

UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2011

N° :

**LA MODULATION DE LA REPONSE
DE L'HÔTE EN PARODONTOLOGIE**

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée
et soutenue publiquement par*

Morgane MOGLIA

Née le 05/06/1986

Le 21/04/2011 devant le jury ci-dessous :

Président : M. le Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseur : M. le Docteur Julien DEMOERSMAN

Assesseur : M. le Docteur Zahi BADRAN (co-directeur de thèse)

Directeur de thèse : M. le Docteur Christian VERNER

Par délibération en date du 6 décembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCTION | 1 |
| 2. ETIOPATHOGENIE DES MALADIES PARODONTALES | 2 |
| 2.1. Généralités | 3 |
| 2.2. Etiologie des maladies parodontales : conditions requises | 3 |
| 2.2.1. Présence de bactéries parodontopathogènes | 3 |
| 2.2.1.1. Caractéristiques d'une bactérie pathogène (Postulat de Koch)..... | 3 |
| 2.2.1.2. Notion de complexes bactériens (complexes de Socransky et al.) | 3 |
| 2.2.2. Absence de bactéries protectrices du parodonte..... | 4 |
| 2.2.3. Présence de conditions locales défavorables à la santé parodontale | 4 |
| 2.2.4. Les troubles immunitaires innés ou acquis : facteurs de risque généraux..... | 4 |
| 2.3. Pathogénie des maladies parodontales..... | 6 |
| 2.3.1. Agression par les bactéries virulentes..... | 6 |
| 2.3.1.1. L'invasion parodontale et la destruction tissulaire | 6 |
| 2.3.1.2. Le dérèglement de la réponse immunitaire et inflammatoire..... | 6 |
| 2.3.2. La réponse de l'hôte en cas de parodontite | 7 |
| 2.3.2.1. Principales cellules immunitaires sur les sites de parodontites..... | 7 |
| 2.3.2.2. Défaillance des PMN, d'origine innée et bactérienne..... | 7 |
| 2.3.2.3. Défaillance des médiateurs inflammatoires..... | 8 |
| 2.3.2.4. Implication des lymphocytes..... | 9 |
| 2.3.2.5. Implication des métalloprotéinases matricielles..... | 10 |
| 2.3.2.6. Action des radicaux libres..... | 10 |
| 2.4. Conclusion | 11 |
| 3. LES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DES PARDONTOPATHIES, A VISEE ANTIBACTERIENNE | 12 |
| 3.1. Les thérapeutiques classiques | 13 |
| 3.2. Vers la "modernisation" des thérapeutiques | 13 |
| 4. LA MODULATION DE LA REPOSE DE L'HÔTE : MOYENS EXISTANTS ET PERSPECTIVES D'AVENIR | 14 |
| 4.1. Généralités | 15 |
| 4.2. Les acides gras polyinsaturés et leurs dérivés : des médiateurs lipidiques pour la résolution de l'inflammation | 16 |
| 4.2.1. Les dérivés d'acides gras oméga 6 : les lipoxines..... | 16 |
| 4.2.1.1. Caractéristiques..... | 16 |
| 4.2.1.2. Etudes <i>in vitro</i> | 18 |
| 4.2.1.3. Etudes <i>in vivo</i> , modèle animal..... | 19 |
| 4.2.1.4. Etudes <i>in vivo</i> , modèle humain | 19 |
| 4.2.1.5. Conclusions..... | 19 |
| 4.2.2. Les acides gras oméga 3 et leurs dérivés (les résolvines et protectines) | 20 |
| 4.2.2.1. Introduction..... | 20 |
| 4.2.2.2. Caractéristiques..... | 20 |
| 4.2.2.3. Etudes <i>in vitro</i> | 23 |
| 4.2.2.4. Etudes <i>in vivo</i> : modèle animal..... | 23 |
| 4.2.2.5. Etudes <i>in vivo</i> : modèle humain | 24 |
| 4.3. Les inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles - Tétracyclines | 25 |
| 4.3.1. Caractéristiques des MMP et de leurs inhibiteurs..... | 25 |
| 4.3.1.1. Les métalloprotéinases matricielles | 25 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 4.3.1.2. | Les inhibiteurs des MMP | 25 |
| 4.3.2. | Etudes <i>in vitro</i> | 28 |
| 4.3.2.1. | Les chélatants | 28 |
| 4.3.2.2. | Les tétracyclines | 28 |
| 4.3.3. | Etudes <i>in vivo</i> : modèle animal..... | 29 |
| 4.3.3.1. | Les analogues de tétracycline..... | 29 |
| 4.3.4. | Etude <i>in vivo</i> : modèle humain..... | 29 |
| 4.3.4.1. | Les chélatants | 29 |
| 4.3.4.2. | Les biphosphonates..... | 29 |
| 4.3.4.3. | Les tétracyclines | 29 |
| 4.4. | Les biphosphonates : inhibiteurs des ostéoclastes | 32 |
| 4.4.1. | Caractéristiques des biphosphonates | 32 |
| 4.4.1.1. | Structure | 32 |
| 4.4.1.2. | Utilisation | 33 |
| 4.4.1.3. | Mécanisme d'action | 33 |
| 4.4.1.4. | Effets indésirables | 34 |
| 4.4.2. | Etudes <i>in vitro</i> | 35 |
| 4.4.3. | Etudes <i>in vivo</i> : modèle animal..... | 36 |
| 4.4.3.1. | Administration systémique | 36 |
| 4.4.3.2. | Administration topique | 37 |
| 4.4.4. | Etudes <i>in vivo</i> : modèle humain | 38 |
| 4.4.4.1. | Administration systémique | 38 |
| 4.5. | Les statines et les thérapeutiques anti-inflammatoires ciblées..... | 39 |
| 4.5.1. | Caractéristiques des statines | 39 |
| 4.5.1.1. | Action anti-inflammatoire des statines..... | 39 |
| 4.5.1.2. | Action sur les tissus osseux | 40 |
| 4.5.1.3. | Effets indésirables des statines | 40 |
| 4.5.2. | Etudes <i>in vitro</i> | 40 |
| 4.5.3. | Etudes <i>in vivo</i> , modèle animal | 41 |
| 4.5.4. | Etude <i>in vivo</i> , modèle humain..... | 41 |
| 4.6. | Régulation de la triade RANK / RANKL / OPG..... | 42 |
| 4.6.1. | Caractéristiques de l'axe RANK/RANKL/OPG..... | 42 |
| 4.6.1.1. | Généralités | 42 |
| 4.6.1.2. | Synthèse endogène | 42 |
| 4.6.1.3. | Mécanismes d'action..... | 42 |
| 4.6.1.4. | Application potentielle en parodontologie | 45 |
| 4.6.2. | Etudes <i>in vitro</i> | 46 |
| 4.6.2.1. | Inhibition de la production de RANKL par les cellules immunitaire..... | 46 |
| 4.6.2.2. | Suppression de la différenciation des précurseurs des OC..... | 46 |
| 4.6.3. | Etudes <i>in vivo</i> , modèle animal | 46 |
| 4.6.4. | Etudes <i>in vivo</i> , modèle humain | 47 |
| 4.6.4.1. | Inhibition de la production de RANKL par les cellules immunitaire..... | 47 |
| 4.6.4.2. | Suppression de la différenciation des précurseurs des OC..... | 49 |
| 4.7. | Régulation de l'apoptose..... | 50 |
| 4.7.1. | L'apoptose lors de parodontite..... | 50 |
| 4.7.1.1. | Généralités | 50 |
| 4.7.1.2. | L'apoptose induite par Fas ligand/Fas..... | 50 |
| 4.7.1.3. | L'apoptose induite par TNF/TNF récepteur..... | 51 |
| 4.7.1.4. | L'apoptose induite par RANKL/RANK | 51 |
| 4.7.1.5. | L'apoptose induite par TRAIL/TRAIL-R..... | 51 |

