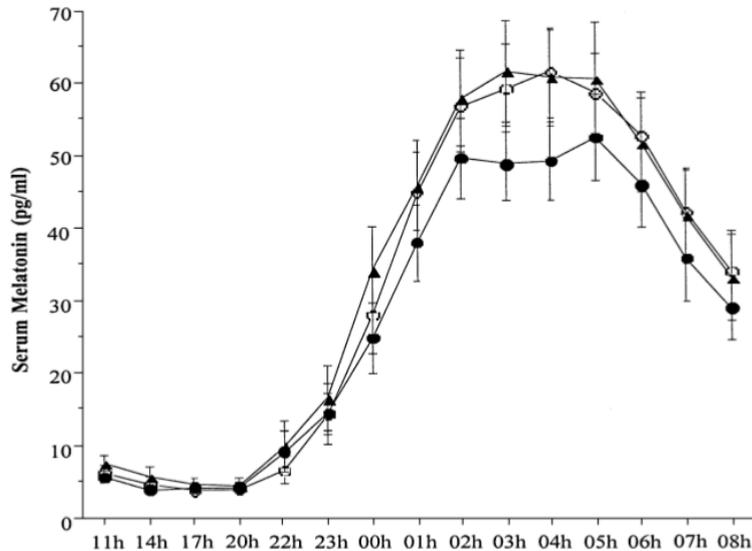


Figure 21 : rythme circadien de la mélatonine sur 3 sessions de 24h, espacée tout d'abord de 2 semaines pour les 2 premières puis de 4 semaines en la 2ème et la 3ème. (Selmaoui et Touitou 2003)

Les taux de mélatonine sécrétées varient aussi grandement en fonction de l'âge. En effet, sa production est faible jusqu'à l'âge de 3 mois (la mélatonine de la mère passe dans le lait maternel). Après maturation, le système de production s'installe et augmente progressivement avec un maximum chez l'enfant, puis diminue à la puberté et enfin se stabilise à l'âge adulte puis décroît avec le vieillissement.

### 3.2.1.3. Contrôle/régulation de la production

#### Régulation photo-neuronale :

Comme évoqué précédemment on a un contrôle de la sécrétion de mélatonine via la lumière. L'information lumineuse est tout d'abord captée par les photorécepteurs de la rétine qui convertissent la lumière en signaux électriques transmis au noyau suprachiasmatique par le tractus rétino-hypothalamique puis au noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, puis au tractus intermédiolatéral de la moelle épinière thoracique haute. Ensuite les fibres pré-ganglionnaires cholinergiques font synapse sur le ganglion sympathique cervical supérieur (GCS). Les fibres post ganglionnaires innervent pour finir la glande pinéale.

Selon l'information qui atteint les pinéocytes, la synthèse de mélatonine est activée ou inhibée. (Korkmaz et al. 2009)

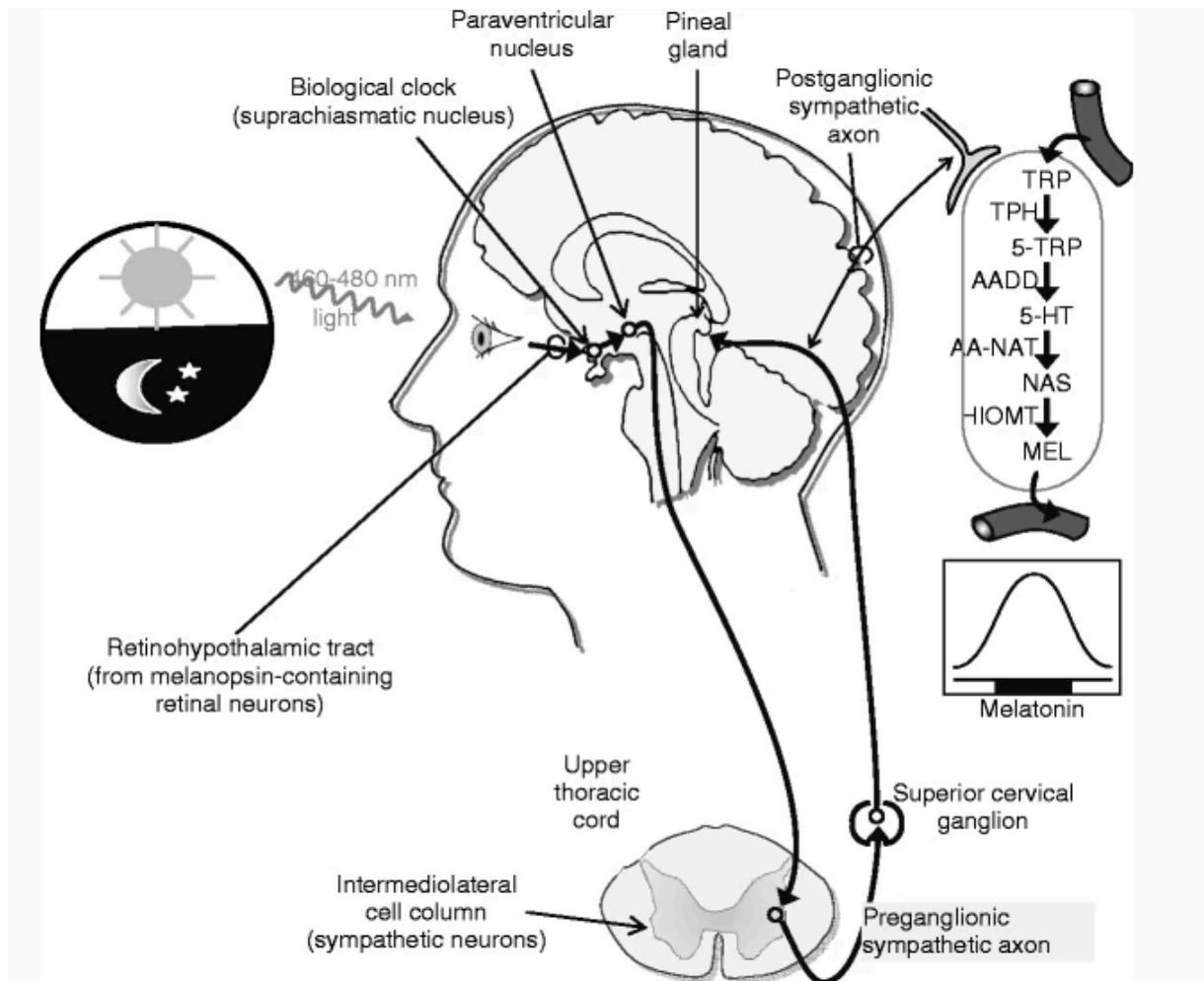


Figure 22 : régulation photo-neuronale de la synthèse de mélatonine (Korkmaz et al. 2009)

### Régulation adrénérgique (figure 23) :

La quantité de mélatonine synthétisée la nuit est liée à la libération de Norépinéphrine (NE) suite au message neuronal du noyau suprachiasmatique. Elle stimule les récepteurs bêta1 et alpha 1 adrénérgiques des pinéaloctes et l'adénylate cyclase. L'activation de l'adénylate cyclase via ces récepteurs va augmenter la production de l'AMPc, qui va à son tour activer différentes protéines permettant d'augmenter l'expression de la AA-NAT et donc la production de mélatonine.

La lumière est le principal régulateur de cet axe mais on a aussi une régulation interne qui limite la production nocturne de mélatonine. C'est la protéine ICER qui inhibe la voie principale de synthèse de mélatonine. On a aussi un rétrocontrôle négatif de la mélatonine elle-même sur le noyau suprachiasmatique. Enfin, la synthèse de mélatonine dépend de la disponibilité en tryptophane. (Claustrat et al. 2005; Touitou 2008)

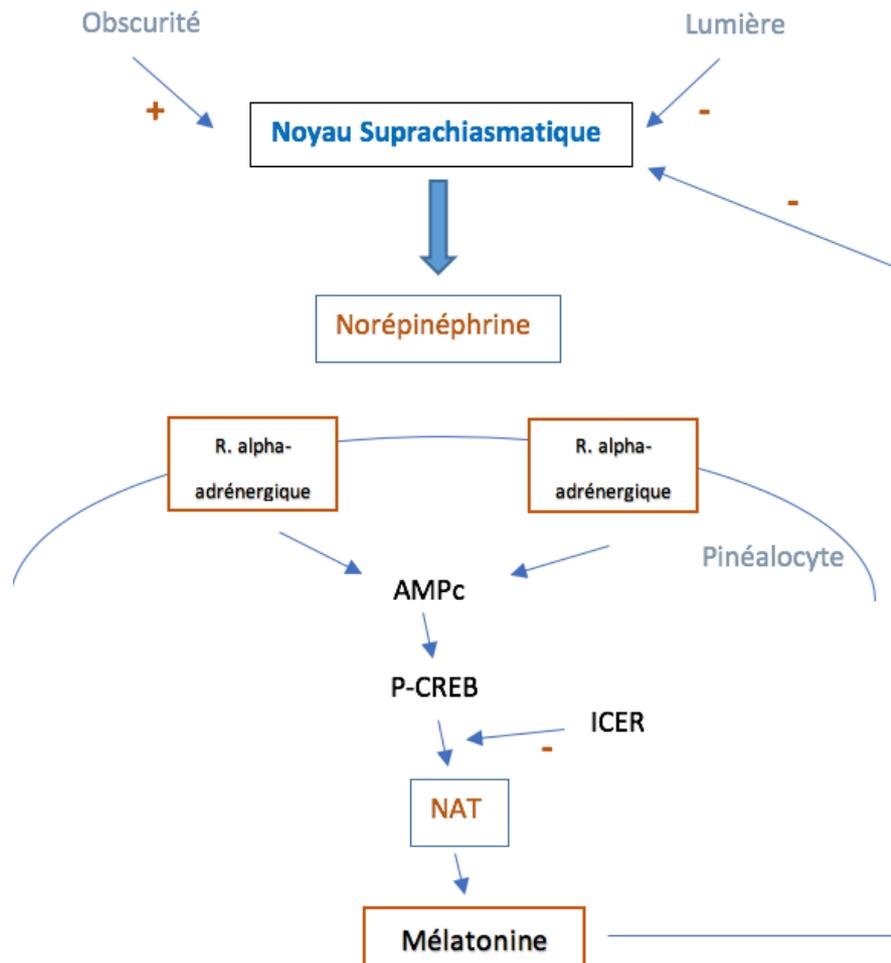


Figure 23 : régulation adrénergique de la synthèse de mélatonine. (Touitou 2008)

#### 3.2.1.4. Facteurs externes pouvant influencer la sécrétion

En plus de la lumière, d'autres facteurs peuvent influencer sur la sécrétion de la mélatonine (rassemblés dans le tableau 3).

Concernant tout d'abord les médicaments : les bêtabloquants sont des antagonistes des récepteurs bêta et peuvent, en agissant sur la production de Noradrénaline et donc de mélatonine, provoquer des troubles du sommeil. Une étude a montré qu'après un mois de traitement avec l'Aténolol, le Propranolol ou le Métoprolol, on observe une diminution de l'excrétion urinaire nocturne de mélatonine. (Brismar et al. 1988)

Des études ont montré que la dopamine joue un rôle dans la régulation des cycles veille/sommeil. Elle peut inhiber la synthèse de mélatonine. Ainsi, les neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques) peuvent provoquer une augmentation des taux de mélatonine. (Nguyen-Legros et al. 1996)

Le système GABAergique a une action inhibitrice sur la mélatonine. La prise de benzodiazépines (qui agissent au niveau des récepteurs GABA de l'épiphyse) diminue l'activité de la AA-NAT et donc la synthèse de mélatonine. (Hajak et al. 1996) La Fluoxétine est le seul antidépresseur qui diminue la sécrétion de mélatonine. (Childs et al. 1995) Enfin les AINS pris le soir peuvent provoquer une baisse du taux de mélatonine. (Murphy et al. 1996)

Certaines habitudes alimentaires pourraient moduler les taux de mélatonine. La caféine peut à la fois stimuler et inhiber sa synthèse. Les mécanismes ne sont pas encore bien connus mais cela dépend des individus et de leur façon de le métaboliser. L'alcool semble diminuer les taux de mélatonine dans le sang mais cela dépend des quantités ingérées et du type d'alcool. Cette substance perturberait le schéma du sommeil car elle inhiberait la fonction pinéale par stimulation des récepteurs GABA.

L'alimentation pourrait aussi jouer un rôle même s'il reste minime. En effet, certains aliments contiennent de la mélatonine ou du tryptophane, c'est le cas par exemple de certains légumes comme la tomate, des noix ou des produits laitiers. Certains produits sont aussi riches en nutriments (comme les folates, le magnésium, le zinc, les acides gras ou la vitamines B6) qui agissent comme cofacteur et activateur de la synthèse du tryptophane. (Peuhkuri et al. 2012) Enfin, selon une étude récente, l'alcool et la nicotine pris 4h avant le coucher diminuerait la qualité du sommeil. Pour la caféine, en revanche, aucun grand changement n'a été observé. (Spadola et al. 2019)

<b>Facteurs exogènes et endogènes</b>	<b>Influence sur la sécrétion</b>
<b>Lumière</b>	-
<b>AINS</b>	-
<b>Béta-bloquants</b>	-
<b>Benzodiazépine (hypnotiques, anxiolytiques)</b>	-
<b>Fluoxétine (antidépresseur)</b>	-
<b>Neuroleptiques</b>	+
<b>Tabac, alcool</b>	-
<b>Caféine</b>	+/-
<b>Certains aliments</b>	+

Tableau 3 : Facteurs pouvant influencer la sécrétion de mélatonine

### **3.2.2. Distribution**

La mélatonine n'est pas stockée dans l'épiphyse et de ce fait, une fois synthétisée, elle est rapidement libérée pour rejoindre la circulation sanguine mais aussi d'autres liquides biologiques comme la salive par diffusion passive. Le profil plasmatique de la mélatonine reflète donc la sécrétion hormonale.

Dans le plasma, elle est principalement liée aux protéines plasmatiques comme l'albumine. Elle présente une haute solubilité dans les lipides et l'eau ce qui facilite son passage à travers les membranes cellulaires. La mélatonine peut gagner tous les tissus du corps humain y compris le cerveau. Elle peut même traverser la barrière hémato-encéphalique pour y moduler l'activité du cerveau.

Elle a une demi-vie relativement courte, due principalement à un fort effet de premier passage hépatique. Dans le cas d'une administration intra-veineuse, la mélatonine est rapidement distribuée (demi-vie de 0,5 à 5,6 min). En administration orale, le pic de concentration plasmatique survient dans les 60 min. La diminution de la concentration plasmatique est biphasique, avec une demi-vie à 2 minutes pour la première phase puis 20 minutes pour la deuxième phase. (Tordjman et al. 2017)

### **3.2.3. Catabolisme et excrétion**

La mélatonine circulante est rapidement métabolisée principalement par le foie. Elle subit d'abord une hydroxylation en position 6 par le cytochrome P450 CYP1A2, suivi ensuite par une conjugaison avec le sulfate (à 90%) ou avec l'acide glucuronique (à 10%). Elle sera ensuite excrétée par les urines. En revanche, 5% de la mélatonine du sérum excrétée sera non métabolisée dans les urines.

Le métabolite principal est le 6-sulfatoxy-mélatonine (6-SM). Il est inactif et son excrétion urinaire reflète la concentration plasmatique en mélatonine. Il peut donc être dosé.

(Tordjman et al. 2017)

Pendant longtemps, le 6-SM était considéré comme le seul métabolite de la mélatonine et la plupart des études se concentraient dessus. Dorénavant, le métabolisme de la mélatonine est considéré comme étant beaucoup plus complexe : elle serait métabolisée à la fois par un processus enzymatique, par un processus pseudo-enzymatique ou par son interaction avec les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, donnant ainsi de nombreux métabolites : N-

acetyl-N-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK), N-acétyl-5-méthoxykynuramine (AMK), 3-acétamidométhyl-6méthoxycinnolinone (AMMC), N-acétyl-5méthoxy-3-nitrokynuramine (AMNK) (Tan et al. 2015). (figure 24).

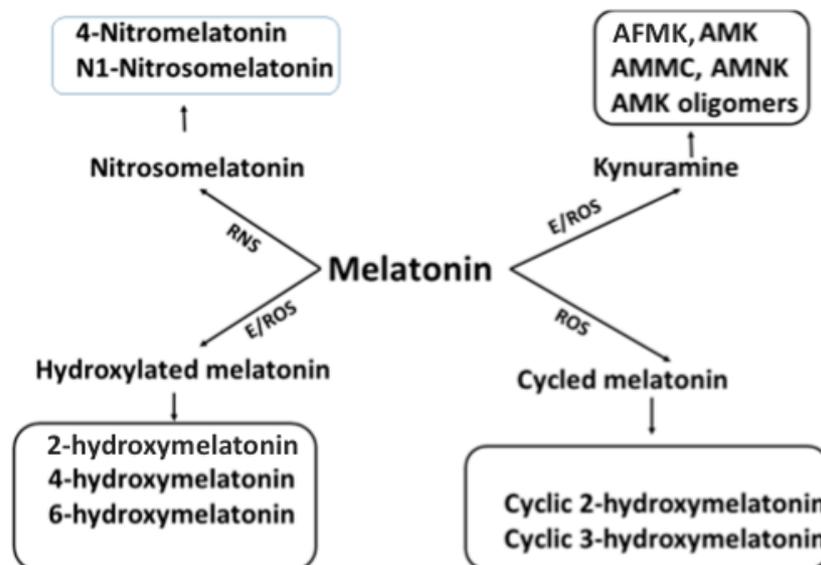


Figure 24 : Schéma du profil métabolique de la mélatonine chez les animaux. (ROS : espèces réactives de l'oxygène, RNS : espèces réactives de l'azote, E : enzymes comme le cytochrome P450, indoleamine 2 dioxygénase (IDO), myeloperoxydase (MPO), mélatonin 2-hydroxylase (M2H)). (Tan et al. 2015)

### 3.3. Mécanisme d'action et récepteurs

#### 3.3.1. Modes d'action

La mélatonine est une hormone aux nombreuses fonctions qui agit selon deux modes d'action. Le plus commun est l'action indirecte via des récepteurs spécifiques, les récepteurs mélatoninergiques. Ils régulent une grande variété de processus physiologiques comme la décharge neuronale, la vasoconstriction artérielle, la prolifération cellulaire, la réponse immunitaire et les fonctions reproductrices et métaboliques. La mélatonine peut également agir directement sans l'intermédiaire de récepteurs : en effet, de par son caractère amphiphile la mélatonine traverse aisément les membranes cellulaires, interagissant alors avec des protéines intracellulaires comme le récepteur nucléaire ROR/RZR, la quinone réductase et la calmoduline.

Le second mode d'action est direct, il s'agit d'une action anti-oxydante par capture des radicaux libres. (Claustrat et al. 2005; Zhang et Zhang 2014; Cipolla-Neto et Amaral 2018)

### **3.3.2. Les récepteurs mélatoninergiques**

#### **3.3.2.1. Généralités**

En 1998 une nouvelle nomenclature a été créée par le comité de l'Union Internationale de Pharmacologie (IUPHAR). Elle comprenait le récepteur MT1, MT2 et le site de liaison *MT3*.

Le site de liaison *MT3* est en réalité l'enzyme quinone réductase 2 (QR2) et sera donc retirée de la classification. La classification actuelle contient donc deux récepteurs mélatoninergiques membranaires MT1 et MT2. (Dubocovich et al. 2010) Il existe aussi des récepteurs nucléaires orphelins RZR/ROR.

#### **3.3.2.2. Structure des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2**

MT1 et MT2 appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G et ont donc des caractéristiques communes notamment celle d'être constituées de sept domaines transmembranaires, d'avoir une extrémité N-terminale extracellulaire et une extrémité C-terminale intracellulaire.

MT1 et MT2 se distinguent au sein de cette superfamille par certaines séquences structurales ou motifs qui leur sont propres.

Ce sont des protéines de 350 à 365 acides aminés, leur poids moléculaire varie de 40 à 47kDa. Ils ont deux sites de glycosylations à l'extrémité N-terminale et un site de phosphorylation à la protéine kinase C (PKC) à l'extrémité C-terminale. Ces trois sites participent à la régulation de la fonction du récepteur en intervenant dans la signalisation. (Guardiola-Lemaitre 2005)

#### **3.3.2.3. Localisation de MT1 et MT2**

On retrouve MT1 et MT2 au niveau central dans toutes les structures du système nerveux central, les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et du lobe antérieur de l'hypophyse. On les retrouve aussi au niveau des tissus périphériques comme le tractus gastro-intestinal, les poumons, la rate, le thymus, les reins, la prostate, les vaisseaux sanguins, les lymphocytes, les neutrophiles, les tissus adipeux ou encore dans la muqueuse orale.