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 4.7.2. | Application en parodontologie | 52 |
| 4.8. | Vaccination contre les bactéries parodontopathogènes | 53 |
| 4.8.1. | Caractéristiques..... | 53 |
| 4.8.1.1. | Différents types de pathogènes parodontaux | 53 |
| 4.8.1.2. | La réaction immunitaire aux parodontopathogènes..... | 53 |
| 4.8.1.3. | Les vaccins contre les parodontopathogènes | 54 |
| 4.8.2. | Etudes <i>in vitro</i> | 55 |
| 4.8.3. | Etudes <i>in vivo</i> , modèle animal | 56 |
| 4.8.4. | Etudes <i>in vivo</i> , modèle humain | 57 |
| 4.8.4.1. | Immunisation active | 57 |
| 4.8.4.2. | L'immunisation passive | 57 |
| 4.9. | Action sur les IgG2 : vaccination contre les parodontites à progression rapides.. | 58 |
| 4.9.1. | Caractéristiques des immunoglobulines G2 en parodontologie..... | 58 |
| 4.9.2. | Application thérapeutique | 58 |
| 4.10. | Inhibition de TNFα : rétablit la balance apposition / résorption | 59 |
| 4.10.1. | Caractéristiques du TNF α en parodontologie | 59 |
| 4.10.2. | Traitements inhibant TNF α | 59 |
| 4.11. | Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | 61 |
| 4.11.1. | Caractéristiques des AINS en parodontologie | 61 |
| 4.11.1.1. | Généralités sur la cible des AINS : la voie COX | 61 |
| 4.11.1.2. | Généralités sur les AINS..... | 62 |
| 4.11.2. | Bénéfices d'une application thérapeutique en parodontologie..... | 62 |
| 4.11.3. | Limites à la prescription d'AINS | 63 |
| 4.12. | Les antagonistes des récepteurs toll-like..... | 64 |
| 4.12.1. | Caractéristiques des récepteurs toll-like..... | 64 |
| 4.12.1.1. | Mécanisme d'action des TLR | 64 |
| 4.12.1.2. | Rôles des TLR | 66 |
| 4.12.2. | Contrôle de l'inflammation par régulation négative des TLR | 67 |
| 4.12.3. | Application en parodontologie | 67 |
| 4.12.3.1. | Récepteurs toll-like : potentiels adjuvants aux vaccins..... | 68 |
| 4.12.3.2. | Le contrôle de la "manipulation", par les pathogènes, de l'immunité médiée par les TLR..... | 69 |
| 4.13. | Les thérapeutiques agissant sur les gènes et leur expression | 70 |
| 4.13.1. | Importance des variations génétiques dans la pathogenèse de la parodontite | 70 |
| 4.13.2. | L'épigénétique et la parodontite | 70 |
| 4.13.2.1. | Quelques notions générales sur l'épigénétique..... | 70 |
| 4.13.2.2. | Epigénétique et inflammation..... | 71 |
| 4.13.3. | Application potentielle à la thérapie parodontale..... | 71 |
| 4.14. | Action sur les radicaux libres | 72 |
| 4.14.1. | Les ROS et les antioxydants en parodontologie..... | 72 |
| 4.14.2. | Applications thérapeutiques en parodontologie | 72 |
| 4.14.2.1. | L'acide ascorbique (vitamine C)..... | 72 |
| 4.14.2.2. | L' α -tocophérol (vitamine E)..... | 72 |
| 4.14.2.3. | Le coenzyme Q10 | 73 |
| 4.14.2.4. | Les enzymes antioxydantes : la superoxyde dismutase | 73 |
| 4.14.2.5. | Le glutathione..... | 73 |
| 4.14.2.6. | Bains de bouches et dentifrices antioxydants..... | 74 |
| 4.14.2.7. | Autres traitements testés (nutritionnels et autres suppléments) | 74 |
| 4.15. | Les hormones parathyroïdiennes..... | 75 |

| | |
|--|-----------|
| 4.15.1. Caractéristiques des hormones parathyroïdiennes..... | 75 |
| 4.15.1.1. Généralités | 75 |
| 4.15.1.2. Mécanisme d'action | 75 |
| 4.15.2. Application possible en parodontologie | 75 |
| 4.16. Les œstrogènes et leur potentiel anti-inflammatoire | 77 |
| 4.16.1. Caractéristiques des œstrogènes..... | 77 |
| 4.16.1.1. Généralités | 77 |
| 4.16.1.2. Mécanisme d'action | 77 |
| 4.16.1.3. Œstrogènes et modulation de l'inflammation | 77 |
| 4.16.2. Application possible en parodontologie | 77 |
| 4.16.2.1. Influence du taux d'œstrogène sur les parodontopathies..... | 77 |
| 4.16.2.2. La supplémentation en œstrogène, chez la femme ménopausée..... | 78 |
| 4.17. Les inhibiteurs de la p38 MAPK : empêchent la cascade inflammatoire | 79 |
| 4.17.1. Généralités sur la voie de signalisation MAPK..... | 79 |
| 4.17.2. La voie MAPK et la parodontite..... | 79 |
| 4.17.3. Les inhibiteurs de p38 MAPK : les AISC..... | 80 |
| 4.17.4. Possible application thérapeutique en parodontologie | 80 |
| 4.18. L'acide hypochlorique et la taurine-N-monochloramine..... | 81 |
| 4.18.1. Généralités sur l'acide hypochlorique et la taurine-N-monochloramine | 81 |
| 4.18.2. Effets de l'HOCl et de la TauCl dans l'organisme | 81 |
| 4.18.2.1. Effets extracellulaires | 81 |
| 4.18.2.2. Effets intracellulaires..... | 82 |
| 4.18.3. Application potentielle en thérapie parodontale | 83 |
| 5. CONCLUSION..... | 84 |

1. INTRODUCTION

Selon la classification proposée en 1999, les maladies parodontales regroupent différentes pathologies telles que les gingivites, les parodontites, les maladies nécrotiques, les manifestations de désordres systémiques, les abcès parodontaux, les lésions endoparodontales et les maladies parodontales péri-implantaires. Bien que ce terme soit régulièrement utilisé dans ce travail, la parodontite est la pathologie qui nous intéressera principalement. La parodontite est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse pouvant aboutir, à plus ou moins long terme, à des situations problématiques dans la bouche de nos patients (abcès, édentations).

Nous savons, aujourd'hui, qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle faisant intervenir des mécanismes étiopathogéniques complexes. En effet, les bactéries parodontopathogènes ne sont pas les seules (ni les principales) responsables de la destruction du parodonte, un mécanisme inflammatoire inadapté est également en cause.

Les thérapeutiques actuelles agissent principalement sur l'élimination de la plaque dentaire contenant les bactéries pathogènes. Mais qu'en est-il des recherches sur les traitements modulant la réponse inflammatoire défectueuse ? Ces médications, utilisées en tant qu'adjuvants aux thérapeutiques conventionnelles, pourraient permettre un contrôle plus efficace, plus rapide et plus pérenne des maladies parodontales.

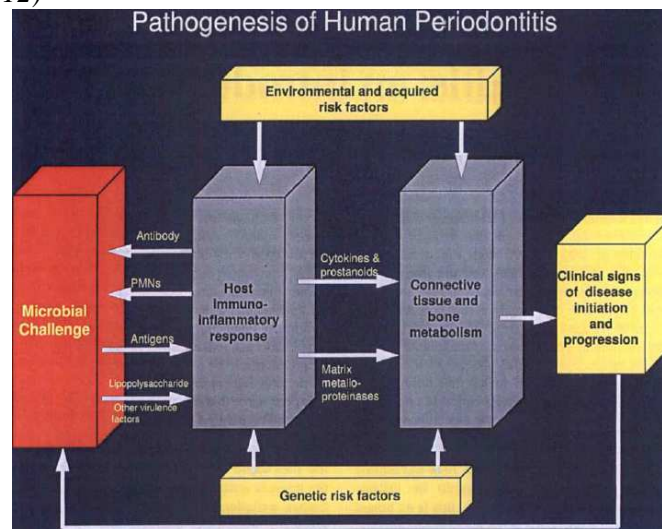
L'objet de cette thèse est de faire le point sur les thérapeutiques pouvant être utilisées à des fins de modulation de la réponse de l'hôte, dans le cadre de la parodontologie. Nous ferons d'abord un rappel sur les connaissances actuelles concernant l'étiopathogénie des maladies parodontales. Ensuite, les thérapeutiques conventionnelles utilisées en pratique courante seront décrites succinctement. Enfin, nous répertorierons les différentes thérapies envisagées pour moduler la réponse inflammatoire inadaptée des parodontopathies, qu'elles soient aujourd'hui obsolètes ou éventuellement applicables à plus ou moins long terme.

2. ETIOPATHOGENIE DES MALADIES PARODONTALES

2.1. Généralités

Depuis 1976, différents auteurs ont étudié l'étiopathogénie des maladies parodontales. De nombreux progrès ont été fait depuis et cela a permis d'aboutir à un schéma, établi en 1997 par Page et Kornman (312) (fig 1), qui résume la pathogénèse de la maladie parodontale.

Figure 1 : La pathogénèse de la maladie parodontale humaine, reproduit avec l'autorisation de PAGE RC et KORNMAN KS (312)



2.2. Etiologie des maladies parodontales : conditions requises

2.2.1. Présence de bactéries parodontopathogènes

2.2.1.1. Caractéristiques d'une bactérie pathogène (Postulat de Koch)

Le postulat de Koch établit la relation de cause à effet reliant microbe et maladie. Pour qu'un microorganisme soit reconnu comme causal d'une maladie, il doit réunir ces conditions (463) :

- 1- Le microorganisme doit obligatoirement être présent, dans une forme et un arrangement caractéristique, dans le tissu pathologique.
- 2- Le microorganisme doit pouvoir être isolé du tissu malade et cultivé *in vitro*.
- 3- La culture issue du microorganisme prélevé, doit induire la maladie expérimentalement.
- 4- Le microorganisme doit pouvoir être isolé à partir du sujet infecté expérimentalement.

2.2.1.2. Notion de complexes bactériens (complexes de Socransky et al.)

En 1998, Socransky étudia les complexes microbiens dans la plaque dentaire sous-gingivale. Il classa les bactéries en différents groupes selon leur degré de virulence (Fig 2) (412).

Figure 2 : Les complexes microbiens, reproduit avec l'autorisation de SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD, CUGINI MA et coll. (412)



2.2.2. Absence de bactéries protectrices du parodonte

Dans des conditions normales, la majorité des bactéries présentes dans le biofilm bactérien sont soit inoffensives, soit protectrices (66), par exemple quelques Streptocoques sont antagonistes des spirochètes, les *A.a.* ou *P.g.* (87). Dans le cadre de la maladie parodontale, l'absence de certaines bactéries protectrices ouvre la voie aux bactéries parodontopathogènes.