Cette omniprésence des récepteurs mélatoninergiques prouve bien que la mélatonine a de nombreux rôles avec des effets sur le système nerveux central, les hormones de la reproduction (axe hypothalamohypophysogonadique), le système cardiovasculaire, gastro-intestinal, immunologique et sur le métabolisme glucidique. (Guardiola-Lemaitre 2005)

#### 3.3.2.4. Voie de signalisation de MT1 et MT2

MT1 et MT2 agissent sur la voie de l'AMPc. Parallèlement à cette voie, les récepteurs mélatoninergiques sont également couplés à d'autres voies de signalisation :

- L'activation de MT1 ou de MT2 augmente la concentration de calcium intracellulaire ce qui stimule la protéine kinase C suite à l'activation de la phospholipase C (PLC)
- MT1 stimule aussi les courants potassiques hyperpolarisant, impliqués dans l'inhibition de l'activité électrique spontanée du système nerveux central.
- MT2 agit sur la voie de la GMPc (guanosine monophosphate cyclique)

(Guardiola-Lemaitre 2005)

#### 3.3.2.5. Régulation de MT1 et MT2

La biodisponibilité de la mélatonine régule l'expression des récepteurs, celle-ci étant inversement corrélée à la concentration de mélatonine plasmatique (augmentant par exemple au cours de la journée quand le taux de mélatonine est bas). (Claustrat et al. 2005)

#### 3.3.2.6. Récepteur nucléaire RZR/ROR

Certains effets de la mélatonine ne peuvent pas être juste expliqués par le mode d'action (direct par la capture des radicaux libres ou indirect via les récepteurs membranaires). Comme nous l'avons déjà évoqué, la mélatonine est amphiphile et peut donc, de par son caractère lipophile, traverser les membranes biologiques. La mélatonine est un ligand naturel pour le récepteur nucléaire orphelin appartenant à la superfamille RZR/ROR. Des études récentes ont montré que ce récepteur mélatoninergique nucléaire pourrait jouer un rôle dans l'action immunomodulatrice de la mélatonine. (Claustrat et al. 2005)

### **3.4. Effets physiologiques de la mélatonine**

#### **3.4.1. Régulation des rythmes circadiens et action sur le sommeil**

Les mammifères, y compris l'Homme, vivent suivant des rythmes de différentes périodes. L'un d'eux, le rythme circadien, est un cycle d'environ 24h (rythme du cortisol ou de la température notamment). Ces rythmes sont contrôlés par l'horloge interne située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus antérieure. L'horloge interne est sous le contrôle de

gènes et de facteurs environnementaux comme l'alternance de lumière et d'obscurité ou l'alternance de veille et sommeil.

Comme évoqué précédemment, la mélatonine suit elle aussi une production circadienne, c'est un transducteur de l'information lumineuse donnant ainsi à l'organisme l'information du jour et de la nuit. (Touitou 2016)

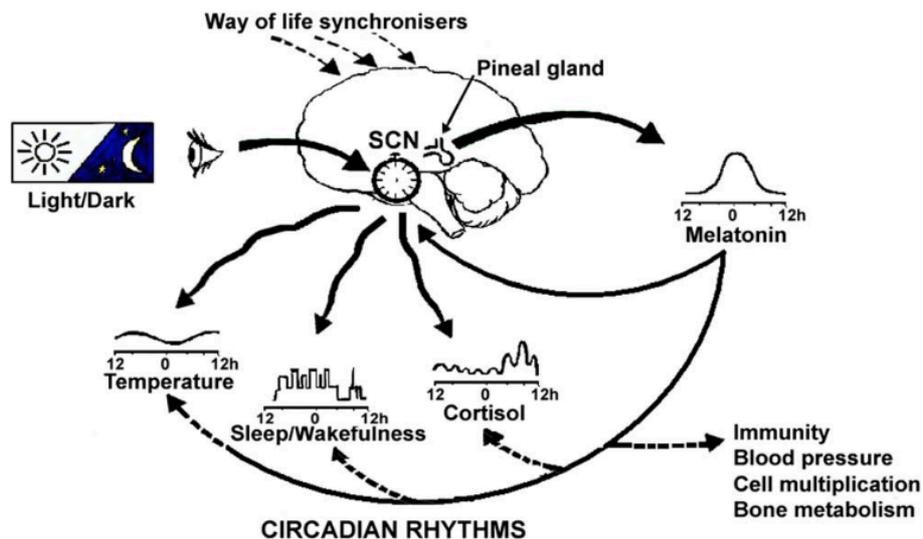


Figure 25 : la mélatonine régule les rythmes circadiens (Claustrat et al. 2005)

En plus de la régulation du rythme veille/sommeil, la mélatonine est un synchroniseur endogène et chronobiotique qui stabilise et renforce le rythme circadien. Elle est notamment utilisée pour traiter les troubles du sommeil provoqués par le « jet lag ». (Cipolla-Neto et Amaral 2018)

En tant qu'hormone, la mélatonine distribue, selon son rythme de sécrétion journalier, un signal temporel à de nombreux tissus cibles qui ont des récepteurs mélatoninergiques. Elle donne un rythme circadien à certaines structures tissulaires comme l'adénohypophyse ou synchronise les oscillateurs périphériques comme la glande surrénale foetale mais aussi beaucoup d'autres tissus périphériques (pancréas, foie, rein, cœur, poumon, graisse, peau, etc...). (Tordjman et al. 2017)

La mélatonine est efficace pour réduire le temps d'endormissement, augmenter la durée totale du sommeil, diminuer les réveils nocturnes et d'améliorer la qualité du sommeil. La production de mélatonine a la propriété de faire passer l'organisme du jour biologique (apport et stockage d'énergie, élévation du taux de cortisol, ...) à la nuit biologique (avec le sommeil,

température corporelle plus basse, consommation de l'énergie stockée et taux de cortisol qui diminue). De nombreuses études ont prouvé que la mélatonine était efficace pour traiter l'insomnie primaire chez les personnes âgées mais aussi chez les patients avec des problèmes de sommeil associés à des problèmes neurologiques et maladies neurodégénératives. (Cipolla-Neto et Amaral 2018)

#### **3.4.2. Action sur la pression sanguine**

La pression sanguine suit un rythme circadien : elle est maximale au milieu de la matinée puis diminue progressivement tout au long de la journée. Elle est plus basse la nuit et augmente juste avant le réveil. Des études suggèrent que la mélatonine pourrait avoir une influence sur la pression sanguine. En effet, chez des rats atteints d'hypertension, des taux plus bas de mélatonine ont été mesurés dans le sérum et l'administration de mélatonine diminue la pression sanguine pour atteindre des valeurs normales chez ces animaux. Des études aux résultats similaires ont été réalisées chez l'Homme.

La mélatonine pourrait agir sur la pression sanguine via ses récepteurs localisés dans les vaisseaux périphériques ou dans des zones du système nerveux central participant à la régulation de la pression sanguine. (Korkmaz et al. 2009)

La mélatonine a aussi un rôle dans la régulation d'autres paramètres du système cardiovasculaire comme le rythme cardiaque et la résistance vasculaire. (Cipolla-Neto et Amaral 2018)

#### **3.4.3. Action de la mélatonine sur le système immunitaire et l'inflammation**

La relation entre la mélatonine et le système immunitaire est maintenant bien connue. Une immunodépression est par exemple observée en cas de taux de mélatonine plus bas que la normale dans le sang. De plus, certaines réactions immunodépressives provoquées par des médicaments peuvent être contrées par la prise de mélatonine. (Cutando et al. 2007)

La mélatonine présente tout d'abord une action immunomodulatrice sur la réponse immunitaire innée. En effet, la mélatonine booste le système immunitaire en augmentant la production de monocytes, macrophages, neutrophiles et les cellules « natural killers ». Des

récepteurs mélatoninergiques ont également été trouvés sur ces cellules. (Srinivasan et al. 2005)

La mélatonine agit aussi sur le système immunitaire en jouant sur la production des cytokines par les cellules immunocompétantes. Elle stimule la production des interleukines IL2, TNF alpha et IL6 sur des cultures de cellules mononuclées humaines. (Srinivasan et al. 2005)

Enfin, son action immunomodulatrice se joue aussi au niveau de la réponse immunitaire spécifique. Elle stimule les réponses immunitaires cellulaires (lymphocytes T) et humorales (production d'anticorps par les lymphocytes B). (Carrillo-Vico et al. 2013)

#### **3.4.4. Action anti-oxydante**

La mélatonine est un puissant anti-oxydant. Elle protège les cellules et les tissus des blessures induites par le stress oxydatif (Meng et al. 2017).

Elle réduit le stress oxydatif de deux façons : directement, en piégeant les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote mais aussi indirectement, en stimulant des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, le glutathion peroxydase et le glutathion reductase) ou en inhibant l'activité des enzymes pro-oxydantes (par exemple NOS : nitric oxyde synthase). (Reiter et al. 2016)

En outre, la mélatonine est capable de chélater des métaux toxiques pour l'organisme comme le cadmium, le mercure, l'arsenic, l'aluminium ou le chromium, qui sont tous impliqués dans la génération de radicaux libres. (Meng et al. 2017). Elle permet aussi de maintenir l'homéostasie mitochondriale. (Zhang et Zhang 2014)

L'action antioxydante directe de la mélatonine est connue depuis plus de 25 ans. (Reiter et al. 2016). Quand la mélatonine interagit avec le radical hydroxyl  $\bullet\text{OH}$ , cela initie la réaction en cascade qui produit ses métabolites : le 3-hydroxymélatonine cyclique (C-3HOM), le N-acétyl-N-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK) et la N-acétyl-5-méthoxykynuramine (AMK). (Figure 26)

Les réactions physicochimiques entre mélatonine et les radicaux libres sont de trois types : transfert d'électron, transfert d'atome d'hydrogène ou ajout de radical. (Zhang et Zhang 2014)

Les métabolites de la mélatonine sont aussi impliqués dans la capture des radicaux libres et certains sont même encore plus efficaces que leurs précurseurs. Ceux-ci, en complément avec la mélatonine, en font un des anti-oxydants les plus puissants, supérieur au glutathion, à la vitamine C, E ou à la NADH. (Meng et al. 2017). Grâce à cette cascade de réaction, une molécule de mélatonine peut capturer jusqu'à 10 radicaux libres. (Reiter et al. 2016). Cette cascade de réaction ne permet pas uniquement d'amplifier l'efficacité de la mélatonine en tant qu'antioxydant, elle permet aussi d'augmenter le spectre des radicaux capturés. La mélatonine peut donc capturer une grande variété d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote comme le radical hydroxyle, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, l'oxygène singulet, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO, NOO<sup>-</sup>, le radical hypochlorite, LOO<sup>-</sup>, etc... (Tan et al. 2015)

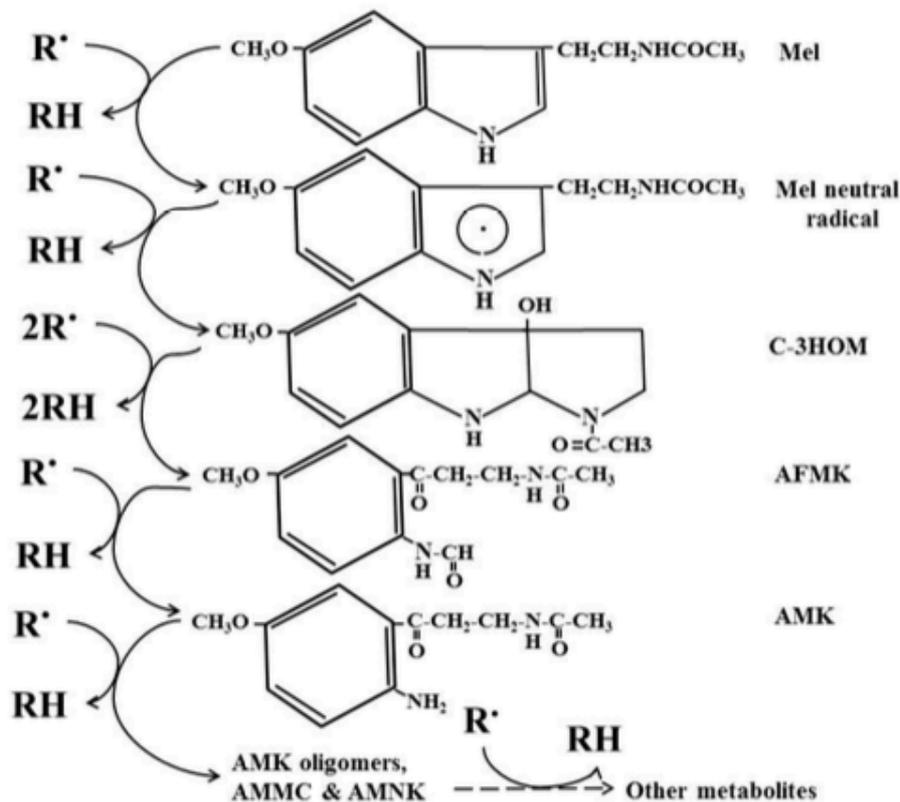


Figure 26 : schéma de la réaction en cascade de la mélatonine et de ses métabolites avec les radicaux libres. (R = radical, RH = agent réduit). (Tan et al. 2015)

Dans la cellule, la mitochondrie est la cible principale de la mélatonine. La mitochondrie est la principale source intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène. La mélatonine protège la fonction mitochondriale (c'est-à-dire la respiration et la production d'ATP) du stress oxydatif : (Figure 27)

- Elle détoxifie (via son action de capture directe) des espèces réactives de l'oxygène quand elles entrent dans la mitochondrie. (A)

- Elle augmente l'activité des enzymes antioxydantes. (B)
- Elle stabilise la membrane mitochondriale (C)
- Elle augmente l'activité de la chaîne de transport d'électrons, augmentant la production d'ATP (D)
- Elle régule l'expression des gènes de la mitochondrie. (E)
- Elle régule le pore de transition de la perméabilité = MPTP (F).

(Zhang et Zhang 2014)

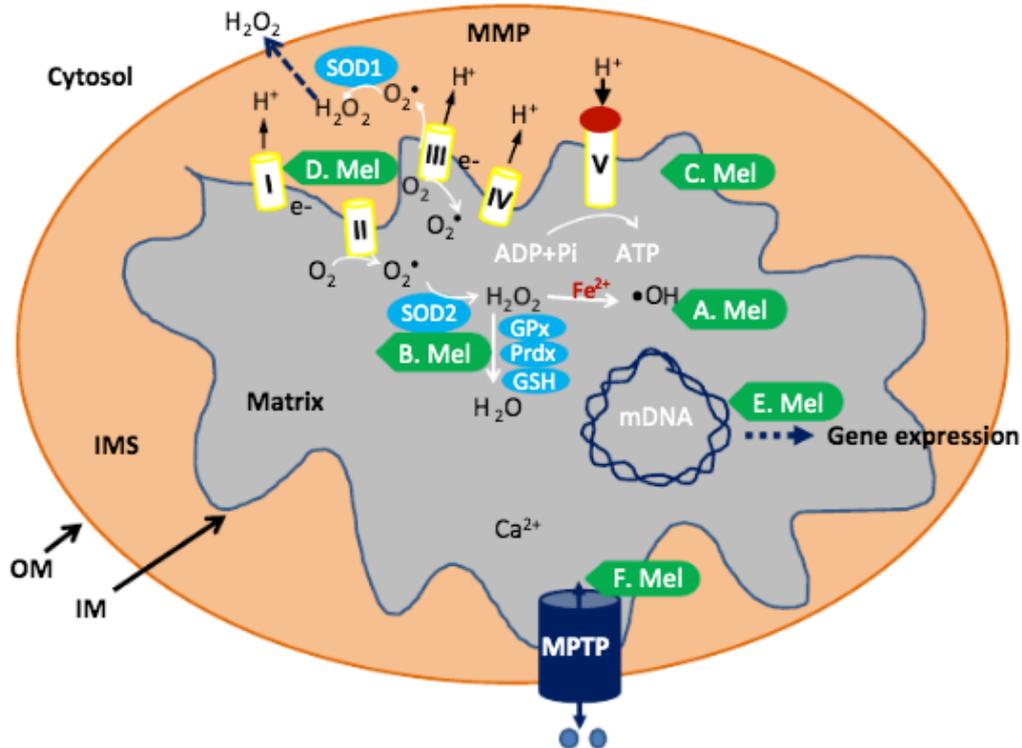


Figure 27 : schéma des mécanismes de protection de la fonction mitochondriale par la mélatonine. (Zhang et Zhang 2014).

Mel = mélatonine ; MMP = mitochondrial membrane potential ; MPTP = mitochondrial permeability transition pore ; SOD1 et 2 = superoxyde dismutase 1 et 2 ; GPx = glutathion peroxydase ; Prdx = peroxiredoxin ; GSH = Glutathion ; mDNA = ADN mitochondrial ; Les lettres romaines I, II, III, IV et V représentent le transport d'électron ; IM = membrane interne mitochondriale ; OM = membrane externe mitochondriale ; IMS = espace intermembranaire.

### 3.4.5. Action sur la masse corporelle et régulation de la masse osseuse

La mélatonine a un rôle très important dans la régulation du métabolisme énergétique, incluant le poids, la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose. Elle agit à toutes les étapes de la balance énergétique : lors de l'apport d'énergie avec l'alimentation, ainsi que lors

de la circulation, du stockage et de la dépense énergétique. De plus, en tant que molécule chronobiotique, elle synchronise les besoins énergétiques en fonction du jour et de la nuit. Chez des rats ayant subi une pinéalectomie, on a une perturbation des cycles de distribution de l'énergie et un désordre métabolique induisant une prise de poids associée à une augmentation de la prise alimentaire et une diminution des dépenses d'énergie. Sur ces mêmes rats, un traitement à base de mélatonine annule ces effets. La mélatonine régule aussi le flux des nutriments, améliore la sensibilité à l'insuline et régule sa sécrétion. Elle a donc une action anti-diabète. (Cipolla-Neto et Amaral 2018)

Cette hormone aurait aussi un rôle d'atténuation des dégâts causés par l'obésité et pourrait contrôler la masse corporelle. On a observé chez la souris, dans le cas de l'obésité, que les adipocytes produisaient des adipokines, du TNF-alpha, de la resistine et de la vistafine. Cette production excessive a pu être inhibée par une prise de 100mg/kg de mélatonine. De plus, une étude in vivo sur des rats obèses a démontré que la prise de 10mg/kg de mélatonine pourrait transformer les adipocytes blancs en adipocytes brun en augmentant la production de certaines protéines, ce qui diminuerait l'obésité. (Meng et al. 2017)

La mélatonine favorise aussi l'augmentation de la masse osseuse en activant la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse. Chez l'Homme, la mélatonine stimule la prolifération des cellules osseuses et la synthèse du collagène de type I dans ces cellules. Elle inhibe la résorption osseuse à travers sa régulation négative sur la formation et l'activation des ostéoclastes via l'axe RANKL. (Tordjman et al. 2017)

#### **3.4.6. Action sur l'humeur, la dépression et les troubles psychiatriques**

On observe une diminution de la sécrétion nocturne de mélatonine dans la plupart des troubles dépressifs, bipolaires, schizophréniques et autistiques. À l'inverse, une augmentation des taux de mélatonine est observée chez les patients traités par antidépresseurs et présentant un effet thérapeutique positif suite au traitement.

En ce qui concerne l'autisme, des troubles du sommeil sont observés chez 50 à 80% des patients, ce qui pourrait confirmer le lien avec le défaut de sécrétion nocturne de la mélatonine. (Tordjman et al. 2017)

### **3.4.7. Mélatonine et protection du cerveau**

La mélatonine agit sur de nombreuses fonctions neuronales comme la neurotransmission, la plasticité synaptique et la neuroplasticité, la neurotransformation et la neuroprotection. Cette dernière est probablement la plus importante pour la mélatonine. En effet, en utilisant plusieurs mécanismes cellulaires et systémiques, la mélatonine protège les neurones, les cellules gliales de la dégénérescence. Le cerveau est l'un de ses sites d'action anti-oxydante. (Cipolla-Neto et Amaral 2018)

De nombreuses études sur le rôle de la mélatonine dans la neuroprotection après un AVC ont été conduites chez des animaux. Une administration de mélatonine après un AVC expérimental réduit le volume de l'infarctus. Cet effet protecteur est observé à la fois sur la matière grise et blanche. La mélatonine réduit aussi la réponse inflammatoire et la formation de l'œdème cérébral. L'action de la mélatonine pourrait être étudiée dans le cadre d'un futur traitement pour les AVC chez l'humain.

En plus des effets protecteurs lors des AVC, des résultats positifs ont été obtenus sur des modèles animaux de lésions au cerveau chez des nouveau-nés, ce qui pourrait aussi montrer l'effet neuroprotecteur éventuel de la mélatonine chez les prématurés. Chez les enfants, les naissances prématurées sont une source importante de lésions cérébrales. Elles sont souvent associées à des problèmes neurologiques, cognitifs, éducatifs et sociaux. L'utilisation de la mélatonine pourrait être bénéfique dans cette situation. En effet, elle passe la barrière placentaire mais aussi la barrière hémato-encéphalique et bloque les mécanismes oxydatifs, inflammatoires et toxiques, tous impliqués dans la pathogénie des dommages cérébraux périnataux causés par la naissance prématurée. (Tordjman et al. 2017)

Comme nous l'avons vu précédemment la mélatonine permet de lutter contre le stress oxydatif. Cumulé avec son effet neuroprotecteur développé ici, cette molécule pourrait être une piste de traitement pour les maladies neurodégénératives comme Alzheimer, Parkinson, ou la maladie de Huntington. De futures études sur l'Homme seront nécessaires pour étoffer cette hypothèse.

#### **3.4.8. Effet anti cancer**

Des études menées chez les rats et chez l'Homme ont montré que la mélatonine aurait également un effet oncostatique sur plusieurs types de tumeurs : cancer du sein, carcinome ovarien et de l'endomètre, mélanome uveal (cancer de l'œil), cancer de la prostate, tumeur et hépatome intestinal. (Tordjman et al. 2017)

Les mécanismes impliqués seraient l'inhibition de la croissance des cellules tumorales et de leur prolifération. On retrouverait également une action sur le métabolisme des cellules tumorales, une amélioration de la sensibilité aux médicaments contre le cancer et une atténuation des effets secondaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie. (Meng et al. 2017)

### **3.5. Utilisation thérapeutique actuelle**

La mélatonine est utilisée depuis quelques années pour traiter les troubles du sommeil. Le statut réglementaire varie selon les pays. Au Canada, par exemple, la molécule est considérée comme un produit de santé naturel et aux États-Unis, quel que soit le dosage, elle est considérée comme un complément alimentaire.

En revanche, en France, elle est inscrite depuis 2011 sur la liste II des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. En 2007, le Circadin<sup>®</sup> (médicament contenant 2mg de mélatonine en libération prolongée) a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs pays européens y compris en France. Il est utilisé pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les patients de 55 ans et plus. Il bénéficie aussi d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) chez l'enfant de plus de 6 ans pour les perturbations du cycle veille-sommeil liées à des troubles du comportement.

Actuellement, en France, les compléments alimentaires contenant moins de 2mg de mélatonine par prise sont autorisés par décisions administratives auprès de la DGSSRF (direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes). (ANSES 2018)

### **3.6. Effets secondaires rapportés**

On a longtemps pensé que la mélatonine en tant que médicament ou complément alimentaire était sans effets secondaires. Cependant, suite à des effets indésirables signalés dans le cadre du dispositif de nutrivigilance, l'ANSES a montré « l'existence de populations et situations à risque pour lesquelles la consommation de mélatonine sous forme de complément alimentaire doit être évitée ou soumise à l'avis d'un médecin. Il s'agit en particulier des femmes enceintes et allaitantes, des enfants et adolescents, des personnes souffrant de maladies inflammatoires, auto-immunes, d'épilepsie, asthme, troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité ainsi que des personnes suivant un traitement médicamenteux. » (ANSES 2018)

Au niveau des effets indésirables, 90 déclarations ont été faites à l'ANSES entre 2009 et 2017. Parmi ces 90 déclarations, 19 ont été analysées, les autres n'étaient pas assez documentées pour être analysées. Il a surtout été rapporté de rares troubles neuropsychiques comme de la somnolence, de la fatigue, des maux de tête, des vertiges et une dépression temporaire. Il existe aussi quelques rares effets gastroentérologiques (douleurs abdominales et vomissements) et cardiovasculaires (palpitations et tachycardie).

Enfin, il existe des risques d'interactions avec certains médicaments, notamment les hypnotiques et benzodiazépines (dont elle augmente les effets) ou encore les médicaments contre l'hypertension artérielle.

Il faut aussi être vigilant avec les personnes prenant de la Fluvoxamine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine prescrit pour la dépression ou les troubles obsessionnels compulsifs) car elle augmente très fortement l'absorption de la mélatonine et donc amplifie ses effets. (ANSES 2018)

**Nous venons donc de voir que la mélatonine, une fois synthétisée par la glande pinéale pouvait gagner tout le corps humain et traverser les membranes des cellules. Ainsi, elle agit de manière directe ; elle a aussi un mode d'action indirect via les récepteurs mélatoninergiques. Cette hormone est appelée l'hormone du sommeil car elle régule les rythmes circadiens et les phases veille/sommeil. Elle présente également de nombreuses fonctions dans le corps, notamment une capacité anti-oxydante puissante. Elle régule aussi l'inflammation, module l'immunité et agit sur la masse osseuse. Ces propriétés pourraient**

faire de cette molécule un bon candidat de thérapie adjuvante pour les parodontites, car ce sont des pathologies inflammatoires d'origine bactérienne caractérisées par une lyse osseuse.

#### **4. Intérêt de la mélatonine dans le traitement des maladies parodontales : analyse critique de la littérature (études in vitro, in vivo et essais cliniques)**

La compréhension des mécanismes mis en jeu en cas de maladie parodontale est meilleure actuellement et les scientifiques recherchent de plus en plus de nouveaux traitements en complément de la thérapie non chirurgicale (débridement et surfaçage radiculaire : DSR) et la mélatonine en fait partie. Cette molécule pourrait-elle être efficace dans la stratégie thérapeutique des parodontites ? La mélatonine diffuse à travers le corps humain, se retrouve t'elle aussi au niveau de la cavité buccale ? Et si oui, les taux de mélatonine changent-ils en cas de parodontite ? Enfin, la mélatonine pourrait-elle être employée dans le traitement de la maladie parodontale ?

##### Stratégie de recherche :

Notre travail porte sur l'intérêt de la mélatonine dans le traitement des parodontites. Une recherche a été effectuée sur la base de données PubMed en utilisant les associations de mots clefs suivant :

- « melatonin » AND « periodontitis »
- « melatonin » [Mesh term] AND (« periodontitis» [Mesh term] OR “chronic periodontitis” [Mesh term] OR “aggressive periodontitis” [Mesh term])
- “melatonin” AND “human gingiva”
- “melatonin” AND “human periodontal ligament
- “melatonin” AND “human gingival fibroblast”

Un peu plus de 90 articles sont ressortis de ces recherches. En analysant les titres des études et/ou en lisant leurs résumés nous avons exclus ceux qui n'étaient pas en rapport avec le sujet de cette thèse et nous avons exclu les revues de la littérature.

## **4.1. Mélatonine et cavité orale**

### **4.1.1. Lieu de synthèse**

La mélatonine est synthétisée par la glande pinéale, puis elle est ensuite libérée dans la circulation sanguine. Elle diffuse passivement dans la salive et entre dans la cavité orale (Cutando et al. 2007). Les taux de mélatonine salivaire sont d'un quart à un tiers du taux de mélatonine dans la circulation sanguine et varient de 1 à 5 pg/mL durant la journée à 50 pg/mL après le pic nocturne. (Laakso et al. 1990)

Shimozuma et al. ont identifié grâce à l'immunohistochimie l'expression des enzymes permettant la transformation de la sérotonine en mélatonine (AA-NAT et HIOMT) dans les glandes salivaires des rongeurs et de l'Homme. La mélatonine peut donc être synthétisée localement dans ce tissu. (Shimozuma et al. 2011)

Dans une autre étude, il a été démontré que la gencive chez l'Homme est un site de synthèse extrapinéale de la mélatonine. En effet, on y retrouve l'expression de la AA-NAT et de l'HIOMT. (Thodur Madapusi et Ranga Rao 2018)

### **4.1.2. Récepteurs mélatoninergiques**

Les récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2 ont été identifiés dans la plupart des cellules du corps humain. On retrouve le récepteur MT1 dans les conduits salivaires et les acini, dans l'épithélium oral, les fibroblastes gingivaux et les ostéoblastes de l'os alvéolaire maxillaire. (Cutando et al. 2011)

Dans une première étude, le récepteur MT1 a été identifié par immunohistochimie et son ARNm par analyse RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) dans les glandes salivaires et la muqueuse buccale des rongeurs et de l'Homme. (Shimozuma et al. 2011).

Dans une autre étude, le récepteur MT1 a aussi été identifié dans les tissus gingivaux humain grâce à l'immunohistochimie (évaluation de la distribution qualitative) et la cytométrie de flux (quantification) ainsi que l'expression des gènes et protéines codant pour MT1 par RT-PCR. (Thodur Madapusi et Ranga Rao 2018)

Il apparaît donc clairement que les glandes salivaires, la muqueuse buccale et la gencive sont des tissus cibles pour la mélatonine. En plus de son action directe anti-oxydante grâce à la capture des radicaux libres, la mélatonine peut donc y agir via le récepteur MT1.

#### 4.1.3. Variation des taux de mélatonine en cas de parodontite.

La mélatonine est donc présente et synthétisée dans la cavité buccale, on la retrouve notamment dans la salive, dans le fluide gingival, mais aussi dans la gencive. Nous allons maintenant voir si les taux de mélatonine varient entre les patients en bonne santé parodontale et ceux atteints de parodontite. Les résultats des études seront résumés dans le tableau 4.

Gomez-Moreno et al. et Bertl et al. ont étudié les taux de mélatonine salivaire et plasmatique en comparant des individus sains et d'autres atteints de maladie parodontale. Les études font ressortir que les taux de mélatonine diminuent en cas de maladie parodontale. (Gómez-Moreno et al. 2007; Bertl et al. 2013)

D'autres auteurs ont démontré que les taux de mélatonine variaient en fonction du degré d'atteinte de la maladie parodontale : ils diminuent quand on passe de l'état de santé à gingivite et à parodontite chronique et ils sont les plus bas chez les patients atteints de parodontite agressive. Cela est valable à la fois pour la mélatonine salivaire (Cutando et al. 2006; Mhaske et al. 2010; Srinath et al. 2010; Hagh et al. 2011; Almughrabi et al. 2013), la mélatonine plasmatique (Cutando et al. 2006) et la mélatonine du fluide créviculaire (Srinath et al. 2010; Almughrabi et al. 2013; Ghallab et al. 2016).

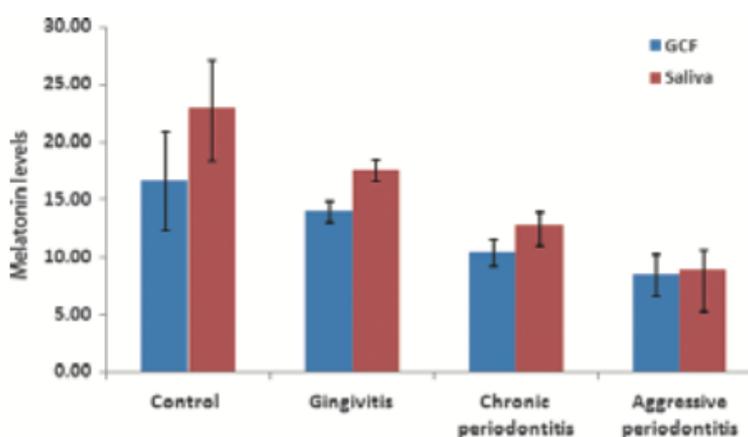


Figure 28 : les taux de mélatonine dans la salive et le fluide gingival (Almughrabi et al. 2013)

Cependant, des résultats différents ont été trouvés dans deux études. En effet pour Lodhi et al. les taux de mélatonine salivaire étaient plus élevés chez les patients avec le statut

inflammatoire le plus élevé. Ceci pourrait s'expliquer par un processus compensatoire pour combattre l'inflammation de la gencive. (Lodhi et al. 2016)

Pour Balaji et al, il n'y a pas de différence significative au niveau des taux salivaires et plasmatiques entre les patients sains ou atteints par la maladie parodontale. En revanche, c'est la première étude qui démontre la présence de mélatonine dans les tissus gingivaux, et à nouveau les taux de mélatonine sont plus bas chez les individus atteints par la parodontite que chez les patients en bonne santé. (Balaji et al. 2015)

Une thérapie parodontale non chirurgicale permet un retour à la normal des taux de mélatonine salivaire, mais pas du sérum, accompagné par une diminution de l'inflammation parodontale. Cela suggère que l'implication de la mélatonine localement dans la pathogénèse de la parodontite pourrait être due à ses capacités anti-oxydante. (Bertl et al. 2013)

Enfin, dans une étude ayant pour but l'évaluation de la gencive en tant que site de synthèse de la mélatonine, il a été observé que les taux des enzymes clés de la biosynthèse de mélatonine, AA-NAT (Arakylamine-N-acétyltransférase qui transforme la sérotonine en N-acétyl-sérotonine) et HIOMT (Hydroxyindole-O-méthyltransférase qui transforme la N-acétyl-sérotonine en mélatonine) mais aussi les taux des gènes codant pour les récepteurs MT1 et les taux de MT1 étaient plus élevés chez les patients non-fumeurs et non atteints de maladie parodontale. Ces taux sont aussi plus bas chez les individus fumeurs et atteints par la maladie parodontale. Le tabagisme et l'inflammation parodontale altèreraient donc l'expression du gène et du récepteur MT1 et auraient une influence à un niveau génique et protéique sur la biosynthèse de la mélatonine. (Thodur Madapusi et Ranga Rao 2018)

- Parodontite associé au diabète

Le lien entre diabète et maladie parodontale est bien connu. Les deux s'influencent mutuellement. La mélatonine jouerait un rôle dans la pathogénèse du diabète et des maladies parodontales. Le diabète entraîne de nombreuses complications notamment via le stress oxydatif, il affecte aussi le métabolisme osseux. En plus de son activité anti-oxydante, anti-inflammatoire et anti-résorption osseuse, la mélatonine agit également sur le métabolisme du glucose et diminue la sécrétion d'insuline. (Carpentieri et al. 2017)

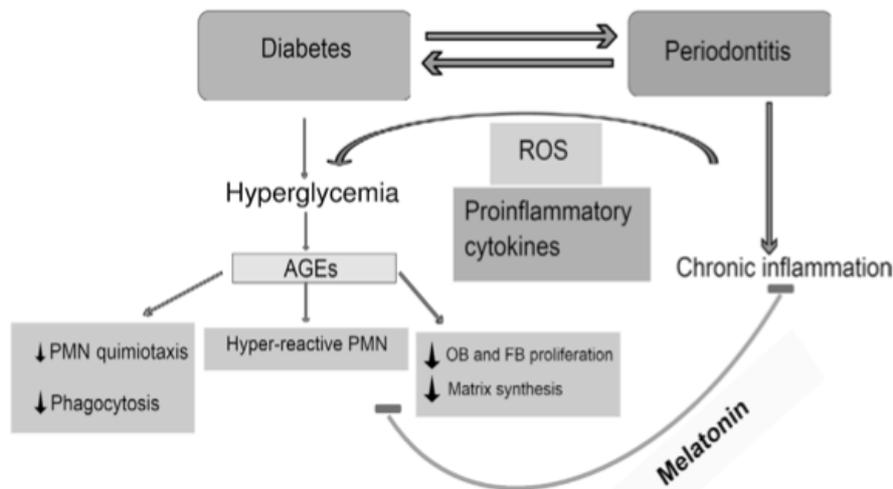


Figure 29 : l'action de la mélatonine en cas de parodontite associé au diabète. (Carpentieri et al. 2017)

Des auteurs ont étudié le lien possible entre les taux de mélatonine salivaire, le diabète de type 2 et les maladies parodontales. Ils ont montré que les taux de mélatonine diminuent chez les patients atteints de diabète de type 2 ou de maladie parodontale pour atteindre des taux encore plus bas pour les patients atteints des deux maladies. (Abdolsamadi et al. 2014)

Une étude similaire portant sur le lien entre les taux de mélatonine salivaire et le statut parodontal chez les patients diabétiques a montré que ceux-ci avaient un taux de mélatonine plasmatique et salivaire plus faible que les patients en bonne santé. De plus, la mélatonine salivaire montre une relation biphasique chez les patients diabétiques : elle diminue chez les patients avec un *indice communautaire des besoins en soins parodontaux (CPITN)\** de 2 puis augmente pour atteindre un taux maximum à un indice communautaire parodontale de 4. En revanche les taux d'IL2 diminuent avec la sévérité de la parodontite. La sévérité de la parodontite est donc accompagnée par une augmentation du taux salivaire et plasmatique de mélatonine, ceci pouvant s'expliquer par le rôle protecteur de l'hormone dans les tissus parodontaux. (Cutando et al. 2003)

\* CPITN : code 0 = sujet sain, code 1 = présence de saignement, code 2 = présence de tarte, code 3 = poche de 4 à 5mm, code 4 = poche > 6mm.

Enfin, une dernière étude comparant les taux de mélatonine salivaire entre des patients en bonne santé et des patients atteints de parodontite chronique avec des degrés de contrôle de diabète différent, montre que dès que l'individu est atteint de parodontite le taux de mélatonine salivaire diminue mais sans grande différence si le diabète est contrôlé ou non. (Hassan et Salman 2019)

Études	<u>Cutando et al 2003</u>	<u>Cutando et al 2006</u>	<u>Gomez Moreno et al 2007</u>	<u>Mhaske et al 2010</u>	<u>Srinath et al 2010</u>
Population étudiée	N = 63 (G1 : 20 en bonne santé = témoins et G2 : 20 parodontites (P) diabétiques de type 1 et 23 diabétiques de type 2)	N = 37 parodontite (P)	N = 72 (G1 : 26 sains et G2 : 46 P)	N = 80 (G1 : 20 sains, G2 : 20 P débutante, G3 : 20 P modérée et G4 : 20 P sévère)	N = 45 (G1 : 15 sains, G2 : 15 gingivites, G3 : 15 P)
Paramètres étudiés	Atteinte parodontale évaluée par le CPITN, IL-2, HB1Ac, <u>Mélatonine salivaire et plasmatique</u>	CPITN, <u>mélatonine salivaire et plasmatique</u>	CPITN, <u>mélatonine salivaire et plasmatique</u> , population de lymphocytes (CD3, 4, 8, 19, NK)	Indice gingival, indice de sévérité parodontal, profondeur de sondage, <u>mélatonine salivaire</u>	Indice gingival, <u>mélatonine du fluide gingival et salivaire</u>
Outil diagnostique	Dosage radio-immunologique (dosage mélatonine), ELISA (dosage IL2)	Dosage radio-immunologique	Dosage radio-immunologique et cytométrie de flux pour les lymphocytes.	ELISA	Dosage immunologique compétitif
Résultats	Les taux de <u>mélatonine salivaire et plasmatique</u> <b>diminuent</b> chez les patients diabétiques par rapport au groupe contrôle, il n'y a pas de différence entre les patients diabétiques de type 1 et de type 2. Dans le groupe 2 on a une <b>relation biphase</b> entre le CPITN et les taux de mélatonine salivaire et plasmatique (les taux de mélatonine diminuent pour un CPITN de 0 à 2 puis augmentent pour un CPITN de 2 à 4) Les taux d'IL2 diminuent avec le CPITN qui augmente.	Plus le score CPITN est élevé (donc plus l'atteinte parodontale est sévère), plus le taux de <u>mélatonine salivaire et plasmatique</u> <b>diminue</b> .	Les taux de <u>mélatonine salivaire et plasmatique</u> <b>diminuent</b> chez les patients atteints de parodontite par rapport aux individus sains. Pour le groupe 2, on a une relation <b>biphase</b> entre les taux de mélatonine et le CPITN. Les taux de lymphocytes avec le CPITN.	Le groupe 1 a les taux de <u>mélatonine salivaire</u> les plus élevés et le groupe 4 les plus faibles, ces taux <b>diminuent</b> quand on passe de la santé parodontale, à la parodontite débutante puis modérée puis sévère.	Les taux de <u>mélatonine salivaire et du fluide gingival</u> <b>diminuent</b> du groupe 1 au groupe 3, cependant il n'y a pas de différence significative pour les taux de mélatonine du fluide gingival entre le groupe 2 et le groupe 3. La mélatonine est pour la première fois dosée dans le fluide gingival.

Études	<u>Hagh et al 2011</u>	<u>Almughrabi et al 2013</u>	<u>Bert et al 2013</u>	<u>Abdolsamad 2014</u>	<u>Balaji et al 2015</u>
Population étudiée	N=50 (G1 : 10 sains, G2 : 10 gingivites, G3 : 10 P chronique modérée locale, G4 : 10 P chronique modérée généralisée, G5 : 10 P chronique sévères généralisée)	N = 70 (G1 : 10 sains, G2 : 20 gingivites, G3 : 20 P chronique, G4 : 20 P agressive)	N = 60 (G1 : 30 sains, G2 : 30 P sévère généralisée + DSR)	N = 120 (G1 : 30 sains, G2 : 30 diab. type 2, G3 : 30 P chronique, G4 : 30 P chronique et diab. type 2)	N = 20 (G1 : 5 sains, G2 : 15 P chronique)
Paramètres étudiés	Profondeur de poche, <u>mélatonine salivaire</u>	Profondeur de poche, perte d'attache clinique, indice gingival, <u>mélatonine salivaire et du fluide crévulaire</u>	Profondeur de poche, perte d'attache clinique, saignement au sondage, <u>mélatonine salivaire et plasmatique</u> , CRP	CPITN, <u>mélatonine salivaire</u> , hémoglobine glyquée (HB1Ac)	<u>Mélatonine salivaire, plasmatique et gingivale</u> , indice de plaque, perte d'attache clinique, saignement au sondage
Outil diagnostique	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
Résultats	Les taux de mélatonine <u>salivaire</u> sont plus élevés pour le groupe 1 et plus bas pour le groupe 5, on a une <b>baisse</b> de la mélatonine quand on passe de la santé parodontale, à gingivite, parodontite modérée puis sévère.	Les taux de mélatonine du <u>fluide crévulaire et salivaire</u> <b>diminuent</b> en cas de parodontite comparé à la gingivite et encore plus à ceux en bonne santé ; cette baisse est encore plus importante en cas de parodontite agressive.	Les taux de mélatonine <u>salivaire</u> <b>diminuent</b> chez les individus atteint de parodontite et ils augmentent avec une thérapie parodontale non chirurgicale. Cette augmentation est corrélée avec une diminution de l'inflammation locale.	Les taux de mélatonine <u>salivaire</u> <b>diminuent</b> chez les patients atteint de diabète de type 2 ou de maladie parodontale par rapport aux individus sains pour atteindre des taux encore plus bas pour les patients atteint des deux affections.	Présence de mélatonine dans les tissus gingivaux : son taux diminue en cas de parodontie chronique. Pas de différence significative trouvée pour les taux de mélatonine salivaire et plasmatique entre le groupe 1 et 2.