2.2.3. Présence de conditions locales défavorables à la santé parodontale

Les bactéries parodontopathogènes sont, le plus souvent, Gram négatif, protéolytiques et anaérobies (66). Les conditions de survie et de multiplication de ces bactéries sont essentiellement en rapport avec le potentiel d'oxydoréduction, la pression osmotique et la température du milieu (411). Des facteurs de risque locaux comme la présence de tartre, d'une inflammation, de prothèses mal adaptées ou à limite sous gingivale (chez les sujets à risque) ou de malpositions dentaires, peuvent favoriser le développement de bactéries parodontopathogènes et l'exclusion des bactéries avirulentes.

2.2.4. Les troubles immunitaires innés ou acquis : facteurs de risque généraux

On a longtemps cru que la destruction tissulaire n'était attribuable qu'aux bactéries pathogènes et à leurs métabolites. Aujourd'hui, on sait qu'elle est principalement due à des dysfonctions immunitaires acquises ou innée, en réaction aux bactéries pathogènes (313).

Des facteurs de risque sont liés à un style de vie, à l'exposition à un environnement particulier ou à des conditions innées ou acquises et sont associés à la maladie parodontale sur la base d'une évidence épidémiologique. Ils concourent à une augmentation de la prévalence et/ou une aggravation de la sévérité de la maladie (209).

Il existe de nombreux facteurs qui influencent la réponse immunitaire de l'hôte et qui aggravent la maladie parodontale (208), en voici quelques exemples :

- 1) **Le tabac** : Il augmente l'expression de certaines cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β) et diminue la prolifération des lymphocytes et la production d'anticorps. Le tabac altère également la fonction des PMN (leur chimiotaxie, leur phagocytose et leur sécrétion de MMP est augmentée).
- 2) **Le diabète** : S'il n'est pas contrôlé, la synthèse de cytokines et de médiateurs inflammatoires (IL-1 β , PGE2 et TNF- α) est augmentée et le nombre et la fonction des PMN et des monocytes/macrophages sont altérés.
- 3) **Le stress émotionnel** : Il stimule le système nerveux central et la sécrétion de corticostéroïdes par les glandes surrénales, créant ainsi une immunodépression via un effet inhibiteur sur les PMN.
- 4) **Les hormones sexuelles** (oestrogènes, progestérone): Elles favorisent la prolifération des bactéries parodontopathogènes et altèrent la fonction des PMN.
- 5) **Certaines médications** : Les antiépileptiques, immunosuppresseurs (cyclosporine), stéroïdes et anti-hypertenseurs (nifédipine) peuvent induire des gingivites.
- 6) **L'ostéoporose** : La perte de volume et de densité osseuse chez les patients atteints d'ostéoporose (principalement les femmes post-ménopausées) s'applique également à l'os alvéolaire des maxillaires.
- 7) **Le HIV et l'immunosuppression** : L'apparition de maladies parodontales associées au HIV est en corrélation avec l'état du système immunitaire (baisse du taux de lymphocytes T CD4 et CD8).
- 8) **Certaines prédispositions génétiques** : Les dysfonctions (d'origine acquise (tabac, aplasies médullaires acquises, etc.) ou innée (défaut fonctionnel des PMN, réponse exagérée (surproduction de cytokines) des macrophages au LPS bactérien) des PMN et des monocytes/macrophages permettent aux bactéries pathogènes d'accéder au parodonte profond. Il existerait également un génotype spécifique de l'IL-1 associé à une parodontite sévère.
- 9) **Quelques maladies systémiques** : Les maladies de la crase sanguine (neutropénie, agranulocytose, etc.), la trisomie 21, l'hypophosphatasémie, le syndrome de Down, la maladie de Papillon-Lefèvre et bien d'autres favoriseraient le développement de parodontites.

2.3. Pathogénie des maladies parodontales

2.3.1. Agression par les bactéries virulentes (66)

2.3.1.1. L'invasion parodontale et la destruction tissulaire

En plus l'invasion des tissus parodontaux, les bactéries parodontopathogènes détruisent les tissus de l'hôte, de manière directe et indirecte, via leurs facteurs de virulence (*tableau I*).

Tableau I : Les facteurs de virulence microbiens (tableau basé sur celui de SMALLEY JW. (408))

| FACTEURS DE VIRULENCE | EFFETS |
|--|--|
| Enzymes : | |
| Protéases / Peptidases ; Collagénases | Lyse des tissus (pour pénétrer dans le parodonte, le détruire et nourrir les bactéries avec les peptides libérés) |
| Hyaluronidases / chondroïtinases | |
| Phosphatases ; Phospholipase | Ancrage aux cellules du parodonte (<i>P.g.</i>) |
| Facteurs de dégradation : | |
| Destruction des inhibiteurs de protéases de l'hôte | Dégradation incontrôlée de la matrice |
| Dégradation des Ig et du complément | Inhibition des défenses de l'hôte |
| Activation des protéases de l'hôte (MMP) | Aggravation de la dégradation tissulaire |
| Vésicules extracellulaire (excroissances de la membrane externe des bactéries, libérées dans le milieu extérieur) | Leucotoxique / Inhibition chimiotactisme / Protéolytique / Effet bouclier (protègent les bactéries en piègeant les anticorps) |
| Toxines et métabolites cytotoxiques | |
| Butyrique, acétique, propionique, acides lactiques, ammoniac, H ₂ S, composé sulfurés organique, inhibiteurs chémotactiques, leucotoxines | Production des toxines par les A.a. Détérioration fibroblastes, cellules immunitaires / Ralentit élimination des pathogènes |
| Matériaux structurels | |
| Capsules, LPS (dont le lipide A), LTA, Peptidoglycane, dipeptide muramyl, polypeptides | Résorption osseuse (84) / Dégranulation PMN / Activation complément / Stimulation IL / Amplification inflammation (163) / Destruction collagène (84) |

2.3.1.2. Le dérèglement de la réponse immunitaire et inflammatoire (66)

1) Stimulation bactérienne des médiateurs de l'inflammation : La présence de bactéries pathogènes dans le parodonte déclenche, chez l'hôte, trois types de mécanismes de destruction tissulaire : la voie des métalloprotéinases matricielles, la voie phagocytaire et la résorption osseuse ostéoclastique (via, notamment, les prostaglandines).