Études	<u>Ghallab et al 2016</u>	<u>Lodhi et al 2016</u>	<u>Thodur Madapusi et Ranga Rao 2018</u>	<u>Hassan Salman 2019</u>
Population étudiée	N = 65 (G1 : 15 sains, G2 : 25 P chronique, G3 : 25 P agressive)	N = 30 (G1 : 10 sains, G2 : 10 gingivites, G3 : 10 P)	N = 60 (G1 : 15 non-fumeurs sains, G2 : 15 non-fumeurs P chronique, G3 : 15 fumeurs sains, G4 : 15 fumeurs P chronique)	N = 80 hommes (G1 : 20 diab modérément contrôlé + P chronique, G2 : 20 = diab équilibré + P chronique, G3 : 20 absence de diabète + P chronique, G4 : 20 sains)
Paramètres étudiés	Indice de plaque, indice gingival, profondeur de poche, perte d'attache clinique, MDA et SOD dans le fluide gingival et <u>mélatonine du fluide gingival</u>	Indice gingival, profondeur de poche, <u>mélatonine salivaire</u>	Indice de plaque, saignement au sondage, perte d'attache clinique, <u>gène codant pour AANAT, HIOMT et MT1 ; le récepteur MT1 dans les tissus gingivaux.</u>	Hb1Ac, indice de plaque, indice gingival, profondeur de poche, perte d'attache clinique, <u>mélatonine salivaire.</u>
Outil diagnostique	ELISA	ELISA	RT-PCR, cytométrie de flux et immunohistochimie.	ELISA
Résultats	Les taux de MDA sont les plus important en cas de parodontite agressive qu'en cas de parodontite chronique et chez les individus en bonne santé. Les taux de <u>mélatonine</u> et de SOD du <u>fluide gingival</u> sont plus importants dans le groupe 1 que dans les groupes 2 et 3, et ils sont plus bas dans le groupe 3 que dans le groupe 2.	Les taux de mélatonine <u>salivaire augmentent</u> avec l'importance de l'atteinte parodontale.	Les gènes codant pour le récepteur MT1 et pour les enzymes AANAT, HIOMT et le récepteur MT1 sont présent dans la gencive. Leurs taux diminuent chez les fumeurs avec ou sans parodontite comparé aux non-fumeurs. Les <u>taux de MT1 et des gènes codant pour MT1</u> sont plus important pour le groupe 1 et plus faible pour le groupe 3. Les <u>taux des gènes codant pour la AANAT</u> sont plus importants pour le groupe 1 et les plus faible pour le groupe 4 (entre les groupes 1, 2 et 3 pas de différence significative). Les <u>taux des gènes codant pour HIOMT</u> sont aussi plus importants pour le groupe 1 et plus faible pour le groupe 4, ils sont plus faibles pour le groupe 2 comparé au groupe 1 et 3 mais il n'y a pas de différence significative entre le groupe 2 et 3.	Le taux de <u>mélatonine salivaire diminue</u> chez tous les patients atteints de parodontite comparé aux individus en bonne santé parodontale et sans diabète. Au sein des groupes de patients atteints de parodontite, il n'y a pas de différence en fonction du contrôle du diabète.

Tableau 4 : Tableau de synthèse des études comparant les taux de mélatonine entre les individus sains et ceux atteints de parodontite.

De manière générale, les études semblent observer une corrélation inverse entre les taux de mélatonine salivaire, plasmatique, gingivale, du fluide gingival et la sévérité de la maladie parodontale. Cette hormone pourrait donc avoir un rôle protecteur dans la maladie parodontale.

La relation entre le statut parodontale et les taux de mélatonine nécessitera encore clarifications et études supplémentaires avec un niveau de preuve plus élevées. En effet les études présentées ici ne comprennent pas d'assez grands échantillons de patients et ne sont pas représentatives de la population générale. De plus il n'est pas toujours mentionné quand les patients ont mangé pour la dernière fois, or c'est une donnée importante à prendre en compte puisque l'on peut trouver de la mélatonine ou un de ses précurseurs dans l'alimentation.

**En conclusion, à travers les différentes études présentées dans cette partie, on a pu voir que la mélatonine était présente dans la cavité buccale, qu'elle y était même produite puisque l'on y trouve aussi les deux enzymes permettant sa synthèse. On retrouve aussi l'expression d'un de ses récepteurs, le MT1. Les taux de mélatonine semblent varier en fonction de l'atteinte parodontale, elle pourrait donc être considérée comme un biomarqueur des maladies parodontales et être utilisée pour évaluer la sévérité de la maladie. On pourrait aussi supposer que la mélatonine a un rôle à jouer dans la pathogenèse de la maladie parodontale.**

**Dans une seconde partie nous allons voir de quelle manière la mélatonine pourrait agir dans le cadre de la parodontite.**

#### **4.2. Quelles propriétés de la mélatonine entrent en jeu lors de la parodontite ?**

Au sein du corps humain la mélatonine est une molécule aux multiples fonctions. Elle permet tout d'abord de réguler les rythmes biologiques mais elle agit aussi sur le système immunitaire et l'inflammation en augmentant la production de certaines molécules qui y sont impliquées. Elle a une puissante action anti-oxydante qui lui permet par exemple de prévenir le vieillissement cellulaire. Elle est bénéfique pour de nombreuses pathologies comme les troubles métaboliques (diabète et obésité), les cancers, les troubles psychiatriques.

Comme on la retrouve aussi dans la cavité buccale, y agit-elle aussi de la même manière ? Exerce t'elle aussi toutes ses actions, localement, au sein des tissus parodontaux ? Une synthèse des études in vitro utilisées ici est réalisée dans le tableau 5 à la fin de cette partie.

#### **4.2.1. La mélatonine comme agent anti-inflammatoire, anti-oxydant et immunomodulateur en cas de maladie parodontale, études in vitro.**

##### a) action anti-oxydante

Pour rappel, la réponse immunitaire aux agents pathogènes parodontaux est une source importante de stress oxydatif ce qui cause des dommages au niveau des tissus parodontaux. Quand une bactérie entre en contact avec les PMN et les macrophages, la consommation d'oxygène augmente et les espèces réactives de l'oxygène sont produites via la génération d'anion superoxyde par la NADPH oxydase (explosion oxydative), puis de peroxyde d'hydrogène par la SOD (superoxyde dismutase) et enfin d'oxygène singulet ( $^1O_2$ ), de radical hydroxyle et d'acide hypochlorique. (Kara et al. 2013; Wang et al. 2017)

La mélatonine agit via ses récepteurs spécifiques situés sur les membranes de la plupart des cellules et elle a également une action anti-oxydante de capture de radicaux libres, indépendantes des récepteurs. Elle a aussi une fonction protectrice indirecte contre les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote par sa capacité à stimuler les enzymes antioxydantes. Elle réduit ainsi les dommages cellulaires et moléculaires. (Reiter et al. 2015)

Les dérivés de la mélatonine exercent aussi une action anti-oxydante sur des fibroblastes humains en culture : en effet, dans leur étude in vitro, Phiphatwatcharaded et al ont montré que la mélatonine et ses dérivés passaient la membrane de ces cellules pour y réduire le stress oxydatif des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote.

*NB : les fibroblastes gingivaux sont les principaux composants du tissu conjonctif gingival. Ils sont au cœur de la régulation des réponses inflammatoires et de la cicatrisation.*

Les auteurs ont évalué l'activité anti-oxydante de la mélatonine, de l'acétyl-mélatonine et du benzoyl-mélatonine suivant différents paramètres (capture de l'anion superoxyde, de l'oxyde nitrique, réduction des ions ferriques, etc...). Ils ont chacun différentes activités antioxydantes si on les compare avec la mélatonine. Dans l'expérience, des doses élevées de mélatonine

(concentration de 2000nM) ne sont pas toxiques et n'affectent pas la viabilité des fibroblastes humains. Les dérivées de la mélatonine permettent donc d'avoir une meilleure efficacité et un meilleur spectre d'action de la mélatonine en tant qu'anti-oxydante. (Phiphatwatcharaded et al. 2017)

Le stress oxydatif ayant un rôle important dans la pathogenèse des maladies parodontales, les agents anti-oxydants comme la mélatonine pourraient être une piste de recherche de traitement adjuvant pour la maladie parodontale.

#### b) Action anti-inflammatoire et immunomodulatrice

La mélatonine est une molécule anti-inflammatoire mais sa capacité à influencer spécifiquement sur la parodontite en tant que maladie inflammatoire n'a été explorée que récemment. Pour rappel, lors de la maladie parodontale, les bactéries provoquent la libération de cytokines pro-inflammatoires par les PMNs et les macrophages. Quand l'agression bactérienne persiste, les cellules présentatrices d'antigènes enclenchent la réponse lymphocytaire.

Dans leur étude in vivo chez l'Homme, Gomez-Moreno et al ont trouvé qu'il existait une relation biphasique avec l'indice communautaire de besoin en soins parodontaux (CPI) : les taux de mélatonine plasmatique sont plus élevés avec l'indice 0 puis ils diminuent chez les patients avec un indice de 1 ou 2 et augmentent chez les patients avec un indice de 3 ou 4.

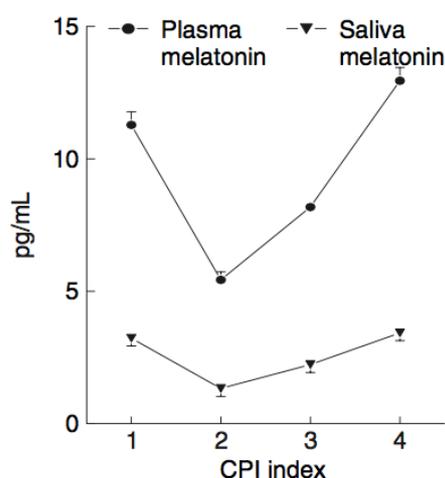


Figure 30 : taux de mélatonine salivaire et plasmatique chez les individus atteints de parodontite. (Gómez-Moreno et al. 2007)

Dans cette étude également, les taux de lymphocytes augmentent en fonction de l'indice de besoin en soins parodontaux, donc de la sévérité de l'atteinte (mais non significatif). L'augmentation des taux de mélatonine entraînerait une stimulation des cellules T CD4+ qui possèdent une membrane et des récepteurs nucléaires pour l'hormone. Cela stimule ensuite les autres populations de cellules immunitaires par la sécrétion de cytokines (comme CD3+, CD19+, CD4+, CD8+ avec la stimulation des cellule natural killer NK). La réponse de l'hôte est ainsi améliorée. (Gómez-Moreno et al. 2007)

Cutando et al ont aussi observé cette relation biphasique de la mélatonine en fonction de l'indice CPI chez les patients diabétiques. De plus, les taux d'IL-2 diminuent quand l'indice CPI augmente, c'est-à-dire lors d'une atteinte parodontale plus importante. (Cutando et al. 2003) On peut se demander ce qui cause l'augmentation de la mélatonine à un moment donné et qui permet de stimuler la réponse de l'hôte ; d'abondantes espèces réactives de l'oxygène sont produites dans les maladies parodontales, caractérisées par une augmentation des produits de peroxydation des lipides générés par les PMNs circulant, ce qui entraînerait une augmentation des niveaux de mélatonine. (Zare Javid et al. 2020)

La mélatonine exerce ses effets anti-inflammatoires dans le corps à travers la régulation de différentes voies moléculaires (iNOS, COX par exemple), limite la production en excès de médiateurs inflammatoires (comme NO, prostaglandines, cytokines) et la modulation de nombreux facteurs de transcriptions comme NFkappa B. (Mauriz et al. 2013)

COX joue un rôle clé dans la réponse inflammatoire et sa surexpression se retrouve dans de nombreuses pathologies. Dans une étude in vitro sur les macrophages RAW 264.7 stimulés par le fimbriae de *P. Gingivalis*, la mélatonine diminue l'inflammation en inhibant l'expression COX-2 induite par *Porphyromonas gingivalis* et en inhibant l'activation de NF- $\kappa$ B. (Murakami et al. 2011)

Dans une autre étude in vitro, les cellules macrophages RAW264.7 de murines ont été mises en contact avec le LPS (lipopolysaccharides) de *Prevotella intermedia*. Le LPS a un rôle majeur dans l'inflammation du parodonte. On sait maintenant que de nombreux signaux de transduction participent à l'activation des macrophages induit par LPS. Il en résulte une production de médiateurs pro-inflammatoires, et les voies MAPK et NF- $\kappa$ B jouent un rôle central.

Dans cette étude, la mélatonine interfère avec les actions du LPS en limitant la signalisation de NF-kappaB. NF-kappaB est un facteur de transcription jouant un rôle critique dans l'expression des cytokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs comme iNOS et IL-6.

La mélatonine supprime la production de NO et d'IL6 à la fois au niveau génique et protéique dans les macrophages activés par LPS.

L'oxyde nitrique NO est connu pour avoir un rôle important dans la pathogénèse des maladies parodontales, une production plus élevée de NO ayant été démontrée dans celle-ci. L'IL6 a aussi un rôle important dans les maladies parodontales. Cliniquement, le taux d'IL6 dans les sites avec maladies parodontales est plus élevé que chez les sujets sains. IL6 est une cytokine pro-inflammatoire qui agit comme un puissant agent résorbant de l'os.

*NO est un radical réactif et des niveaux élevés de celui-ci sont produit par iNOS. iNOS supprime la différenciation et la prolifération ostéoblastique. La production d'iNOS peut être provoquée par diverses facteurs mais principalement le LPS, TNF-alpha, les interleukines, NF-kappaB.* (Choi et al. 2011)

Zhou et al ont étudié les effets de la mélatonine et de ses agonistes sur la virulence de *P. gingivalis* et sur l'inflammation induite par ses LPS sur des cultures in vitro de fibroblastes humains. La mélatonine et le ramelteon (agoniste pour les récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2) ont montré un effet antimicrobien sur les cultures in vitro. Ils ont inhibé la formation du biofilm et réduit celui déjà formé. Ils n'ont pas montré de cytotoxicité et ont inhibé la sécrétion des IL6 et IL8 induites par les LPS de *P. gingivalis*. (Zhou et al. 2016)

L'inhibition de cytokines et de médiateurs inflammatoires peut être une bonne stratégie pour le traitement des maladies inflammatoires. En effet ils favorisent la libération d'enzymes dérivées de tissus, les metalloprotéases matricielles (MMPs) qui sont destructrices pour la matrice extracellulaire et l'os.

La mélatonine par ses effets anti-inflammatoires et anti-oxydants protège les tissus parodontaux des dommages cellulaires causés par les espèces réactives de l'oxygène ou des metalloprotéases matricielles. Nous allons voir qu'en plus de protéger le parodonte, la mélatonine permettrait également de stimuler la réparation osseuse.

#### 4.2.2. Action de la mélatonine sur la formation osseuse, études in vitro.

La résorption osseuse alvéolaire qui entraîne la perte des dents implique l'activation des métalloprotéases matricielles. La mélatonine empêche leur activation. De plus, elle favorise la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes et améliore ainsi la formation osseuse. Elle stimule la synthèse du collagène de type I par les ostéoblastes humains et l'expression de la sialoprotéine osseuse ainsi que l'ostéocalcine. (Reiter et al. 2015; Carpentieri et al. 2017)

Il a été démontré que la mélatonine réduisait la période normale de différenciation ostéoblastique de 21 à 12 jours sur des cultures de cellules humaine osseuse in vitro. (Nakade et al. 1999)

En plus de son influence positive sur la formation osseuse ostéoblastique, la mélatonine peut aussi influencer la masse osseuse via l'ostéoclaste : elle peut moduler la destruction parodontale en interférant avec la prostaglandine E2, inhibant ainsi la différenciation des ostéoclastes. Elle agit également au niveau de la lacune ostéoclastique en raison de ses propriétés anti-oxydantes et de sa capacité à neutraliser les espèces réactives, où elle inhibe la résorption osseuse. La mélatonine peut aussi moduler certaines des protéines qui régulent le processus de résorption osseuse dans les maladies parodontales et interagir avec d'autres agents biologiques, tels que la calcitonine. (Almughrabi et al. 2013)

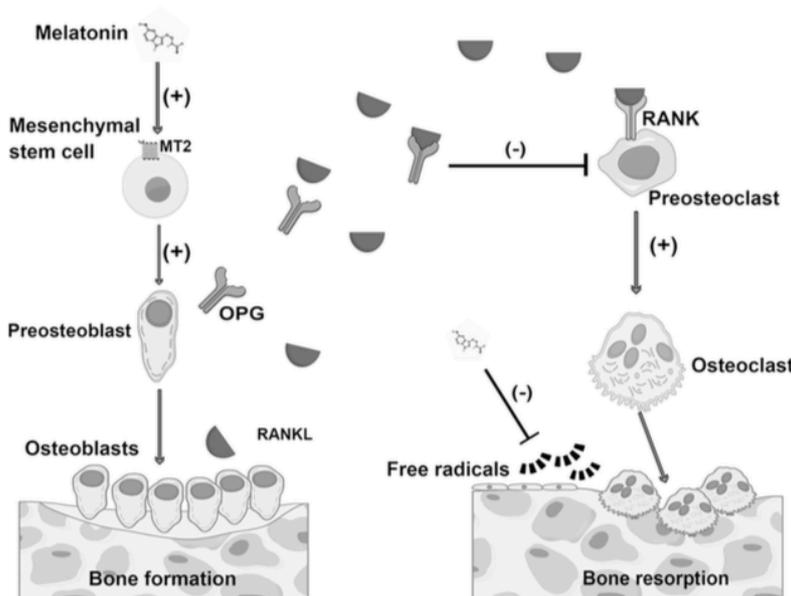


Figure 31 : L'effet de la mélatonine sur l'os. (Carpentieri et al. 2017)

Les effets positifs de la mélatonine sur la régénération parodontale ont été montrés in vitro sur les fibroblastes gingivaux. La mélatonine augmente la production de collagène de type III,

la décorine (petit protéoglycans qui régule l'organisation fibrillaire du collagène) et IL10. Elle diminue l'expression des marqueurs pro-fibrotiques pendant la cicatrisation et diminue le ratio MMP1/TIMP1 (diminue le taux de MMP1 et augmente TIMP1) sur les fibroblastes gingivaux humains in vitro. De plus, l'hormone ne s'est pas montrée toxique pour les cellules. Les métalloprotéases matricielles permettent le renouvellement des composants de la matrice extracellulaire par dégradation du collagène dans des conditions normales. Lors de la maladie parodontale, un excès de production et d'activité de ces MMP entraîne une dégradation accélérée de la matrice extracellulaire. L'activité des MMPs est contrôlée par activation protéolytique et par ses inhibiteurs, les TIMPs. Dans cette étude la mélatonine régule les MMPs et donc diminue la destruction de la matrice extracellulaire. (Gómez-Florit et al. 2013)

Cela suggère que la mélatonine pourrait contribuer à protéger et récupérer l'intégrité des tissus gingivaux et pourrait être une piste de traitement de la maladie parodontale.

Dans une autre étude, Bae et al. ont montré les effets protecteurs de la mélatonine sur les phénotypes senescence-like (la sénescence est induite par l'éthanol) et sur la différenciation ostéoclastique induite par le stress oxydatif in vitro dans les cellules humaines de ligament parodontal et sur les cémentoblastes via la voie des PIN1.

*PIN1 est une enzyme ubiquitaire qui régule divers processus cellulaires, incluant des réponses à des signaux de croissance, la progression du cycle cellulaire, le stress cellulaire, des réponses immunitaires. L'enzyme est présente dans les tissus osseux avec des taux plus importants dans les ostéoblastes et ostéoclastes.*

La mélatonine a permis d'activer la différenciation ostéoblastique/cémentoblastique qui était inhibée par l'éthanol en agissant sur la phosphatase alcaline, les taux d'expression de l'alizarine et de l'ARNm de Runx2 et sur les marqueurs ostéoblastiques et cémentoblastiques (glucose transporter 1 et cementum-derived protein 32) dans les cellules humaines du ligament parodontal et les cémentoblastes. La mélatonine a aussi un effet anti-ostéoclastique en inhibant l'expression de RANKL (ligand qui stimule la résorption osseuse) dans les cellules du ligament parodontal. (Bae et al. 2018)

Études	<b><u>Philphatwatchared et al 2017</u></b>	<b><u>Murakami et al 2011</u></b>	<b><u>Choi et al 2011</u></b>	<b><u>Zhou et al 2016</u></b>
Type de cellule	Fibroblastes gingivaux chez l'Homme	Macrophages RAW264.7 stimulé par le fimbriae de P.Gingivalis	RAW264.7 stimulé par le LPS de P.Intermedia	Fibroblastes gingivaux chez l'homme
Paramètres étudiés	Action antioxydante de la mélatonine (MLT), l'acétyl-mélatonine (AMLT), le benzoyl-mélatonine (BMLT) Évaluée par méthodes standards : dosage de la capture du radical DPPH, réduction de l'anion superoxyde, capacité de réduction ferrique (FRAP), capture de l'oxyde nitrique, dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBAR), test d'activité antioxydante cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• expression de COX2 évaluée par Northern Blot</li> <li>• activation de NFkB évaluée par électrophorèse et Western Blot</li> <li>• étude de la cytotoxicité de la mélatonine sur les cultures de macrophages (lecteur de microplaque en absorbance)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFkB (immunoblot, ELISA)</li> <li>• NO (par spectrophotométrie)</li> <li>• IL6 (par ELISA)</li> <li>• étude de cytotoxicité (cellules quantifiées par spectrophotométrie)</li> <li>• iNOS (par immunoblot)</li> </ul>	Effet de la mélatonine et de son agoniste le ramelteon : <ul style="list-style-type: none"> <li>• sur la virulence de P.Gingivalis (par RT-PCR pour détecter les ARNm des facteurs de virulence)</li> <li>• sur l'inflammation induite par le LPS de P. Gingivalis</li> <li>• biofilm (fluorescence)</li> <li>• IL6 et IL8 (ELISA)</li> </ul>
Résultats et conclusions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FRAP et test de capture superoxyde : AMLT et BMLT &gt; MLT</li> <li>• capture de NO et test TBAR : BMLT et AMLT &gt; MLT</li> <li>• test DPPH : MLT &gt; AMLT et BMLT</li> <li>• action protectrice contre H2O2 : BMLT et AMLT &gt; MLT</li> </ul> Ensemble les dérivés de la mélatonine et la mélatonine exercent une activité antioxydante à plus large spectre dans les fibroblastes gingivaux	La mélatonine a des concentrations non cytotoxiques inhibe l'expression de COX2 activée par le fimbriae. Elle inhibe aussi l'activation de NFkB	La mélatonine inhibe l'activation de NFkB, la production de NO et d'IL6	La mélatonine a un effet antimicrobien : elle inhibe les facteurs de virulence (gingipain et hémolytique) et la formation de biofilm. Elle inhibe aussi la sécrétion d'IL6 et IL8 induite par le LPS
Études	<b><u>Gomez-Florit et al 2013</u></b>		<b><u>Bae et al 2018</u></b>	
Type de cellule	Fibroblastes gingivaux chez l'homme		Cellules du ligament parodontal et cémentoblastes humains	
Paramètres étudiés	Effet de la mélatonine et son dérivé indole, le 5-méthoxytryptophol (5-MTX) sur la survie cellulaire (en mesurant l'activité de la LDH par spectrophotométrie), la production de collagène (lecteur de microplaque en absorbance), la cicatrisation, MMP1/TIMP1 (ELISA), l'expression de gènes par RT-PCR.		Effet de la mélatonine sur la sénescence induite par l'éthanol (EtOH) (RT-PCR et Western Blot), la différenciation ostéoclastique. Étude de cytotoxicité (spectrophotométrie) et détection des ERO (cytométrie de flux)	
Résultats et conclusions	Mélatonine et 5-MTX non toxiques pour les fibroblastes gingivaux, ↗ la production de collagène, décorine et IL10 et inhibent les marqueurs pro-fibrotiques pendant la cicatrisation. Ils ↘ le ratio MMP1/TIMP1 (↘ de la destruction de la matrice extracellulaire)		Mélatonine inhibe la sénescence induite par EtOH en agissant sur les ERO et les cytokines inflammatoires. Elle supprime aussi l'effet inhibiteur de l'EtOH sur la différenciation ostéoblastique en agissant sur la phosphatase alcaline et l'expression de Runx2. Effet anti-ostéoclastique par inhibition de RANKL.	

Tableau 5 : comparaison des études in vitro portant sur les propriétés de la mélatonine

Nous venons donc de voir au niveau cellulaire et moléculaire les actions de la mélatonine au sein des tissus parodontaux. D'après ces études in vitro, la mélatonine exercerait dans le parodonte une action antioxydante en capturant les radicaux libres. Elle aurait un rôle protecteur anti-inflammatoire en régulant les différentes voies moléculaires (iNOS et COX), ce qui limiterait la production en excès de médiateurs inflammatoires (IL-6 ou IL-10 par exemple). Au sein du parodonte, elle agirait ainsi sur la réparation osseuse notamment en inhibant l'ostéoclastogénèse, stimulant les ostéoblastes. Des études in vivo seront nécessaire pour confirmer ces conclusions.

#### **4.3. La mélatonine un traitement possible des maladies parodontales ? Études in vivo chez l'animal et études cliniques chez l'Homme.**

Le débridement/détartrage/surfaçage seul, c'est-à-dire la thérapie parodontale conventionnelle améliore tous les paramètres chez les patients atteints de parodontite chronique. Cependant, il arrive que cette thérapie standard ne réussisse pas à stopper la perte osseuse progressive. C'est pour cette raison que d'autres agents thérapeutiques adjuvant ont été recherchés pour améliorer la thérapeutique initiale de la maladie parodontale. (El-Sharkawy et al. 2019)

La mélatonine de par ses multiples propriétés : anti-oxydante, anti-inflammatoire, modulateur de l'immunité, anti-résorption osseuse et son innocuité sur les cellules humaines, pourrait être un très bon candidat en tant que traitement adjuvant à la thérapeutique parodontale non chirurgicale classique.

Des comprimés, gélules ou liquides contenant de la mélatonine sont d'ores et déjà utilisés pour les troubles du sommeil, en tant qu'antidépresseur, régulateur du rythme circadien ou antioxydant et en 2006, un brevet a même été déposé pour un dentifrice et un bain de bouche contenant de la mélatonine (numéro de brevet : US2006/0127326-A1). (Soriano et al. 2006)

##### **4.3.1. Études in vivo chez le rat**

Dans un premier temps nous allons nous concentrer sur les études in vivo réalisées chez le rat, la synthèse de ces études se trouve dans le tableau 6.

Dans une première étude, la prise de mélatonine a permis d'améliorer l'inflammation gingivale et le statut parodontal, avec une diminution des cytokines inflammatoires. Le stress oxydatif était plus bas et la destruction parodontale moins importante. (Kara et al. 2013)

Dans une seconde étude, l'administration systémique de mélatonine chez le rat avec parodontite expérimentale semble prouver son effet inhibiteur sur la résorption osseuse alvéolaire. En effet elle a permis de diminuer les taux de CTX du sérum et d'augmenter les taux de b-ALP.

*b-ALP est essentiel pour la minéralisation et provient de la fonction ostéoblastique. Son rôle précis dans la parodontite n'est pas encore bien défini mais c'est un bon marqueur de la formation osseuse. CTX est un marqueur de la résorption alvéolaire fréquemment utilisé, il est relargué durant celle-ci.*

La coloration immunohistochimique a mis en évidence des taux plus bas de RANKL et une activité ostéoclastique plus faible dans le groupe ayant reçu le traitement à la mélatonine. Celle-ci peut donc moduler l'expression de RANKL en diminuant la libération des cytokines et des espèces réactives de l'oxygène pour promouvoir la régénération de l'os. Ainsi, dans l'étude, les radiographies osseuses montrent une résorption plus importante dans le groupe « parodontite » que dans les autres groupes. La mélatonine a augmenté la proportion d'os en mésial et en distal, ce qui va dans le sens des résultats obtenus avec les taux diminués de CTX et de RANKL observés dans le sérum et les échantillons tissulaires.

*RANKL est responsable de la stimulation de l'activation des ostéoclastes et de la résorption.*  
(Arabacı et al. 2015)

Une autre étude montre ensuite qu'un traitement systémique à la mélatonine peut diminuer l'activité ostéoclastique et réduire la perte osseuse alvéolaire chez des rats diabétiques avec parodontite induite. La mélatonine aura aussi permis de diminuer les effets du diabète. Le nombre d'ostéoclastes était donc plus faible mais en revanche, il n'y a eu aucun effet sur iNOS, IL1beta ou les taux de Bax (protéine pro-apoptotique).

Cette différence peut s'expliquer par le protocole : dans la 2<sup>ème</sup> étude la ligature a été retirée au bout de 30 jours et la mélatonine a été donnée 15 jours après le retrait alors que dans la 1<sup>ère</sup> étude la ligature n'a pas été retirée et les rats ont reçu la mélatonine au début de la parodontite et jusqu'à la fin de l'étude. Cette étude porte donc plus sur l'effet préventif de l'hormone. (Yuce et al. 2016)

La mélatonine a considérablement inhibé l'hyperglycémie, la perte osseuse, le stress oxydatif et donc l'inflammation par des effets antioxydants et antidiabétiques chez les rats atteints de maladie parodontale et de diabète. En effet les taux de glucose plasmatique à jeun étaient plus faibles, ainsi que l'indice de stress oxydatif et de perte osseuse alvéolaire chez les rats diabétiques ou atteints de parodontite et ayant reçus un traitement à la mélatonine. Pour les individus atteints des deux pathologies et traités à la mélatonine, les indicateurs étaient encore plus bas. (Kose et al. 2016)

Dans leur étude Köse et al, ont provoqué le stress oxydatif par de la radiothérapie chez le rat avec une parodontite induite. Les taux de 8-OHdG, MDA, et du peptide C-terminal du collagène de type 1 sont beaucoup plus élevés chez les rats atteints de parodontite avec radiothérapie et plus faible chez les rats ayant reçu de la mélatonine. La mélatonine joue un rôle d'anti-oxydant, elle préserverait les tissus parodontaux des dommages cellulaires et tissulaires. (Köse et al. 2017)

Dans une autre étude, Renn et al se sont intéressés à la mélatonine en traitement prophylactique avec des posologies différentes, 14 jours avant l'induction de la parodontite 10, 50 ou 100mg/kg de mélatonine a été administrée aux rats pendant 28 jours. La mélatonine normalise l'axe RANKL/OPG en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires via TLR4/MyD88 et son effet est meilleur en prise prophylactique qu'en traitement après l'induction de la parodontite.

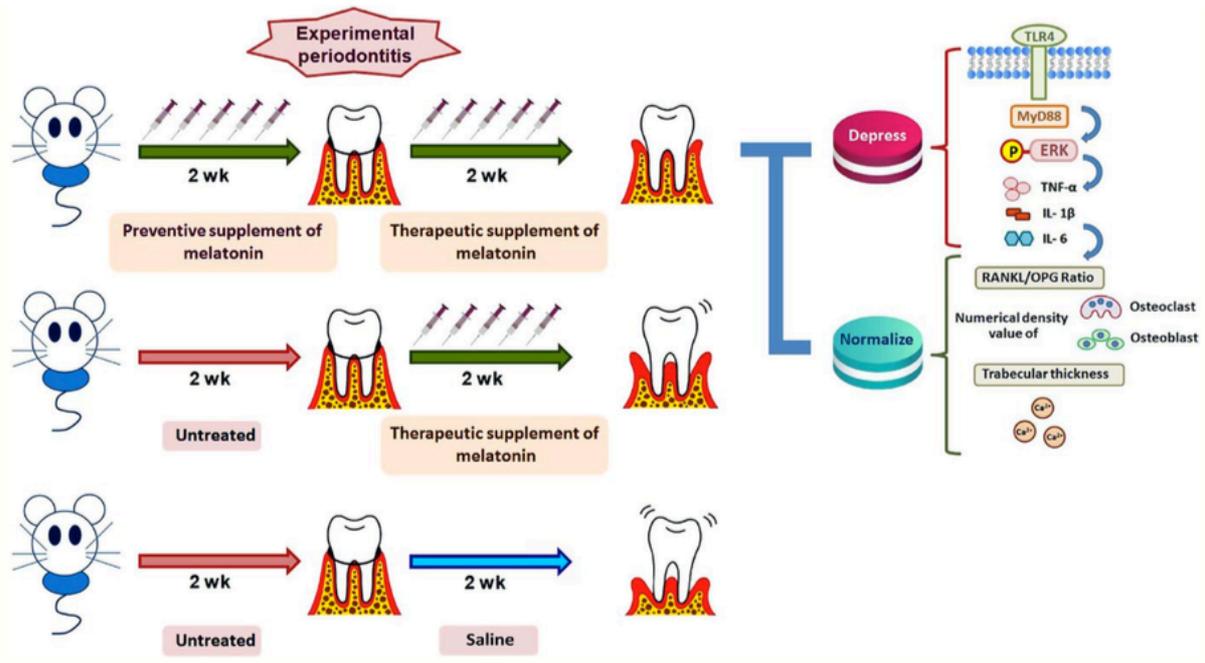


Figure 32 : Diagramme schématique montrant le mécanisme possible à travers lequel la mélatonine supprime la pathogénie de la parodontite. (Renn et al. 2018)

Cette étude est la 1<sup>ère</sup> à montrer que le traitement à la mélatonine agirait de manière dose dépendante sur la pathogénèse de la maladie parodontale en :

- Limitant la voie de la phosphorylation de ERK via l'axe TLR4/MyD88
- Diminuant le taux de cytokines pro-inflammatoires
- Normalisant le ratio RANKL/OPG et ostéoclaste/ostéoblaste
- Limitant la résorption osseuse
- Préservant la microstructure et la masse osseuse,
- Restaurant la constitution de l'os alvéolaire

L'angiogenèse est un processus important pour la guérison osseuse. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire a été détecté dans l'os régénéré des rats avec parodontite induite et ayant reçu un traitement prophylactique de mélatonine, ceci montrant une augmentation du nombre de vaisseaux sanguins. Cette étude observe donc aussi que la mélatonine peut favoriser l'angiogenèse pendant le processus de réparation osseuse.

Une augmentation de la concentration de calcium et de phosphore dans l'os alvéolaire après le traitement à la mélatonine a été détectée et les taux de calcium sont corrélés avec l'augmentation de la masse osseuse. La mélatonine agit donc comme un modulateur important du métabolisme du calcium. Elle réduit son excrétion ainsi que celle du phosphore pour favoriser le dépôt de calcium. L'analyse volumétrique par micro-tomodensitométrie a

également montré que la mélatonine pourrait préserver l'épaisseur trabéculaire après une parodontite.

Des niveaux pharmacologiques de mélatonine (par exemple, 100 mg/kg ici) pourraient être utilisés pour contrer l'inflammation excessive et préserver la structure des os à un stade homéostatique car même si la mélatonine peut exercer son effet bénéfique à des niveaux physiologiques, dans le cas de maladies parodontales où l'inflammation et le stress oxydatif sont très intenses, cela peut ne pas être suffisant pour lutter contre la production massive de cytokines pro-inflammatoires.

Il serait intéressant de réaliser le même type d'étude chez l'Homme, tout en faisant attention lors de la conversion des doses, afin d'éviter qu'elles soient trop concentrées.

(Renn et al. 2018)

D'autres auteurs ont étudié l'impact d'une administration systémique de mélatonine in vivo chez des rongeurs atteints de maladie parodontale associée à l'obésité. L'administration de mélatonine a diminué significativement l'inflammation gingivale et le saignement au sondage, a réduit significativement la profondeur de sondage et a permis une meilleure régénération osseuse en comparaison au même groupe traité avec de la chlorhexidine ou des rats de poids normaux avec mélatonine ou chlorhexidine. Il y a eu un impact significatif de la mélatonine dans le groupe de rats « obèse et parodontite » sur certains biomarqueurs, notamment ceux associés avec le métabolisme des lipides, à la cicatrisation parodontale, aux fonctions vasculaires et au métabolisme osseux à la fois dans le plasma et dans la gencive, avec une réduction significative des cytokines pro-inflammatoires. (Virto et al. 2018)

Études	<b><u>Kara et al 2013</u></b>	<b><u>Arabaci et al 2013</u></b>	<b><u>Yuce et al 2015</u></b>	<b><u>Kose et al 2016</u></b>
Popula- tion étudiée	30 rats mâles (10 témoins, 10 parodontites + placebo (P), 10 parodontites + mélatonine (P+M))	24 rats mâles (8 témoins, 8 P (et placebo), 8 P+M)	52 rats mâles (6 témoins, 8 streptozotocin (S), 8 S+M, 6 ligatures (L), 8 L + M, 8 L + S, 8 L + S + M)	70 rats mâles (10 témoins, 10 P, 10 diabètes (D), 10 P + D, 10 P + M, 10 D + M, 10 D + P + M)
Interven- tion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parodontite provoquée par ligature en fil de soie pendant 4 semaines</li> <li>• 10mg/kg de mélatonine après la dépose de la ligature et pendant 15j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parodontite provoquée par ligature en soie pendant 5 semaines</li> <li>• 10 mg/kg de mélatonine pendant 15 après avoir retirée la ligature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabète provoqué par la streptozotocin</li> <li>• 10mg/kg de mélatonine pendant 4 semaines en même temps que la ligature (laissée en place pendant l'étude)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 semaines après confirmation du diabète : ligature</li> <li>• Après le retrait de la ligature, 10 mg/kg/j mélatonine pendant 14 jours</li> </ul>
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>MDA</u></b> sérique : plus important dans le groupe P et diminue dans le groupe P + M ; relation inverse pour les taux de <b><u>GSH</u></b></li> <li>• <b><u>IL1-b et TNF-a</u></b> sérique : augmente pour le groupe P et diminue pour P+M</li> <li>• <b><u>8-OHdG</u></b> gingival : diminue pour le groupe P + M comparé au groupe P</li> <li>• Pour le groupe P + M, les espaces entre le tissu conjonctif diminuent dû à une inhibition de la <b><u>destruction du collagène</u></b>.</li> <li>• activité des <b><u>PMN et monocytes</u></b> réduits pour le groupe P + M comparé groupe P</li> <li>• <b><u>destruction des tissus parodontaux</u></b> plus faible pour le groupe P + M (la distance entre la jonction alvéolaire et l'os alvéolaire ou le ligament parodontal diminue par rapport au groupe P).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• taux de <b><u>Ca et P sérique</u></b> : pas de différence significative entre les groupes</li> <li>• taux de <b><u>b-ALP sérique</u></b> : plus faibles pour le groupe P et augmente pour le groupe P + M</li> <li>• taux gingival de <b><u>myéloperoxydase (MPO)</u></b> et <b><u>taux sériques de CTX</u></b> plus élevés pour le groupe P et le traitement à la mélatonine provoque sa diminution.</li> <li>• <b><u>support osseux mésial et distal</u></b> plus important pour le groupe P + M que pour le groupe P (à la radiographie).</li> <li>• taux de <b><u>RANKL</u></b> et <b><u>activité ostéoclastique</u></b> : diminués par le traitement à la mélatonine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• la <b><u>perte osseuse</u></b> et le <b><u>nombre d'ostéoclaste</u></b> sont plus important chez le groupe S + L et l'administration de mélatonine diminue à la fois la perte osseuse et le nombre d'ostéoclaste (groupe S + L + M et groupe L + M). Le nombre d'ostéoclaste le plus faible se retrouve chez le groupe L + M.</li> <li>• le <b><u>nombre d'ostéoblaste</u></b> est le plus faible chez le groupe S + L et le plus important chez le groupe L + M, il est aussi plus important pour les groupes L + M et S + L + M comparé aux groupes témoin et L.</li> <li>• <b><u>taux de IL1-b et iNOS</u></b> : pas de modification avec la mélatonine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• taux de glucose plasmatique à jeun : diminué par la mélatonine chez les rats diabétiques</li> <li>• <b><u>Activité de la MPO dans le tissu gingival</u></b> : plus importante dans les groupes P et P + M, la prise de mélatonine diminue les taux de MPO</li> <li>• <b><u>indice de stress oxydatif</u></b> et de <b><u>perte osseuse</u></b> : diminué pour les groupes D + M ou P + M, et de manière plus importante pour le groupe D + P + M.</li> <li>• <b><u>statut antioxydant sérique</u></b> plus faible pour les groupes P et D, et encore plus faible pour le groupe P + D, mais il augmente de manière significative avec la prise de mélatonine dans tous les groupes. On retrouve le schéma inverse pour le <b><u>statut oxydant sérique</u></b>.</li> </ul>
Conclu- sion	La mélatonine réduit les destructions parodontales dû au stress oxydatif en inhibant les molécules pro-inflammatoires et en stimulant les antioxydants.	Le traitement à la mélatonine inhibe la résorption osseuse, contribue à la guérison des tissus parodontaux	La mélatonine entraîne une baisse de l'activité ostéoclastique et diminue la perte osseuse chez les rats diabétiques ou non. Il n'y a pas d'action sur l'inflammation.	La mélatonine réduit le stress oxydatif et la perte osseuse alvéolaire chez les rats atteint de diabète et/ou de parodontite grâce à son action antioxydante et antidiabétique.