2) Le dérèglement de la réponse immunitaire : Les protéinases permettent aux bactéries de contrer le système immunitaire de l'hôte en dégradant les immunoglobulines, des protéines du complément et des protéines anti-inflammatoires plasmatiques.

2.3.2. La réponse de l'hôte en cas de parodontite

2.3.2.1. Principales cellules immunitaires sur les sites de parodontites

La parodontite étant une maladie inflammatoire d'origine infectieuse, cela implique la présence, dans les tissus parodontaux, de différentes cellules immunitaires apparaissant à différents stades de la pathogénèse. On observe d'abord les cellules de la première ligne de défense : les PMN neutrophiles et les monocytes (forme plasmatisés) / macrophages (forme tissulaire). Puis interviennent les cellules plasmatisés et les lymphocytes B et T (38).

2.3.2.2. Défaillance des PMN, d'origine innée et bactérienne

Tableau II : Les différentes défaillances des PMN (66) :

| | ORIGINE INNEE | ORIGINE BACTERIENNE |
|-----------------------------------|---|--|
| Effets sur l'adhérence | - Syndrome de déficience à l'adhésion des leucocytes - Trisomie 21, sd de Papillon-Lefèvre | Les LPS de bactéries (<i>P.gingivalis</i>) inhibent les mécanismes d'adhésion des PMN aux cellules endothéliales (85) |
| Effets sur la chimiotaxie | Défauts de chimiotaxie des PMN, d'origine génétique, observés dans 75% des parodontites juvéniles localisées (PJJ). Il se traduit par un faible nombre de récepteurs et un défaut de transmission du signal intra-cellulaire suite à la liaison au récepteur. | - Saturation des récepteurs des PMN par une grande quantité de peptides chimioattractants synthétisés par les bactéries → PMN ne sont plus attirés vers la jonction dento-gingivale → autorise le passage aux bactéries - Stockage des PMN dans les tissus conjonctifs → destruction tissulaire (via relargage d'enzymes lysosomiales et/ou de radicaux libres par les PMN) |
| Effets sur la phagocytose | -PJJ : Dysfonction du récepteur FcγRII-A des PMN (phagocytose) -PA: dysfonction du complément → élimination moins efficace de <i>A.a.</i> -Parodontite à début précoce : défaut génétique de l'IgG (opsonisation) | Production de carbohydrates + composition de la capsule polysaccharidique bactérienne → échappent à la phagocytose par les PMN |
| Effets sur la bactéricidie | -PJJ : défaut de bactéricidie vs <i>A.a.</i> - Granulomatose septique de l'enfance : défaut du métabolisme oxydatif des PMN | <i>A.a.</i> résiste au peroxyde d'hydrogène synthétisé par les PMN + les tue avec des leucotoxines. |

2.3.2.3. Défaillance des médiateurs inflammatoires

2.3.2.3.1. Les cytokines

Tableau III : Les différentes cytokines impliquées dans les parodontopathies (66, 141, 349) :

| CYTOKINES | ORIGINES | CIBLES | ROLES |
|--|---|--|--|
| Chémokines (CXC) :IL-8 / CC : MCP-1, MIP-1 α , RANTES) | Cell endothéliale/épithéliale, fibroblaste, macrophage, PMN, L, OB, mastocyte | PMN Leucocyte | - Chimiotaxie - Inducteur ou protecteur de la ROA |
| TNF- α | monocytes/macrophages fibroblastes lymphocytes T | Toutes les cellules (PMN, macrophage) | Stimule : ROA / migration des monocytes et PMN sur sites infectés / synthèse médiateurs inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , RANKL, PGE2, collagénases) |
| Interleukines | | | |
| IL-1 (α et β) | macrophages, PMN, OB, cellules épithéliales et endothéliales, fibroblastes | LB LT fibroblastes | - Quantité adéquate : active L - Quand stimulé \rightarrow synthèse cytokines, PG - Plus parodontite sévère : + leur nbre \uparrow - \uparrow collagénases et PGE2 \rightarrow destruction T + os |
| IL-2 | LT, mastocytes | LT, LB Cellules NK | Stimule prolifération des L et leur production de cytokines et Ig |
| IL-4 | | | Anti-inflammatoire (\downarrow IL-1, IL-6, TNF α) : protection du parodonte / Apoptose des monocytes stimulés par les endotoxines bactériennes / Active LB |
| IL-6 | Cellules immunitaires non myéloïdes | LB LT | - Induit synthèse des Ig par les LB - Induit activation OC \rightarrow ROA |
| IL-8 | Cell épithéliale, PMN, macrophage, fibroblaste, L | PMN Endothélium | - Chimiotaxie PMN et certains L - Angiogenèse |
| IL-10 | LT, LB, monocytes, cellules NK, mastocytes | LB | Anti-inflammatoire (\downarrow IL-1, TNF- α , MMP / \uparrow TIMP) \rightarrow \downarrow progression parodontite |
| IL-11 | | | Anti-inflammatoire |
| IL-12 | Macrophage, LB, PMN, kératinocyte, cell. Langherans | LT Cellules NK | \uparrow inflammation |
| TGF-β | Monocytes + autres cellules | Toutes cell. | \downarrow inflammato $^\circ$, \downarrow ROA / \downarrow IL-1 β , MMP / \uparrow TIMP |

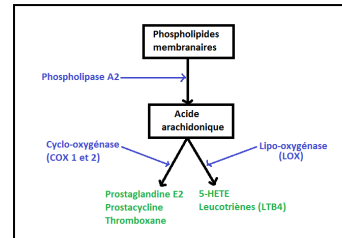
Abréviations : L : lymphocytes / OB : ostéoblastes / OC : ostéoclastes / ROA : résorption osseuse alvéolaire / NK : natural killer // *Légende* : Cytokines pro-inflammatoire / Cytokines anti-inflammatoire

2.3.2.3.2. Les prostaglandines (PG)

Après la liaison des cytokines aux récepteurs cellulaires, une cascade de réactions intracellulaires, induite par des messagers secondaires, se déclenche. Les prostaglandines sont des agents inflammatoires qui font partie de ces seconds messagers. Ce sont des eicosanoïdes issus du métabolisme de l'acide arachidonique, via la voie COX. Les PGE2 sont une des dix classes de PG.