Études	<u>Köse et al 2017</u>	<u>Renn et al 2018</u>	<u>Virto et al 2018</u>
Popula- tion étudiée	60 rats (10 témoins, 10 P, 10 radiothérapies (R), 10 P + R, 10 R + M, 10 P + R + M)	56 rats avec parodontite : • G1 : 10mg/kg de mélatonine pendant 2 semaine -> parodontite -> 10mg/kg de mélatonine pendant 2 semaines • G2 : idem avec 50mg/kg • G3 : idem avec 100mg/kg • G4 : pas de traitement -> parodontite -> 10mg/kg de mélatonine pendant 2 semaine • G5 : idem pour 50mg/kg • G6 : idem pour 100mg/kg • G7 : parodontite sans traitement • G8 : témoin	42 rats -> la moitié obèse (O) et l'autre non (N) -> pour les 2 groupes = parodontite (P) provoquée par gavage avec P. gingivalis et Fusobactérium nucleatum -> 6 groupes :
Interven- tion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parodontite par ligature pendant 4 semaines.</li> <li>• une fois le retrait de la ligature : une seule dose de radiothérapie et/ou 10mg/kg/j de mélatonine pendant 15 jours</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• N + chlorhexidine (CHX)</li> <li>• N + mélatonine (M)</li> <li>• O + CHX</li> <li>• O + M</li> <li>• N</li> <li>• O</li> </ul> Pour les rats avec CHX ou M, le traitement était associé à un débridement.
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>L'indice de stress oxydatif</u> et les <u>taux de 8-OHdG, MDA et peptide C-terminal du collagène de type I</u> étaient plus important dans le groupe P + R comparé au groupe P. Ces taux étaient plus faibles dans le groupe P + R + M que dans le groupe P + R.</li> <li>• La <u>destruction osseuse, la perte d'attache</u> et la <u>dégradation du collagène</u> étaient plus faible également pour le groupe P + R + M que dans le groupe P + R.</li> <li>• La mélatonine diminue les taux de <u>RANKL</u>, donc inhibe l'activité des <u>ostéoclastes</u>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• avec la parodontite : ratio élevé de RANKL/OPG, détection de l'activité de TLR4/MyD88 et de cytokines pro-inflammatoires, perte osseuse importante.</li> <li>• activité de <u>TLR4/MyD88</u> et taux de <u>cytokines pro-inflammatoire (TNF-a, IL1-b et IL-6)</u> diminués graduellement avec la prise de mélatonine chez les rats ayant reçu un traitement prophylactique ou thérapeutique</li> <li>• ratio <u>RANKL/OPG</u> et <u>ostéoblastes/ostéoclastes</u> se sont petit à petit rapprochés de ceux du groupe témoin avec la prise de mélatonine.</li> <li>• <u>perte osseuse alvéolaire</u> diminue de plus en plus en fonction de la dose de mélatonine On se rapproche le plus des valeurs normales pour 100mg/kg de mélatonine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Paramètres parodontaux cliniques (saignement au sondage, indice gingival, profondeur de poche, indice de plaque)</u> : les 2 traitements provoquent une diminution significative de ces paramètres, avec de meilleurs résultats pour la mélatonine (non significatif). Pour les rats obèses, la mélatonine provoque une réduction complète du saignement au sondage.</li> <li>• <u>Réparation osseuse</u> (par tomodynamométrie) : la mélatonine provoque une régénération osseuse (de 15% pour le groupe O + M et de 3,19% pour N + M), pour les groupes traités à la chlorhexidine seulement le groupe O + CHX a eu une amélioration (11%)</li> <li>• <u>Cytokines pro-inflammatoires</u> (plasma et gingival) : nette diminution d'IL-1b, IL-6, MCP-1 et TNF-a avec la mélatonine, pour CHX diminution pour TNF-a et MCP-1.</li> <li>• <u>Ostéocalcine</u> (plasma) : augmentation avec les 2 traitements pour les groupes et pas de différence entre la mélatonine et la chlorhexidine.</li> <li>• <u>OPN, insuline, leptine</u> (plasma) : les traitements diminuent ces taux avec de meilleurs résultats pour la mélatonine.</li> </ul>
Conclu- sion	La mélatonine diminue le stress oxydatif provoqué par la parodontite ou la radiothérapie et limite aussi la destruction des tissus parodontaux chez les rats	La mélatonine agit de manière dose dépendante (traitement prophylactique ou thérapeutique) sur la pathogenèse de la maladie parodontale	La mélatonine agit en tant qu'anti-inflammatoire, elle améliore les paramètres cliniques parodontaux et diminue significativement la perte osseuse alvéolaire chez les rats atteints de parodontite et d'obésité.

Tableau 6 : tableau récapitulatif des études expérimentales chez le rat.

**Au travers de ces études expérimentales chez le rat, il apparait que la mélatonine pourrait être utilisée dans le traitement des maladies parodontales. Néanmoins, le nombre limité de ces études et le fait qu'elles soient réalisées chez le rat et non chez l'Homme, donne aux observations un niveau de preuve pour le moment trop faible pour pouvoir tirer des conclusions suffisantes.**

**Nous allons donc maintenant nous intéresser aux essais cliniques réalisés chez l'homme.**

#### **4.3.2. La mélatonine en application topique, essais cliniques chez l'Homme.**

La mélatonine en application topique chez l'Homme, pour le traitement des parodontites a été évaluée dans quatre études (tableau 11). Dans toutes ces études une crème à base de 1% de mélatonine chez les individus diabétiques et atteints de parodontite (ou un placebo chez les individus en bonne santé) a été appliquée une fois par jour le soir après le brossage pendant 20 jours, avec comme référence pour la quantité à appliquer, une brosse à dent. Les mêmes instructions ont été données à chaque patient et ils n'ont pas suivi de traitement parodontal classique.

Cutando et al ont réalisé trois études cliniques portant sur l'utilisation de la mélatonine en application topique pour le traitement des maladies parodontales chez des patients diabétiques. Les auteurs se sont intéressés tout d'abord à son effet sur les paramètres parodontaux. Dans les trois études la prise de mélatonine a amélioré significativement les paramètres cliniques parodontaux (profondeur de sondage et indice gingival), les résultats sont indiqués dans les tableaux 7, 8 et 9.

Dans leur première étude, Cutando et al se sont intéressés à l'effet de la mélatonine sur la phosphatase alcaline, l'ostéocalcine et l'ostéopontine salivaires. Avant le traitement à la mélatonine, les patients diabétiques présentaient des niveaux salivaires significativement plus élevés de phosphatase alcaline, d'ostéopontine (sialoprotéine osseuse) et d'ostéocalcine par rapport au groupe témoin non diabétique. À la suite de l'application topique de mélatonine, une diminution significative des taux de phosphatase alcaline, ostéocalcine et ostéopontine a été observée (les valeurs sont renseignées dans le tableau 7). Ces résultats suggèrent que la mélatonine pourrait avoir un effet favorable pour ralentir l'ostéoclastogénèse, améliorer la qualité de l'os alvéolaire et prévenir de la progression de la maladie parodontale. (Cutando et al. 2013)

NB : Les phosphatase acide et alcaline sont des enzymes marqueurs fiables de la destruction osseuse alvéolaire dans la maladie parodontale active. Une diminution des taux salivaires de ces enzymes indique une destruction osseuse plus faible. L'ostéocalcine, une protéine retrouvée dans la matrice extracellulaire de l'os et de la dentine est impliquée dans la régulation de la minéralisation de l'os et des dents. Elle est décrite comme étant un marqueur spécifique de la fonction ostéoblastique. De plus, les taux dans le fluide crévulaire de l'ostéocalcine seraient un bon marqueur pour le renouvellement anormal de l'os.

De manière similaire, les taux d'ostéopontine présents dans le fluide crévulaire sont considérés comme un marqueur de la destruction osseuse alvéolaire.

	Treatment with topical melatonin for 20 days		P value*
	Before (mean ± SD)	After (mean ± SD)	
Periodontal indexes			
Gingival index	15.8 ± 10.26	5.59 ± 4.08	< 0.001
Pocket depth	28.3 ± 19.48	11.9 ± 9.01	< 0.001
Salivary levels			
Alkaline phosphatase, U/L	40.51 ± 4.83	26.88 ± 4.03	< 0.001
Acid phosphatase, U/L	83.08 ± 6.85	43.2 ± 5.52	< 0.001
Osteocalcin, ng/mL	5.83 ± 1.41	5.78 ± 1.39	0.028
Osteopontin, µg/L	12.49 ± 1.78	8.34 ± 1.45	< 0.001

\*Paired t test.

Tableau 7 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de sondage et des taux salivaires de phosphatase alcaline, phosphatase acide, ostéocalcine et ostéopontine chez les patients diabétiques et atteints de parodontite avant et après application de mélatonine. (Cutando et al. 2013)

Dans leur second rapport publié, les auteurs ont étudié l'effet de la mélatonine sur les taux salivaires d'OPG et de RANKL. Les patients ayant appliqués de la mélatonine ont des niveaux significativement plus bas de RANKL et plus élevés d'OPG salivaire (tableau 8).

La mélatonine pourrait avoir un effet favorable pour diminuer l'ostéoclastogénèse, améliorer la qualité de l'os alvéolaire et prévenir de la progression de la maladie parodontale. (Cutando et al. 2014)

	Treatment with topical melatonin for 20 days		P value*
	Before (mean ± SD)	After (mean ± SD)	
<b>Periodontal indexes</b>			
Gingival index	15.8 ± 10.26	5.6 ± 4.08	<0.001
Pocket depth (mm)	28.3 ± 19.48	11.9 ± 9.01	<0.001
<b>Salivary levels</b>			
RANKL (pg/mL)	102.6 ± 66.67	73.5 ± 47.39	<0.001
OPG (pg/mL)	10.4 ± 7.61	16.9 ± 7.20	<0.001

\* Paired *t* test

Tableau 8 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de sondage et des taux salivaires de RANKL et OPG chez les patients diabétiques et atteints de parodontite avant et après application de mélatonine. (Cutando et al. 2014)

Dans la dernière étude clinique portant sur les effets de l'application topique de mélatonine, les auteurs ont cette fois-ci étudié son impact sur les taux sériques de TNF, IL6 et CRP. Des taux plus élevés ont été retrouvés chez les patients présentant du diabète et une parodontite. Suite à l'application de la mélatonine, il y a une diminution significative des taux sériques d'IL-6 et de CRP (tableau 9).

Les auteurs ont conclu que la mélatonine pourrait moduler les actions inflammatoires de ces molécules chez les patients atteints par la maladie parodontale. (Cutando et al. 2015)

	Treatment with topical melatonin for 20 days		P-value
	Before (mean ± SD)	After (mean ± SD)	
<b>Periodontal indexes</b>			
Gingival index	15.84 ± 10.26	5.59 ± 4.08	< 0.001
Pocket depth	28.29 ± 19.48	11.90 ± 9.01	< 0.001
<b>Serum levels</b>			
TNF-α, pg/mL	1.79 ± 0.19	1.76 ± 0.19	NS
IL-6, pg/mL	0.57 ± 0.07	0.47 ± 0.07	< 0.001
CRP, mg/L	0.39 ± 0.11	0.31 ± 0.11	< 0.001

Tableau 9 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de sondage et des taux sériques de TNFα, IL-6 et CRP chez les patients diabétiques et atteints de parodontite avant et après application de mélatonine. (Cutando et al. 2015)

Enfin, Montero et al ont étudié les modifications au niveau des cytokines (prostaglandines et interleukines) du fluide crévicaire après l'application topique de mélatonine chez les patients atteints par la maladie parodontale et diabétiques. Avec le traitement on a une diminution significative des taux d'IL6, IL1-beta et PGE2 associée à une amélioration de l'indice gingival et de la profondeur des poches parodontales (tableau 10). (Montero et al. 2017)

	Topical Treatment for 20 days				Before-after comparisons ( <i>p</i> -value)	
	Before (mean ± SD)		After (mean ± SD)		DMPaMT topical melatonin	DMPPlacebo placebo
	DMPaMT topical melatonin	DMPPlacebo placebo	DMPaMT topical melatonin	DMPPlacebo placebo		
Periodontal Parameters						
Gingival index	15.84 ± 10.26	14.51 ± 9.70	5.59 ± 4.08	14.13 ± 10.15	< 0.001	NS
Pocket depth (mm)	2.8 ± 1.9	2.7 ± 1.5	1.8 ± 1.2	2.6 ± 1.2	< 0.001	NS
Crevicular fluid levels						
IL-1β, ng/mL	127.73 ± 99.50	122.47 ± 95.2	114.34 ± 74.88	120.93 ± 101.4	0.012	NS
IL-6, pg/mL	0.57 ± 0.07	0.56 ± 0.07	0.47 ± 0.07	0.54 ± 0.07	< 0.001	NS
PGE <sub>2</sub> , ng/mL	265.42 ± 101.60	263.45 ± 98.7	222.78 ± 87.88	260.26 ± 99.1	< 0.001	NS

Variables are expressed as means ± SD.

*Tableau 10 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de sondage et des taux du fluide gingival d'IL1-b, IL-6 et PGE2 chez les patients diabétiques et atteints de parodontite avant et après application de mélatonine.*

(Montero et al. 2017)

Études	<b>Cutando et al 2013</b>	<b>Cutando et al 2014</b>	<b>Cutando et al 2015</b>	<b>Montero et al 2017</b>
	N = 60 (30 témoins, 30 diabétiques (D) (17 type 1 et 13 type 2) + parodontites (P))	N = 60 (30 témoins et 30 D (17 type 1 et 13 type 2) + P)	N = 60 (30 témoins et 30 D (17 type 1 et 13 type 2) + P)	N = 90 (30 D + P + mélatonine ; 30 D + P + placebo ; 30 témoins + placebo)
Période d'évaluation	20 jours	20 jours	20 jours	20 jours
Intervention	Application topique de mélatonine pour le gpe 2 ou placebo pour le gpe témoin	Application topique de mélatonine pour le gpe 2 ou placebo pour le gpe témoin	Application topique de mélatonine pour le gpe 2 ou placebo pour le gpe témoin	Application topique de mélatonine (crème buccale 1%) ou placebo
Paramètres	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profondeur de sondage, indice gingival</li> <li>• phosphatase alcaline salivaire, ostéocalcine et ostéopontine salivaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profondeur de sondage, indice gingival</li> <li>• RANKL/OPG salivaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profondeur de sondage, indice gingival</li> <li>• CRP, IL-6 et TNF-<math>\alpha</math> sériques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indice gingival, profondeur de poche</li> <li>• IL1-b, IL-6, PGE2 du fluide crévicaire</li> </ul>
Conclusion	L'application de mélatonine améliore les paramètres parodontaux et diminue les taux de phosphatase alcaline, ostéocalcine et ostéopontine chez le patient diabétique atteint de parodontite.	L'application de mélatonine améliore les paramètres parodontaux et abaisse le ratio RANKL/OPG -> effet favorable sur le ralentissement de ostéoclastogénèse, amélioration de la qualité de l'os alvéolaire et ralentissement de la progression de la maladie parodontale.	L'application de mélatonine améliore les paramètres parodontaux et diminue les taux d'IL-6 et CRP du sérum. Elle peut moduler l'action inflammatoire de ces molécules chez les patients.	L'application de mélatonine améliore les paramètres parodontaux cliniques et diminue la concentration d'IL-1b, IL-6, PGE2 du fluide crévicaire.

Tableau 11 : études cliniques concernant l'application topique de mélatonine pour le traitement des parodontites.

Ces études sont cohérentes avec les données précédentes indiquant que la mélatonine favoriserait la régénération alvéolaire en réduisant l'activité ostéoclastique et en régulant la réponse inflammatoire au cours de la parodontite. La mélatonine en application topique pourrait être employée comme traitement pour les parodontites.

En revanche il y a encore trop peu d'études à ce sujet et les échantillons de populations sont trop faibles. De plus, ces études portent uniquement sur des patients diabétiques ce qui n'est pas du tout représentatif de la population générale. Il pourrait être intéressant aussi de tester une concentration différente en mélatonine à appliquer.

D'autres facteurs difficiles à maîtriser pourraient aussi rentrer en compte lors de la réalisation des études, les repas pris avant la réalisation des mesures et la qualité du sommeil des patients par exemple.

### **4.3.3. La mélatonine en supplémentation orale, essais cliniques chez l'Homme.**

L'apport d'une supplémentation orale en mélatonine a été évaluée chez l'Homme dans cinq études cliniques (tableau 17 pour la synthèse des études). Parmi ces études trois sont randomisées en double aveugle (El-Sharkawy et al. 2019; Bazyar et al. 2019; Zare Javid et al. 2020), une est randomisée en triple aveugle (Tinto et al. 2020) et une en simple aveugle (Chitsazi et al. 2017). Toutes les études, en comparaison avec la mélatonine, administrent un placebo sauf une (Chitsazi et al. 2017).

Dans une première étude, les auteurs ont étudié l'intérêt thérapeutique de la mélatonine associée au détartrage/surfaçage radiculaire (DSR) chez des patients insomniaques avec une parodontite chronique généralisée. Le traitement à base de mélatonine a significativement permis de retrouver un meilleur gain d'attache, une plus grande réduction de la profondeur de poche, en comparaison avec un groupe contrôle, à la fois à 3 mois et à 6 mois ainsi que des taux salivaires de TNF- $\alpha$  beaucoup plus faibles (valeurs référencées dans le tableau 12).

Cette étude semble montrer que la mélatonine exerce ses propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes in vivo, chez l'Homme. Aucun effet secondaire n'a été rapporté ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Un traitement avec 10mg de mélatonine par jour pourrait être une piste de recherche, représentant un bon complément au DSR pour le traitement de la parodontite. (El-Sharkawy et al. 2019)

Periodontal index	MTN + SRP n = 38	Placebo + SRP n = 36
<b>PI</b>		
Baseline	2.35 ± 0.45	2.44 ± 0.67
3 mo	0.84 ± 0.26 <sup>a</sup>	0.92 ± 0.14 <sup>a</sup>
6 mo	0.81 ± 0.23 <sup>a</sup>	0.95 ± 0.17 <sup>a</sup>
<b>GI</b>		
Baseline	2.14 ± 0.36	2.21 ± 0.24
3 mo	0.73 ± 0.19 <sup>a</sup>	0.67 ± 0.14 <sup>a</sup>
6 mo	0.68 ± 0.17 <sup>a</sup>	0.69 ± 0.15 <sup>a</sup>
<b>BOP (%)</b>		
Baseline	63 ± 21	59 ± 19
3 mo	11 ± 2.3 <sup>a</sup>	16 ± 2.2 <sup>a</sup>
6 mo	12 ± 2.1 <sup>a</sup>	18 ± 2.8 <sup>a</sup>
<b>PD</b>		
Baseline	4.3 ± 0.8	4.4 ± 0.7
3 mo	2.4 ± 1.0 <sup>a,b</sup>	3.1 ± 0.9 <sup>a</sup>
6 mo	2.3 ± 0.9 <sup>a,b</sup>	3.0 ± 0.8 <sup>a</sup>
<b>CAL</b>		
Baseline	4.8 ± 0.9	4.7 ± 1.0
3 mo	2.7 ± 1.1 <sup>a,b</sup>	3.5 ± 0.9 <sup>a</sup>
6 mo	2.6 ± 1.0 <sup>a,b</sup>	3.4 ± 1.2 <sup>a</sup>

BOP, bleeding on probing; CAL, clinical attachment level; GI, gingival index; PI, plaque index

<sup>a</sup>Significantly different when compared to their baseline values;  $P < 0.001$  (repeated-measures ANOVA with Bonferroni post hoc correction).

<sup>b</sup>Significantly different in comparison with their corresponding values in the placebo group;  $P < 0.01$  (ANOVA with Bonferroni post hoc correction).

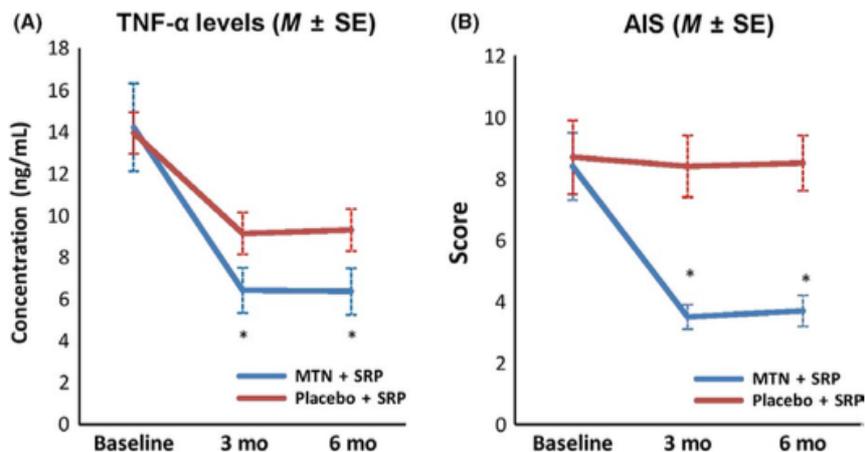


Tableau 12 : comparaison des critères parodontaux, du taux de TNF- $\alpha$  et du score d'insomnie avant et après traitement. (El-Sharkawy et al. 2019)

Tinto et al ont étudié l'impact d'une supplémentation orale en mélatonine après une thérapie parodontale non chirurgicale sur la guérison parodontale chez les patients atteints de parodontite sévère non traitée. Le DSR seul ou complété par la prise de mélatonine est

efficace pour diminuer la profondeur de sondage moyenne à 6 mois mais aucune différence statistique n'a été trouvée en comparant les deux groupes. En revanche si on s'intéresse à la différence entre la profondeur de sondage avant traitement et post-traitement, l'administration de mélatonine donne significativement de meilleurs résultats à 6 mois comparé au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence pour le saignement au sondage. (Valeurs présente dans le tableau 13). La mélatonine pourrait donc améliorer la cicatrisation parodontale des sites en complément d'une thérapie parodontale non chirurgicale. (Tinto et al. 2020)

	PD at baseline	PD at 6 months	P value
Melatonin	3,72 (0.90)	2.45 (0.91)	<b>.02</b>
Placebo	3.40 (0.83)	2,67 (0.85)	<b>.02</b>
Mel vs pla			<b>.62</b>

P values showed statistically significant difference between baseline PD and PD after 6 months, both for melatonin and placebo. No difference was found when comparing melatonin vs placebo (In bold).