Figure 3 : Métabolisme de l'acide arachidonique

(inspiré d'une figure de CHARON J et MOUTON C. (66))



Les PGE2 sont produites par des cellules inflammatoires : les fibroblastes et les macrophages (sous l'impulsion de l'IL-1 et TNF- α), et les cellules mésenchymateuses et les ostéoblastes (suite à une stimulation des monocytes par le LPS bactérien). Le taux de PGE2 est augmenté dans les parodontes malades, celui-ci joue un rôle non négligeable dans la destruction des tissus parodontaux (notamment la résorption osseuse). Les PGE2 pourraient également contrôler la sécrétion d'IgG par les lymphocytes gingivaux, avec une action stimulatrice ou inhibitrice selon leur concentration (66).

2.3.2.4. **Implication des lymphocytes**

2.3.2.4.1. Lymphocytes B

Les rôles joués par les lymphocytes B dans la maladie parodontale sont les suivants (38) :

- Expression de molécules co-stimulatrices, contribuant à la reconnaissance de l'antigène et à la stimulation des réponses immunitaires humorales et cellulaires. Ils présentent également l'antigène.
- Production d'anticorps pour l'élimination des micro-organismes extracellulaires.
- Rôle dans la genèse des ostéoclastes via la synthèse de RANKL, TNF- α et IL-6.

2.3.2.4.2. Lymphocytes T

Il existe deux types de LT : les CD4+ (helper ou auxiliaires, divisés en deux sous-catégories : Th1 et Th2, qui sécrètent différentes cytokines et qui s'inhibent en cas de surexpression) et les CD8+ (cytotoxiques). Les LTh1, en secretant l'IL-2, l'IFN- γ et les TNF- β et α , sont impliqués dans l'élimination des microbes par les macrophages. Ils sont plutôt associés à des lésions stables. Les LTh2, en synthétisant les IL-4, -5, -6, -10 et -13, sont responsables de la différenciation des LB en plasmocytes. Les lymphocytes sont recrutés spécifiquement dans les lésions parodontales et sont informés par les cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, cellules de Langherans, LB). Les LT CD4+ ont un rôle dans la résorption osseuse (voir la partie 4.6). Ils influencent la synthèse de RANKL et la production de cytokines (IL-6, -17 et IFN- γ) impliquées dans les mécanismes de résorption osseuse (66).

2.3.2.5. Implication des métalloprotéinases matricielles

Physiologiquement, les fibroblastes du ligament parodontal produisent des MMP. Lors d'une inflammation, des cytokines ou des métabolites de l'acide arachidonique (PGE2) stimulent les PMN et les macrophages à synthétiser des MMP. Une haute concentration de MMP (MMP-8) est retrouvée dans les tissus gingivaux inflammés (66). Les OB et les OC produisent également des MMP lorsqu'ils sont stimulés par certains facteurs (PTH, vitamine D, IL-1, TNF- α , PGE2 et endotoxines).

Les MMP sont impliquées aussi bien dans des événements physiologiques (le turn-over tissulaire) que pathologiques (la parodontite, l'arthrite ou l'ostéoporose) (312).

Un déséquilibre entre les MMP et leurs inhibiteurs endogènes (TIMP : tissue inhibitor of metalloproteinase) provoque la destruction du collagène attaché à la surface radiculaire. L'attache parodontale migre alors apicalement et latéralement et cela aboutit à l'apparition de poches (66, 412).

En ce qui concerne la destruction osseuse, il y a d'abord un relargage de MMP par les ostéoblastes, afin de détruire l'ostéoïde, il s'ensuit une destruction de la matrice minéralisée, par les ostéoclastes.

Dans le cadre des maladies parodontales, les MMP jouent un rôle dans la dégradation de la matrice extracellulaire, de la membrane basale et des serpinines (qui sont des inhibitrices de protéases), ainsi que dans la modification de l'action des cytokines et de l'activation des ostéoclastes (66).

2.3.2.6. Action des radicaux libres

2.3.2.6.1. Généralités sur les radicaux libres et les antioxydants

Les radicaux libres (RL) sont des entités qui possèdent au moins un électron non apparié dans leur couche externe (comme le superoxyde (O_2^-) et l'hydroxyl (OH)), ils sont très instables et réactifs (330). Leurs sources sont, soit exogènes (tabac, microorganismes), soit endogènes (cellules inflammatoires) (65).

Les espèces réactives à l'oxygène (ROS : terme englobant les radicaux libres et d'autres espèces réactives (peroxyde d'hydrogène (H_2O_2))) peuvent provoquer de nombreux dommages (sur l'ADN, les protéines ou en stimulant le relargage de cytokines inflammatoires).

Dans des conditions « normales », l'organisme peut se protéger de ces RL par un mécanisme de défense antioxydant (330). Ce système de défense permet le maintien d'un équilibre du potentiel redox de l'organisme. Le moindre changement de ce potentiel a des conséquences sur la transcription d'un gène, aboutissant à des dommages tissulaires ou à l'induction d'un état inflammatoire (65).

Une augmentation de la production de RL ou la diminution de celle des antioxydants aboutit à un stress oxydatif, qui est la cause de nombreux effets délétères. Le tabac est une des causes principales de la réduction de la production d'antioxydants par l'organisme (65).

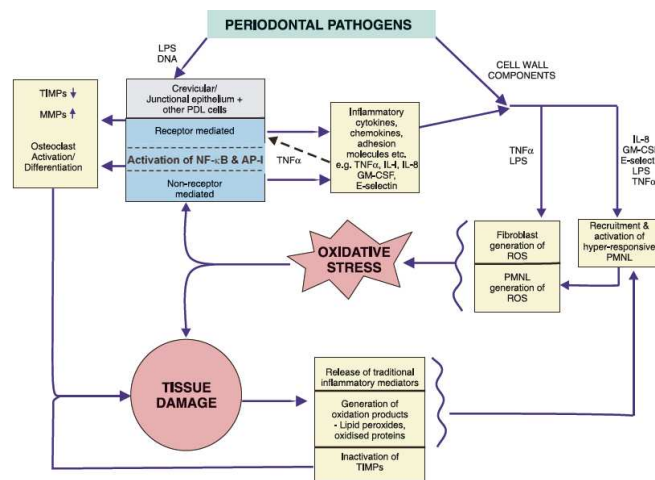
2.3.2.6.2. Caractéristiques des ROS et antioxydants en parodontologie

2.3.2.6.2.1. Le stress oxydatif en parodontologie

Les pathogènes parodontaux stimulent les PMN à synthétiser des RL. La génération de ce stress oxydatif concourt à la destruction des tissus parodontaux directement et indirectement en stimulant des facteurs de transcription (NFKB et AP-1) sensibles aux modifications du potentiel redox (330).

En principe, un potentiel redox diminué protège contre le stress oxydatif, ce serait donc un voie potentielle de thérapeutique parodontale. Seulement, cet environnement est également favorable à la croissance et la survie des bactéries anaérobies, parodontopathogènes (65).

Figure 4 : Diagramme sur le rôle des ROS dans la pathogénie des maladies parodontales (330)



2.3.2.6.2.2. Quelques ROS trouvées dans les parodontopathies :

Tableau IV : Quelques ROS trouvées dans les parodontopathies (330) :

| ROS | Caractéristiques |
|--|--|
| <i>Superoxyde (O₂⁻)</i> | - lorsqu'il est associé à l'oxyde nitrique (NO : sa synthèse dépend de la nitric oxide synthase (NOS, dont l'iNOS (inducible NOS) produite par les macrophages) : production de peroxyde nitrique (ONOO ⁻) → cytotoxique → destruction tissulaire. |
| <i>Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)</i> | - second messenger dans l'activation du NFKB → favorise l'inflammation - ingéré (thé, café (31)) et produit par certaines bactéries buccales (285). |
| <i>OH / Perhydroxyl (HO₂)</i> | Destructeurs ++ : extracellulaire (collagène, MEC) / intracellulaire (ADN, lipide, protéine) |

2.4. Conclusion

Etant donné la complexité de l'étiopathogénie de la maladie parodontale, cela offre de nombreuses options thérapeutiques quand à la modulation de la réponse de l'hôte. En effet, la parodontite étant générée par un grand nombre de mécanismes interconnectés, l'action d'un traitement sur une de ces voies, modifiera probablement le développement de la pathologie en général. Cependant, la séparation entre mécanismes physiologiques et pathologiques n'étant pas nette, il faudra veiller à ce que les thérapeutiques de la modulation de l'hôte ne mettent pas en péril la santé des patients.

**3. LES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DES
PARODONTOPATHIES, A VISEE ANTIBACTERIENNE**

3.1. Les thérapeutiques classiques

Les traitements conventionnels des parodontopathies, appliqués par la plupart des praticiens, se limitent souvent à « s'attaquer » à un ou deux de leurs facteurs étiologiques :

- les bactéries parodontopathogènes : traitement mécanique (hygiène, détartrage/surfaçage, etc.) et / ou chimique (irrigations, dentifrices spécifiques, antibiothérapies, etc.
- les conditions locales défavorables (facteurs de rétention de plaque et poches parodontales).

Les étapes d'un plan de traitement parodontal conventionnel (*fig 5*) se font sous réserve de motivation du patient et l'encouragement au contrôle de plaque doit faire partie intégrante du traitement.

Figure 5 : Plan de traitement conventionnel en parodontologie



3.2. Vers la “modernisation” des thérapeutiques

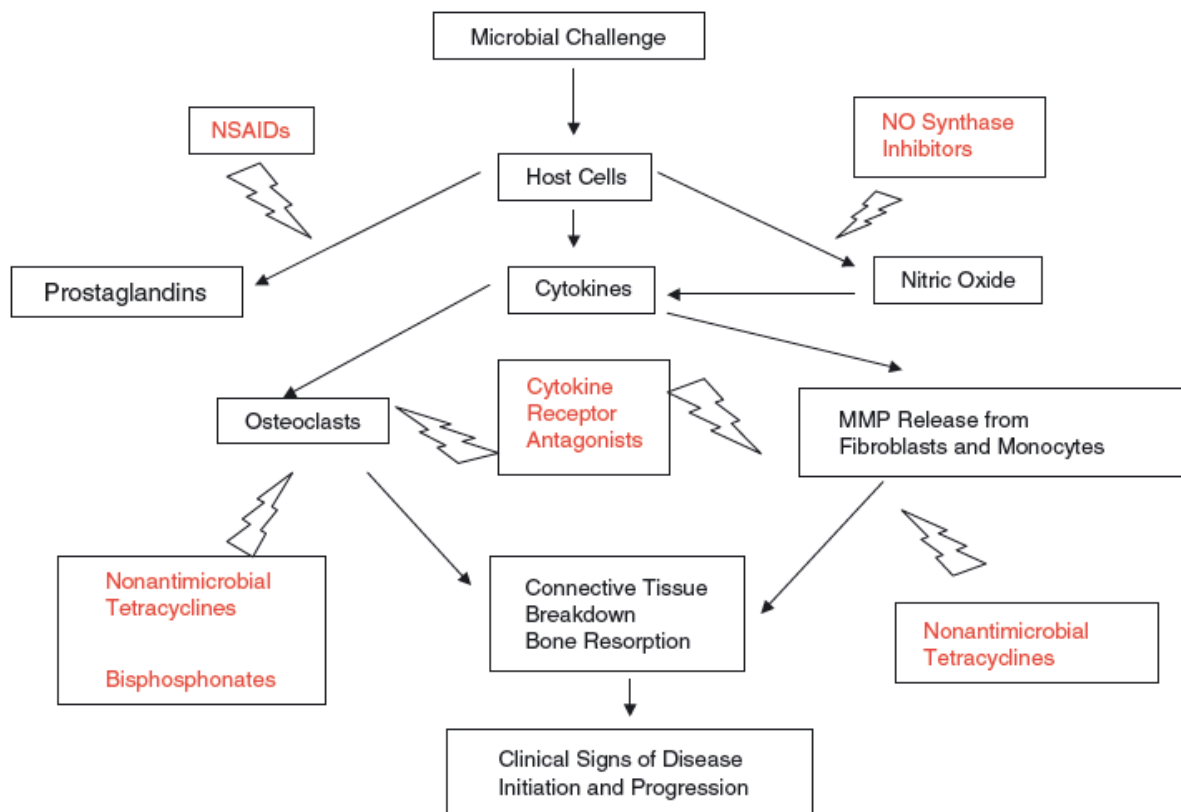
Depuis quelques années, l'apparition de nouveaux matériels, de plus en plus efficaces et ergonomiques (générateurs d'ultrasons pour le débridement radiculaire, Laser Er:YAG, etc.) semble avoir augmenté l'attrait des chirurgiens-dentistes pour la pratique de la parodontologie. Cependant, nous constatons aujourd'hui les limites de ces thérapeutiques étiologiques antiinfectieuses (mécaniques et chimiques) utilisées seules. En effet, dans les cas de parodontites dites « réfractaires », malgré le plus grand soin apporté à l'élimination des pathogènes parodontaux (retrait de la plaque, antibiothérapie, etc.), cela n'est pas suffisant. C'est pourquoi le développement de traitements adjuvants agissant sur la composante « réponse de l'hôte », c'est-à-dire sur l'inflammation inadéquate, pourrait être intéressant. Ce type de thérapeutiques agissant sur les troubles immunitaires de l'hôte est encore peu répandu dans les cabinets de parodontologie, et encore moins en omnipratique, mais elles font l'objet de nombreuses recherches et pourraient être applicables dans un futur plus ou moins proche.