Mean PD change from baseline				
Placebo		Melatonin		pla vs mel P-value
PD 4-5 mm	PD ≥6 mm	PD 4-5 mm	PD ≥6 mm	
1.04 (0.69)		1.86 (0.81)		<b>.00001</b>
	2.11 (0.96)		3.33 (1.43)	<b>.00012</b>

Tableau 13 : comparaison de la profondeur de sondage avec ou sans prise de mélatonine et comparaison de la différence de profondeur de sondage pré/post traitement avec ou sans mélatonine. (Tinto et al. 2020)

D'autres auteurs ont aussi démontré que l'administration orale de mélatonine à 6 mg par jour, combinée à la thérapie parodontale non chirurgicale, a permis d'améliorer le statut inflammatoire et parodontal chez des patients diabétiques. En effet il y a eu une diminution des taux d'IL-6 et de CRP ainsi qu'une amélioration statistiquement significative de la profondeur de sondage et de la perte d'attache clinique (tableau 14). (Bazyar et al. 2019)

Variable	Control group (n=22)			Intervention group (n=22)			p value**	p value***
	Baseline	After 8 weeks	p value*	Baseline	After 8 weeks	p value*		
Melatonin (pg/mL)	4.32 ± 1.93	4.07 ± 1.91	0.43	4.52 ± 1.78	5.03 ± 1.68	0.005	0.08	
Change	- 0.25 ± 1.48			0.5 ± 0.75				0.04
TNF-α (pg/mL)	8.65 ± 3.87	8.5 ± 3.95	0.81	9.05 ± 3.56	8.24 ± 3.45	0.1	0.81	
Change	- 0.14 ± 2.92			- 0.81 ± 2.27				0.4
IL-6 (pg/mL)	2.16 ± 0.91	2.08 ± 0.87	0.58	2 ± 0.92	1.42 ± 0.73	0.008	0.01	
Change	- 0.07 ± 0.65			- 0.58 ± 0.94				0.04
hc-CRP (mg/L)	2.31 ± 0.96	2.4 ± 0.94	0.45	2.53 ± 0.77	1.6 ± 0.91	0.017	0.007	
Change	- 0.13 ± 0.83			- 0.71 ± 1.28				0.08

Values are expressed as mean ± SD

\*p < 0.05 was considered as significant using paired t test

\*\*p < 0.05 was considered as significant using independent t test between the two groups post-intervention

\*\*\*p < 0.05 was considered as significant changes using independent t test between the two groups post-intervention

Variable	Baseline	After 8 weeks	Δ	p value	p value*	p value**
PD (mm)						
Control group (n=22)	4.54 ± 1.01	4.36 ± 1.04	- 0.18 ± 0.5	0.1	< 0.001	< 0.001
Intervention group (n=22)	4.45 ± 0.96	2.59 ± 1.04	- 1.5 ± 0.74	< 0.001		
CAL (mm)						
Control group (n=22)	3 ± 0.75	2.77 ± 0.68	- 0.22 ± 0.42	0.021	< 0.001	< 0.001
Intervention group (n=22)	3.04 ± 0.78	1.59 ± 0.59	- 1.45 ± 0.59	< 0.001		
Plaque (+)						
Control group (N) (%) (n=22)	22 (100)	18 (81.8)	4		0.09***	
Intervention group (N) (%) (n=22)	22 (100)	13 (59.1)	9			
BOP (+)						
Control group (N) (%) (n=22)	22 (100)	20 (90.9)	2		0.06***	
Intervention group (N) (%) (n=22)	22 (100)	15 (68.2)	7			

Values are expressed as mean ± SD. p < 0.05 was considered as significant using paired t test

\*p < 0.05 was considered as significant using independent t test between the two groups post-intervention

\*\*p < 0.05 was considered as significant using independent t test between the two groups post-intervention

\*\*\*p < 0.05 was considered as significant using Chi square test

Δ: difference between PD (mm) and CAL (mm) at baseline and after 8 weeks

*Tableau 14 : moyenne des taux de mélatonine, TNF-α, IL-6, CRP, profondeur de poche (PD), perte d'attache clinique (CAL), indice de plaque et saignement au sondage (BOP) avant et après traitement chez les patients ayant pris ou non de la mélatonine. (Bazyar et al. 2019)*

Dans une autre étude clinique la supplémentation en mélatonine a augmenté la capacité totale anti-oxydante, et les taux sériques d'enzymes antioxydantes, la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et le glutathion peroxydase. Les taux sériques de MDA et IL1-B ont diminué. Ces résultats semblent montrer que la mélatonine associée à la thérapie parodontale non chirurgicale améliorerait les paramètres anti-oxydants et anti-inflammatoires chez les patients diabétiques et atteints par la maladie parodontale. (Zare Javid et al. 2020)

Variable	Control Group (n=22)	Intervention Group (n=22)	P value**
IL-1b (pg/mL)			
Baseline	2.47 ± 0.48	2.41 ± 0.55	0.67
After 8weeks	2.33 ± 0.54	2.06 ± 0.48	0.1
P-value*	0.12	0.008	
MDA (µM)			
Baseline	17.49 ± 1.38	17.2 ± 1.82	0.56
After 8weeks	17.17 ± 1.39	16.13 ± 1.76	0.03
P-value*	0.1	<0.001	
TAC (mM)			
Baseline	0.318 ± 0.06	0.289 ± 0.04	0.09
After 8weeks	0.327 ± 0.08	0.313 ± 0.05	0.53
P-value*	0.48	0.02	
SOD (U/mL)			
Baseline	14.27 ± 2.52	13.91 ± 2.75	0.65
After 8weeks	14.49 ± 2.58	15.53 ± 4.37	0.34
P-value*	0.1	0.008	
CAT (U/mL)			
Baseline	23.14 ± 3.52	24.23 ± 4.54	0.37
After 8weeks	22.72 ± 5.58	27.47 ± 4.12	0.003
P-value*	0.77	0.004	
GPX (U/mL)			
Baseline	231.18 ± 67.28	243.04 ± 68.37	0.56
After 8weeks	233.18 ± 62.66	262.04 ± 62.45	0.13
P-value*	0.71	0.004	

**Notes:** Values are expressed as means ± SD. \*P <0.05 was considered as significant using Paired t-test. \*\*P <0.05 was considered as significant using Independent t-test between the two groups at baseline and post-intervention

**Abbreviations:** IL-1β, interleukin-1b; TAC, total antioxidant capacity; MDA, malondialdehyde; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GPx, glutathione peroxidase.

Variable	Control Group (n=22)	Intervention Group (n=22)	P value*	P value**
IL-b (pg/mL)	-0.14 ± 0.43	-0.34 ± 0.54	0.19	0.19
MDA (µM)	-0.31 ± 0.88	-1.07 ± 0.92	0.008	0.01
TAC (mM)	0.009 ± 0.06	0.02 ± 0.04	0.39	0.40
SOD (U/mL)	0.21 ± 0.57	1.61 ± 2.57	0.02	0.01
CAT (U/mL)	-0.41 ± 6.71	3.23 ± 4.67	0.04	0.043
GPX (U/mL)	2 ± 25.14	19 ± 27.89	0.04	0.042

**Notes:** Values are expressed as means ± SD. \*P <0.05 was considered as significant changes using Independent t-test between the two groups post-intervention. \*\*P <0.05 was considered as significant difference using Analysis of covariance (ANCOVA) between the two groups post-intervention after adjusting for confounding factors (age, sex, energy, BMI, physical activity, disease duration, and drugs).

Tableau 15 : IL-6, MDA, capacité totale antioxydante, SOD, catalase, GPx avant et après traitement et différence pré/post chez les patients ayant pris ou non de la mélatonine. (Zare Javid et al. 2020)

Une dernière étude, un peu différente cette fois ci porte sur l'utilisation, en complément d'une thérapie parodontale non chirurgicale, de la mélatonine et de la vitamine C en synergie. Cet article montre que la fonction anti-oxydante de la mélatonine peut être intensifiée par la vitamine C. La thérapie non chirurgicale seule améliore la profondeur de sondage et le gain d'attache clinique à 3 mois et à 6 mois. Avec le traitement à la mélatonine (2mg par jour) ces résultats sont meilleurs et ils le sont encore plus avec la mélatonine en combinaison avec la vitamine C (2mg de mélatonine avec 60mg de vitamine C par jour). Il y a une amélioration significative des paramètres cliniques à 6 mois d'intervalle comparé à 3 mois d'intervalle dans le groupe ayant pris de la mélatonine et de la vitamine C. En revanche durant le même intervalle, il n'y a pas eu de différence réelle entre le groupe contrôle et le groupe mélatonine. (Chitsazi et al. 2017)

**Table 1. Comparison of GI at different observation periods in different groups**

Clinical parameter	Evaluation	Control	Melatonin	Melatonin+ Vit C	Inter-group P-value
GI	Δ 0-3 M	0.45±0.13	0.54±0.12	0.63±0.11	0.95
	Intra-group P value	P<0.001	P<0.001	P<0.001	
	Δ 0-6 M	0.63±0.24	0.83±0.21	0.92±0.22	0.08
	Intra-group P value	P<0.001	P<0.001	P<0.001	
Inter-group P value	Δ 3-6 M	0.33±0.22	0.62±0.14	0.75±0.13	0.12
	Intra-group P value	P=0.479	P=0.401	P=0.309	

**Table 2. Comparison of PD at different observation periods in different groups**

Clinical parameter	Evaluation	Control	Melatonin	Melatonin+ Vit C	P-value			
PD (mm)	Baseline	6.40±1.20	6.41±1.02	6.43±1.17	0.031			
	3 months	5.23±1.89	4.56±1.31	4.41±1.15				
	P-value	P<0.001	P<0.001	P<0.001				
	Δ 0-3 M	Baseline	1.17 ± 0.41	1.85 ± 0.70	2.02±0.41	0.028		
		6 months	4.92±1.53	3.54±1.45	3.08±1.12			
		P-value	P<0.001	P<0.001	P<0.001			
		Δ 0-6 M	Baseline	1.48±0.40	2.87±0.69		3.35±0.64	0.08
			3 months	5.23±1.89	4.56±1.31		4.41±1.15	
			6 months	4.92±1.53	3.54±1.45		3.08±1.12	
	Inter-group P value	P-value	P=0.325	P=0.141	P=0.035			
		Δ 3-6 M	0.13±0.18	1.02±0.33	1.33±0.12			

**Table 3. Comparison of CAL at different observation periods in different groups**

Clinical parameter	Evaluation	Control	Melatonin	Melatonin + Vit C	P value			
CAL (mm)	Baseline	6.23±1.22	6.29±1.16	6.30±1.21	0.026			
	3 months	5.14±1.23	4.23±1.43	4.12±1.95				
	P value	P<0.001	P<0.001	P<0.001				
	Δ 0-3 M	Baseline	1.09±0.53	2.06±0.47	2.18±0.55	0.018		
		6 months	6.23±1.22	6.29±1.16	6.30±1.21			
		P value	4.56±1.16	3.22±1.52	3.00±1.53			
		Δ 0-6 M	P value	P<0.001	P<0.001		P<0.001	0.075
			3 months	1.67±0.61	3.07±0.55		3.30±0.66	
			6 months	5.14±1.23	4.23±1.43		4.12±1.95	
	Inter-group P value	P value	4.56±1.16	3.22±1.52	3.00±1.53			
		P value	P=0.104	P=0.182	P=0.042			
		Δ 3-6 M	0.58±0.13	1.01±0.41	1.12±0.34			

Tableau 16 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de poche, et de la perte d'attache clinique chez les patients ayant eu un DSR, un DSR et un traitement à la mélatonine +/- vitamine C. (Chitsazi et al. 2017)

Les nombreuses propriétés de la mélatonine : anti-inflammatoire, anti-oxydante et immunomodulatrice et ses propriétés de modulation osseuses, semblent justifier son utilisation thérapeutique pour le traitement de la maladie parodontale. Contrairement à d'autres agents modulateurs de la réponse de l'hôte (comme les AINS ou les tétracyclines par exemple) elle ne présente que peu d'effets secondaires.

Études	<u>Chitsazi et al 2017</u>	<u>El-Sharkawy et al 2019</u>	<u>Tinto et al 2020</u>	<u>Bazyar et al 2019</u>	<u>Zare Javid et al 2020</u>
Population étudiée	N = 60 P modérée ou sévère (20 DSR, 20 DSR + M, 20 DSR + M + vit C)	N = 74 insomniaques (38 DSR + M, 36 DSR)	N = 20 P (10 DSR + M, 10 DSR)	N = 50 diab. type 2 + P (25 DSR, 25 DSR + M (6 patients exclus une fois l'étude commencée))	N = 50 diab. type 2 + P (25 DSR, 25 DSR + M (6 patients exclus))
Période d'évaluation	6 mois	6 mois	6 mois	8 semaines	8 semaines
Intervention	DSR et 2mg/j de mélatonine pendant 4 semaines +/- 60 à 75mg de vitamine C	DSR et 10 mg/j de mélatonine en comprimé pendant 2 mois ou placebo	1mg de mélatonine/j pendant 1 mois ou placebo et DSR	6mg de mélatonine/j ou placebo pendant 8 semaines et DSR	6mg de mélatonine/j ou placebo pendant 8 semaines et DSR
Paramètres étudiés	Profondeur de sondage, perte d'attache clinique, indice gingival	Perte d'attache clinique, profondeur de sondage, saignement au sondage, indice de plaque ; TNF-a salivaire	Profondeur de sondage, saignement au sondage total, indice de plaque total.	TNF-a, IL-6, CRP sériques ; perte d'attache clinique, saignement au sondage, profondeur de sondage et indice de plaque	IL-1b, MDA, capacité totale antioxydante (TAC), SOD, GPx, du sérum
Conclusion	La mélatonine accompagnée ou non de vitamine C améliore l'indice gingival. Amélioration de la profondeur de sondage et la perte d'attache pour le groupe M + vit. C mais pas pour le groupe M. Un traitement combiné de mélatonine et de vitamine C en complément d'un DSR améliore les paramètres parodontaux comparé au DSR seul.	Le traitement à la mélatonine provoque une plus grande ↘ de la profondeur de sondage, ↗ gain d'attache clinique, une ↘ des taux de TNF-a salivaire et un score d'insomnie ↘ par rapport au groupe témoin. Le saignement au sondage est amélioré dans les 2 groupes sans différence significative.	Les 2 traitements sont efficaces pour ↘ profondeur de sondage (moyenne sur tous les sites) mais pas de différence statistique entre les 2. La mélatonine donne de meilleurs résultats (significatif) à 6 mois comparé au groupe contrôle, pour la profondeur de sondage des poches de 4-5mm ou de 6mm. Il n'y a pas de différence significative pour le saignement au sondage et l'indice de plaque.	<u>Dans le gpe M</u> ↘ CRP, IL6, profondeur de sondage et perte d'attache clinique (significatif). Dans le groupe témoin ↘ perte d'attache. Après les traitements : IL6 et CRP, profondeur de sondage et perte d'attache ↘ (significativement) avec M VS placebo. Pas de différence pour le saignement au sondage et l'indice de plaque entre les 2 groupes. La mélatonine en complément du DSR pourrait améliorer le statut inflammatoire et parodontal.	La mélatonine a diminué les taux d'IL-1b et de MDA de manière significative et de manière plus efficace que le DSR seul (significatif). La mélatonine a augmenté de manière significative la TAC, les taux de SOD, GPx et catalase également de manière plus efficace que le DSR seul (significatif).

Tableau 17 : Comparaison des essais cliniques chez l'homme pour le traitement systémique de mélatonine en cas de parodontite.

La mélatonine pourrait être un bon traitement systémique pour les maladies parodontales en complément d'une thérapeutique non chirurgicale. Mais comme pour le traitement en application topique, les études présentent un faible niveau de preuve. Les échantillons de population étudiés sont trop faibles et pas représentatifs de la population générale. Dans l'étude de Chitsazi et al, il n'y a pas de contrôle du régime alimentaire et du sommeil et l'administration d'un placebo pour le groupe témoin n'est pas précisée.

Pour l'étude d'El-sharkawy et al, il n'y a pas d'inclusion d'un groupe avec mélatonine sans DSR pour vraiment mesurer l'effet de la mélatonine seule sur les paramètres cliniques.

Il faudrait ainsi réaliser des études plus nombreuses, sur une plus longue période d'évaluation et avec un niveau de preuve plus élevé, pour éventuellement identifier les effets indésirables potentiels, des études qui chercheraient à éliminer d'avantages de biais (patients non diabétiques, contrôle du régime alimentaire, etc...) ainsi que de rechercher la posologie et la forme d'administration les plus efficaces en complément de la thérapeutique initiale.

## 5. Conclusion

La parodontite est une maladie complexe consistant en une interaction entre une dysbiose du microbiote gingival, le système immunitaire de l'hôte et des facteurs environnementaux. La destruction tissulaire qui se produit lors de cette maladie est due à un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires, de prostaglandines, de radicaux libres et d'espèces réactives à l'oxygène.

La mélatonine est une hormone présente à la fois dans la salive, le fluide gingival et les tissus gingivaux. Elle passe par diffusion passive du sang à la salive et peut même être synthétisée directement dans les glandes salivaires. Les taux de mélatonine semblent varier lors de l'apparition de la maladie parodontale, l'hormone pourrait donc servir de nouveau marqueur de la maladie parodontale. Cette variation indique aussi une utilisation de la molécule lors des parodontites.

Au sein de la cavité buccale, elle agit en tant qu'anti-oxydant en capturant les radicaux libres produits en excès par les neutrophiles et les macrophages et pourrait avoir, de plus, un rôle protecteur pour les tissus parodontaux. Elle limite aussi l'inflammation en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoire. Enfin, certaines études semblent montrer qu'elle

permettrait la régénération osseuse alvéolaire en stimulant la formation osseuse et limitant la destruction.

Il existe de nombreuses études concernant le lien entre mélatonine et maladies parodontales, mais aussi sur l'impact de la mélatonine sur certains paramètres comme les paramètres inflammatoires, le stress oxydatif ou la perte osseuse, que ce soit par le biais d'études in vivo chez des modèles animaux ou des études in vitro sur des cellules humaines. Cependant, il existe encore trop peu d'études cliniques sur l'effet de cette molécule dans les thérapeutiques parodontales in vivo chez l'Homme pour en tirer des conclusions. De plus lorsqu'elles existent, elles sont difficilement comparables. En effet, la forme utilisée de supplémentation et la posologie n'est pas toujours la même et il n'y a pas d'études comparatives pour déterminer quelle est la plus adéquate.

Cependant les résultats sont encourageants. En effet, quel que soit la posologie utilisée, la mélatonine en supplémentation orale permettrait à chaque fois, en complément d'une thérapeutique parodontale non chirurgicale, d'atteindre une amélioration des paramètres cliniques de la maladie parodontale en comparaison à une thérapeutique classique seule. En application topique, elle permettrait aussi également une amélioration de la maladie si on la compare à un placebo.

De futures études seront donc nécessaires pour mettre au clair les mécanismes d'action et les résultats pouvant être espérés lors de l'utilisation de la mélatonine, en tant que traitement adjuvant des maladies parodontales.

## **Bibliographie**

- Abdolsamadi H, Goodarzi MT, Ahmadi Motemayel F, Jazaeri M, Feradmal J, Zarabadi M, et al. Reduction of Melatonin Level in Patients with Type II Diabetes and Periodontal Diseases. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2014;8(3):160-5.
- Almughrabi OM, Marzouk KM, Hasanato RM, Shafik SS. Melatonin levels in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*. 2013;48:315-21.
- ANSES. Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. 2018.
- Arabacı T, Kermen E, Özkanlar S, Köse O, Kara A, Kızıldağ A, et al. Therapeutic Effects of Melatonin on Alveolar Bone Resorption After Experimental Periodontitis in Rats: A Biochemical and Immunohistochemical Study. *J Periodontol*. 2015;86(7):874-81.
- Bae W-J, Park JS, Kang S-K, Kwon I-K, Kim E-C. Effects of Melatonin and Its Underlying Mechanism on Ethanol-Stimulated Senescence and Osteoclastic Differentiation in Human Periodontal Ligament Cells and Cementoblasts. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1742.
- Balaji TM, Vasanthi HR, Rao SR. Gingival, Plasma and Salivary Levels of Melatonin in Periodontally Healthy Individuals and Chronic Periodontitis Patients: A Pilot Study. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015;9(3):ZC23-5.
- Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, et al. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2019;27(1):67-76.
- Bertl K, Schoiber A, Haririan H, Laky M, Steiner I, Rausch WD, et al. Non-surgical periodontal therapy influences salivary melatonin levels. *Clin Oral Investig*. 2013;17(4):1219-25.
- Bhusari DrBM, Rajbhoj D. S, Shah P. Reactive Oxygen Species & Its Role in Periodontal Disease. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014;13(8):52-9.
- Bouchard P, Brochery B, Feghali M, Jaumet V, Kerner S, Korngold S, et al. Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1, Volume 1,. Lavoisier. Paris; 2015.
- Brismar K, Hylander B, Eliasson K, Rössner S, Wetterberg L. Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system. *Acta Med Scand*. 1988;223(6):525-30.
- Carpentieri AR, Peralta Lopez ME, Aguilar J, Solá VM. Melatonin and periodontal tissues: Molecular and clinical perspectives. *Pharmacol Res*. 2017;125:224-31.
- Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Álvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: Buffering the Immune System. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):8638-83.
- Childs PA, Rodin I, Martin NJ, Allen NH, Plaskett L, Smythe PJ, et al. Effect of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1995;166(2):196-8.
- Chitsazi M, Faramarzie M, Sadighi M, Shirmohammadi A, Hashemzadeh A. Effects of adjective use of melatonin and vitamin C in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017;11(4):236-40.

- Choi E-Y, Jin J-Y, Lee J-Y, Choi J-I, Choi IS, Kim S-J. Melatonin inhibits Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and interleukin-6 in murine macrophages by suppressing NF- $\kappa$ B and STAT1 activity. *J Pineal Res.* 2011;50:197-206.
- Cipolla-Neto J, Amaral FG do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005;9:11-24.
- Cutando A, Aneiros-Fernández J, López-Valverde A, Arias-Santiago S, Aneiros-Cachaza J, Reiter RJ. A new perspective in Oral health: Potential importance and actions of melatonin receptors MT1, MT2, MT3, and RZR/ROR in the oral cavity. *Arch Oral Biol.* 2011;56(10):944-50.
- Cutando A, Galindo P, Gómez-Moreno G, Arana C, Bolaños J, Acuña-Castroviejo D, et al. Relationship Between Salivary Melatonin and Severity of Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2006;77:1533-8.
- Cutando A, Gómez-Moreno G, Arana C, Acuña-Castroviejo D, Reiter RJ. Melatonin: Potential Functions in the Oral Cavity. *J Periodontol.* 2007;78:1094-102.
- Cutando A, Gómez-Moreno G, Villalba J, Ferrera MJ, Escames G, Acuña-Castroviejo D. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. *J Pineal Res.* 2003;35:239-44.
- Cutando A, López-Valverde A, de Diego RG, de Vicente J, Reiter R, Herrero Fernández M, et al. Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. *Odontology.* 2014;102:290-6.
- Cutando A, López-Valverde A, Gómez-de-Diego R, Arias-Santiago S, de Vicente-Jiménez J. Effect of gingival application of melatonin on alkaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(4):e657-63.
- Cutando A, Montero J, Gómez-de Diego R, Ferrera M-J, Lopez-Valverde A. Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease. *J Clin Exp Dent.* 2015;7(5):e628-633.
- Dubocovich ML, Delagrangé P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):343-80.
- El-Sharkawy H, Elmeadawy S, Elshinnawi U, Anees M. Is dietary melatonin supplementation a viable adjunctive therapy for chronic periodontitis?—A randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res.* 2019;54:190-7.
- Ghallab NA, Hamdy E, Shaker OG. Malondialdehyde, superoxide dismutase and melatonin levels in gingival crevicular fluid of aggressive and chronic periodontitis patients. *Aust Dent J.* 2016;61:53-61.
- Gómez-Florit M, Ramis JM, Monjo M. Anti-fibrotic and anti-inflammatory properties of melatonin on human gingival fibroblasts in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2013;86:1784-90.
- Gómez-Moreno G, Cutando-Soriano A, Arana C, Galindo P, Bolaños J, Acuña-Castroviejo D, et al. Melatonin expression in periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2007;42(6):536-40.

Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. *Ann Pharm Fr.* 2005;63:385-400.

Gulati M, Anand V, Govila V, Nikil J. Host modulation therapy: An indispensable part of perioceutics. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(3):282-8.

Hagh LG, Ahangarpour A, Zakavi F, Hajati S. Relationship between Salivary Melatonin Level and Periodontal Diseases. *Avicenna J Dent Res.* 2011;3:13-9.

Hajak G, Rodenbeck A, Bandelow B, Friedrichs S, Huether G, Rütger E. Nocturnal plasma melatonin levels after flunitrazepam administration in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1996;6(2):149-53.

Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000.* 2020;84:14-34.

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.* 2012;27:409-19.

Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. Le stress oxydant. *Rev Médicale Liège.* 2007;62(10):628-38.

Hassan RS, Salman SA. Evaluation of Salivary Melatonin and Periodontal Parameters in Type II Diabetic Patients with Chronic Periodontitis: A Comparative Study. *Indian J Public Health Res Dev.* 2019;10(10):2740-5.

Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol.* 2018;45(S20):S28-43.

Joyeux H. Moi votre glande pinéale ou épiphyse [Internet]. Site Officiel du Pr Henri Joyeux. 2016 [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: <https://professeur-joyeux.com/2016/10/05/moi-votre-glande-pineale-ou-epiphyse/>

Kara A, Akman S, Ozkanlar S, Tozoglu U, Kalkan Y, Canakci CF, et al. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radic Biol Med.* 2013;55:21-6.

Korkmaz A, Topal T, Tan D-X, Reiter RJ. Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:261-70.

Kose O, Arabaci T, Kara A, Yemenoglu H, Kermen E, Kizildag A, et al. Effects of Melatonin on Oxidative Stress Index and Alveolar Bone Loss in Diabetic Rats With Periodontitis. *J Periodontol.* 2016;87(5):e82-90.

Köse O, Arabaci T, Kizildag A, Erdemci B, Eminoğlu DÖ, Gedikli S, et al. Melatonin prevents radiation-induced oxidative stress and periodontal tissue breakdown in irradiated rats with experimental periodontitis. *J Periodontal Res.* 2017;52(3):438-46.

Laakso ML, Porkka-Heiskanen T, Alila A, Stenberg D, Johansson G. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels. *J Pineal Res.* 1990;9(1):39-50.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol.* 2018;45(S20):S9-16.

Lerner AB, Case JD, Heinzelman RV. Structure of melatonin. *J Am Chem Soc.* 1959;81:6084-5.

Levy Y. Oxidative stress, antioxidants and periodontal disease. *Arch Oral Biol.* 2015;60(9):1461-2.

- Lodhi K, Saimbi CS, Khan MA, Nath C, Shukla R. Evaluation of melatonin levels in saliva in gingivitis and periodontitis cases: A pilot study. *Contemp Clin Dent*. 2016;7(4):519-23.
- Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res*. 2013;54:1-14.
- Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan R-Y, Xu D-P, et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*. 2017;9(4):367.
- Mhaske N, Marawar P, Sheker A, Mote N. Evaluation of melatonin levels in saliva in periodontal health and disease: A clinico-biochemical study. *J Int Clin Dent Res Organ*. 2010;2(3):119-25.
- Montero J, López-Valverde N, Ferrera M-J, López-Valverde A. Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(9):e1081-7.
- Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(S20):S17-27.
- Murakami Y, Yuhara K, Takada N, Arai T, Tsuda S, Takamatsu S, et al. Effect of melatonin on cyclooxygenase-2 expression and nuclear factor-kappa B activation in RAW264.7 macrophage-like cells stimulated with fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*. *Vivo Athens Greece*. 2011;25(4):641-7.
- Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav*. 1996;59(1):133-9.
- Nakade O, Koyama H, Arijji H, Yajima A, Kaku T. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *J Pineal Res*. 1999;27(2):106-10.
- Nguyen-Legros J, Chanut E, Versaux-Botteri C, Simon A, Trouvin J-H. Dopamine Inhibits Melatonin Synthesis in Photoreceptor Cells Through a D2-Like Receptor Subtype in the Rat Retina: Biochemical and Histochemical Evidence. *J Neurochem*. 1996;67(6):2514-20.
- Page R, Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14:9-11.
- 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. *J Clin Periodontol*. 2018;45(S20):S162-70.
- Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res* [Internet]. 2012 [cité 29 avr 2020];56. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402070/>
- Phiphatwatcharaded C, Puthongking P, Chaiyarit P, Johns NP, Sakolchai S, Mahakunakorn P. The anti-oxidant effects of melatonin derivatives on human gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol*. 2017;79:55-61.
- PubChem. Melatonin [Internet]. PubChem Compound Summary for CID 896, Melatonin. 2020 [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/896>
- Reiter RJ, Mayo JC, Tan D-X, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016;61:253-78.

Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Liu XY, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan D-X. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. *J Periodontal Res.* 2015;50:9-17.

Renn T-Y, Huang Y-K, Feng S-W, Wang H-W, Lee W-F, Lin C-T, et al. Prophylactic supplement with melatonin successfully suppresses the pathogenesis of periodontitis through normalizing RANKL/OPG ratio and depressing the TLR4/MyD88 signaling pathway. *J Pineal Res.* 2018;64:1-21.

Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000. 2020;84:45-68.

Selmaoui B, Touitou Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci.* 2003;73:3339-49.

Shimozuma M, Tokuyama R, Tatehara S, Umeki H, Ide S, Mishima K, et al. Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in rat and human salivary glands. *Histochem Cell Biol.* 2011;135(4):389-96.

Soriano AC, Castroviejo DA, Gomez G, Arana C. ORAL HYGIENE PRODUCT FOR HUMAN AND ANIMAL USE WITH A MELATONIN BASE AS AN ACTIVE PRODUCT. 2006. p. 4.

Spadola CE, Guo N, Johnson DA, Sofer T, Bertisch SM, Jackson CL, et al. Evening intake of alcohol, caffeine, and nicotine: night-to-night associations with sleep duration and continuity among African Americans in the Jackson Heart Sleep Study. *Sleep.* 2019;42(11):1-7.

Srinath R, Acharya AB, Thakur SL. Salivary and Gingival Crevicular Fluid Melatonin in Periodontal Health and Disease. *J Periodontol.* 2010;81:277-83.

Srinivasan V, Maestroni G, Cardinali D, Esquifino A, Perumal SP, Miller S. Melatonin, immune function and aging. *Immun Ageing.* 2005;2:17.

Tan D-X, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Mol Basel Switz.* 2015;20(10):18886-906.

Thodur Madapusi B, Ranga Rao S. Preliminary Evaluation of Human Gingiva as an Extrapineal Site of Melatonin Biosynthesis in States of Periodontal Health and Disease. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(1):ZF01-7.

Tinto M, Sartori M, Pizzi I, Verga A, Longoni S. Melatonin as host modulating agent supporting nonsurgical periodontal therapy in patients affected by untreated severe periodontitis: A preliminary randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *J Periodontal Res.* 2020;55(1):61-7.

Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15:434-43.

Touitou Y. Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. *EMC - Endocrinol - Nutr.* 2008;5(2):1-7.

Touitou Y. À propos du système circadien chez l'homme : de l'horloge interne à la sécrétion de mélatonine. *Ann Pharm Fr.* 2016;74:331-4.

Virto L, Cano P, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos P, González J, Haugen HJ, et al. Melatonin as adjunctive therapy in the treatment of periodontitis associated with obesity. *J*

Clin Periodontol. 2018;45:1336-46.

Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol.* 2017;8(910):1-13.

Wolf HF, Rateitschak KH, Rateitschak EM. *Parodontologie.* Paris: Masson; 2005.

Yuce HB, Karatas O, Turkal HA, Gorgun EP, Ocakli S, Benli I, et al. The Effect of Melatonin on Bone Loss, Diabetic Control, and Apoptosis in Rats With Diabetes With Ligature-Induced Periodontitis. *J Periodontol.* 2016;87:e35-43.

Zare Javid A, Hosseini SA, Gholinezhad H, Moradi L, Haghghi-Zadeh MH, Bazdar H. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Melatonin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Periodontal Disease Under Non-Surgical Periodontal Therapy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:753-61.

Zhang H-M, Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res.* 2014;57(2):131-46.

Zhou W, Zhang X, Zhu C-L, He Z-Y, Liang J-P, Song Z-C. Melatonin Receptor Agonists as the "Perioceutics" Agents for Periodontal Disease through Modulation of *Porphyromonas gingivalis* Virulence and Inflammatory Response. *PLOS ONE.* 2016;11(11):e0166442.

## **Tables des illustrations ou tableaux**

<i>Figure 1 : les structures parodontales (Wolf et al. 2005) .....</i>	<i>5</i>
<i>Figure 2 : le parodonte sain (Bouchard et al. 2015) .....</i>	<i>6</i>
<i>Figure 3 : photographie intrabuccale centrée sur le secteur incisivo-canin montrant l'aspect clinique de la gencive saine. (Bouchard et al. 2015) .....</i>	<i>6</i>
<i>Tableau 1: Résumé des conditions permettant de classer les individus soit en parfaite santé parodontale, en santé parodontale clinique sur parodonte intact, en gingivite, en parodontite stabilisée ou parodontite contrôlée. (Lang et Bartold 2018) .....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 4 : schéma d'un site chez un adulte atteint de gingivite (Bouchard et al. 2015).....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 5 : schéma d'un site chez un adulte atteint de parodontite (Bouchard et al. 2015).....</i>	<i>8</i>
<i>Tableau 2 : nouvelle classification des maladies parodontales. (Papapanou et al. 2018) .....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 6 : Schéma étiopathogénique des maladies parodontales (Page et Kornman 1997).....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 7 : les complexes microbiens de Socransky (Bouchard et al. 2015).....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 8 : Schéma expliquant le modèle polymicrobien synergique et dysbiotique de la maladie parodontale. (Hajishengallis et Lamont 2012) .....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 9 : Schéma expliquant la pathogenèse de la maladie parodontale. (Hajishengallis et al. 2020).....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 10 : gencive saine et gingivite précoce (Wolf et al. 2005) .....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 11: gingivite établie et parodontite (Wolf et al. 2005).....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 12 : Immunité innée et parodonte (Bouchard et al. 2015) .....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 13 : immunité adaptative et parodonte (Bouchard et al. 2015).....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 14 : mécanismes moléculaires et cellulaire impliqué dans la perte d'attache et l'alvéolyse au cours de la parodontite (Bouchard et al. 2015).....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 15 : Remodelage osseux en cas de parodontite (Wolf et al. 2005) .....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 16 : mécanisme de production des espèces réactives de l'oxygène en cas parodontites (Wang et al. 2017) .....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 17 : stress oxydatif et parodontite (Bhusari et al. 2014) .....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 18 : structure chimique de la mélatonine (PubChem 2020) .....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 19 : la glande pinéale (Joyeux 2016) .....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 20 : schéma de la synthèse de la mélatonine (Tordjman et al. 2017) .....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 21 : rythme circadien de la mélatonine sur 3 sessions de 24h, espacée tout d'abord de 2 semaines pour les 2 premières puis de 4 semaines en la 2ème et la 3ème. (Selmaoui et Touitou 2003) .....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 22 : régulation photo-neuronale de la synthèse de mélatonine (Korkmaz et al. 2009) .....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 23 : régulation adrénergique de la synthèse de mélatonine. (Touitou 2008) .....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 3 : Facteurs pouvant influencer la sécrétion de mélatonine.....</i>	<i>30</i>

<i>Figure 24 : Schéma du profil métabolique de la mélatonine chez les animaux. (ROS : espèces réactives de l'oxygène, RNS : espèces réactives de l'azotes, E : enzymes comme le cytochrome P450, indoleamine 2 dioxygenase (IDO), myeloperoxydase (MPO), melatonin 2-hydroxylase (M2H)). (Tan et al. 2015) ...</i>	32
<i>Figure 25 : la mélatonine régule les rythmes circadiens (Claustrat et al. 2005).....</i>	35
<i>Figure 26 : schéma de la réaction en cascade de la mélatonine et de ses métabolites avec les radicaux libres. (R = radical, RH = agent réduit). (Tan et al. 2015) .....</i>	38
<i>Figure 27 : schéma des mécanismes de protection de la fonction mitochondriale par la mélatonine. (Zhang et Zhang 2014). .....</i>	39
<i>Figure 28 : les taux de mélatonine dans la salive et le fluide gingival (Almughrabi et al. 2013).....</i>	46
<i>Figure 29 : l'action de la mélatonine en cas de parodontite associé au diabète. (Carpentieri et al. 2017) .....</i>	48
<i>Tableau 4 : Tableau de synthèse des études comparant les taux de mélatonine entre les individus sains et ceux atteints de parodontite. ....</i>	51
<i>Figure 30 : taux de mélatonine salivaire et plasmatique chez les individus atteints de parodontite. (Gómez-Moreno et al. 2007).....</i>	54
<i>Figure 31 : L'effet de la mélatonine sur l'os. (Carpentieri et al. 2017) .....</i>	57
<i>Tableau 5 : comparaison des études in vitro portant sur les propriétés de la mélatonine.....</i>	59
<i>Figure 32 : Diagramme schématique montrant le mécanisme possible à travers lequel la mélatonine supprime la pathogénie de la parodontite.(Renn et al. 2018) .....</i>	63
<i>Tableau 6 : tableau récapitulatif des études expérimentales chez le rat. ....</i>	66
<i>Tableau 7 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de sondage et des taux salivaire de phosphatase alcaline, phosphatase acide, ostéocalcine et ostéopontine chez les patients diabétiques et atteints de parodontite avant et après application de mélatonine. (Cutando et al. 2013).....</i>	68
<i>Tableau 8 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de sondage et des taux salivaire de RANKL et OPG chez les patients diabétiques et atteints de parodontite avant et après application de mélatonine.(Cutando et al. 2014) .....</i>	69
<i>Tableau 9 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de sondage et des taux sériques de TNF<math>\alpha</math>, IL-6 et CRP chez les patients diabétiques et atteints de parodontite avant et après application de mélatonine. (Cutando et al. 2015) .....</i>	69
<i>Tableau 10 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de sondage et des taux du fluide gingival d'IL-1<math>\beta</math>, IL-6 et PGE2 chez les patients diabétiques et atteints de parodontite avant et après application de mélatonine. (Montero et al. 2017).....</i>	70
<i>Tableau 11 : études cliniques concernant l'application topique de mélatonine pour le traitement des parodontites.....</i>	71

<i>Tableau 12 : comparaison des critères parodontaux, du taux de TNF-<math>\alpha</math> et du score d'insomnie avant et après traitement. (El-Sharkawy et al. 2019).....</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 13 : comparaison de la profondeur de sondage avec ou sans prise de mélatonine et comparaison de la différence de profondeur de sondage pré/post traitement avec ou sans mélatonine. (Tinto et al. 2020).....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 14 : moyenne des taux de mélatonine, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, CRP, profondeur de poche (PD), perte d'attache clinique (CAL), indice de plaque et saignement au sondage (BOP) avant et après traitement chez les patients ayant pris ou non de la mélatonine. (Bazyar et al. 2019).....</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 15 : IL-6, MDA, capacité totale antioxydante, SOD, catalase, GPx avant et après traitement et différence pré/post chez les patients ayant pris ou non de la mélatonine. (Zare Javid et al. 2020).....</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 16 : comparaison de l'indice gingival, de la profondeur de poche, et de la perte d'attache clinique chez les patients ayant eu un DSR, un DSR et un traitement à la mélatonine +/- vitamine C.(Chitsazi et al. 2017).....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 17 : Comparaison des essais cliniques chez l'homme pour le traitement systémique de mélatonine en cas de parodontite. ....</i>	<i>79</i>

**Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.**

**HOCQUET Marine. L'INTERÊT DE LA MÉLATONINE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES PARODONTALES. 2021. 91 p. : ill., graph., tabl., Réf. Biblio. : 82-87**

Sous la direction du Dr ZALCBERG Antoine et du Dr ANAGNOSTOU Fani

Th : Chir Dent. : Université de Paris : année 2021

---

**Résumé :**

La parodontite est une maladie inflammatoire d'origine bactérienne multifactorielle entraînant une destruction des tissus de soutien de la dent. La réponse inadéquate du système immunitaire est aggravée par une surproduction d'espèces réactives à l'oxygène qui endommagera les structures cellulaires. Depuis quelques années, de nouvelles pistes sont explorées pour le traitement des maladies parodontales : les agents modulant la réponse de l'hôte. La mélatonine fait l'objet de nombreuses recherches à ce sujet. Cette hormone régule les rythmes chronobiologiques et c'est aussi une molécule à large spectre d'action biologique (notamment action antioxydante, anti-inflammatoire et immunomodulatrice). Il a été démontré que les taux de mélatonine variaient en cas de parodontite. Elle pourrait protéger le parodonte contre les dommages dus à l'inflammation et au stress oxydatif. Elle permettrait aussi une régénération des tissus parodontaux en stimulant la production de collagène et en agissant sur l'ostéoclastogénèse. Des études cliniques soutiennent que la mélatonine en application topique ou en systémique permettrait d'atteindre une amélioration des paramètres cliniques parodontaux. Ce travail portera sur les effets que l'on pourrait attendre de l'utilisation de la mélatonine au cours de la thérapeutique parodontale initiale. Il s'appuiera sur une synthèse de la littérature évoquant son action sur les paramètres cliniques parodontaux.

---

**Discipline :** Parodontologie

---

**Mots clés français (fMeSH et Rameau) :** Mélatonine, Parodontite, Maladie parodontale, Stress oxydatif, Anti-oxydant, Anti-inflammatoire

---

**TITRE en anglais :** Melatonin in the treatment of periodontal disease.

---

**English keywords (MeSH) :** Melatonin, periodontitis, periodontal disease, oxidative stress, antioxydant, anti-inflammatory

Université de Paris  
UFR d'odontologie  
5, rue Garancière  
75006 Paris