**4. LA MODULATION DE LA REponse DE L'HÔTE :
MOYENS EXISTANTS ET PERSPECTIVES D'AVENIR**

4.1. Généralités

Les recherches sur les possibilités de modulation de la réponse de l'hôte, dans le cadre des maladies parodontales, ont sérieusement débutées au début des années 1990, par des études sur les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Aujourd'hui, de nombreux traitements sont testés, que ce soit des traitements déjà existant auxquels on a trouvé une nouvelle fonction ou de tout nouveau traitements.

Figure 6 : Exemples de sites d'actions pour des thérapeutiques de modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie, reproduit avec l'autorisation de KINANE DF et MARK BARTOLD P. (209)



4.2. Les acides gras polyinsaturés et leurs dérivés : des médiateurs lipidiques pour la résolution de l'inflammation

4.2.1. Les dérivés d'acides gras oméga 6 : les lipoxines

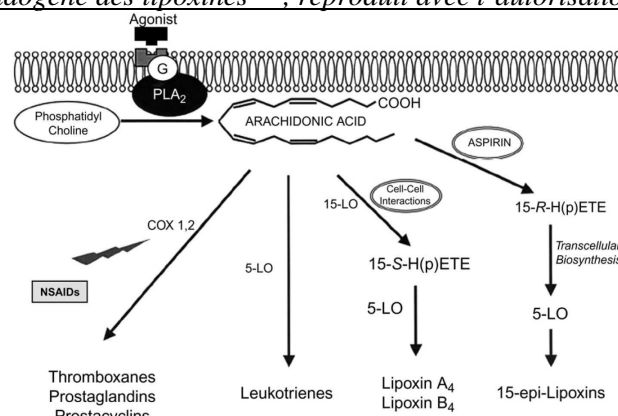
4.2.1.1. Caractéristiques

Les lipoxines sont des eicosanoïdes naturellement synthétisées à partir du métabolisme de l'acide arachidonique, leur biosynthèse a été démontrée pour la première fois en 1984 (391). Elles agissent comme immunomodulateurs, contrôlant la phase de résolution de l'inflammation et restaurant l'homéostasie (389, 498, 450).

4.2.1.1.1. Synthèse des lipoxines endogènes

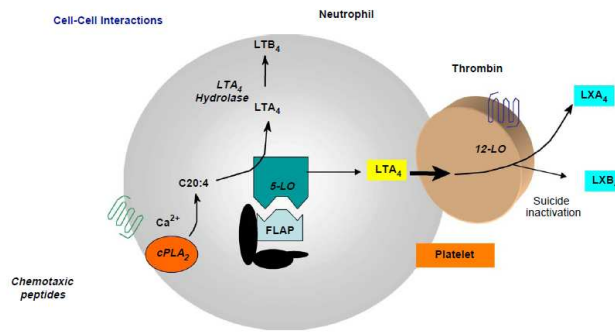
L'acide arachidonique est un acide écosanoïque de la série des omégas 6. Pour être métabolisé, il doit être détaché des phospholipides membranaires par des phospholipases (A2) (197). L'acide arachidonique est ensuite oxydé, soit par les cyclooxygénases pour donner les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes, soit par les lipooxygénases pour former les leucotriènes et les lipoxines (Figure 7). On distingue deux types de lipooxygénases : la 5-lipooxygénase, qui transforme l'acide arachidonique en leucotriène (LT), et la 15-lipooxygénase, intervenant lors d'une interaction cellule-cellule (plaquette-leucocyte) avec la 5-LO, elle conduit aux lipoxines (LXA₄, LXB₄). Le métabolisme de ces deux molécules est antagoniste : quand les neutrophiles synthétisent les LX, la production de LT se trouve diminuée (197).

Figure 7 : Formation endogène des lipoxines , reproduit avec l'autorisation de VAN DYKE TE. (449)



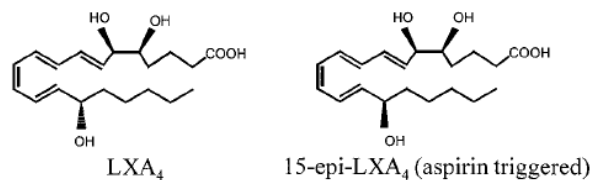
La synthèse des LX peut se faire selon deux voies : soit par la production de 15-HETE par les neutrophiles qui sera ensuite transformé en LX par des précurseurs situés dans la membrane des cellules inflammatoires, soit par une interaction entre neutrophiles et plaquettes (qui synthétisent la 12-LO qui possède la fonction de « LX synthase ») (361) (Fig 8). Ciblé par l'aspirine, l'acide arachidonique est converti en 15R-HETE puis en 15-epi-Lipoxine (ou ATL) par les leucocytes.

Figure 8 : Synthèse des lipoxines, reproduit avec l'autorisation de SERHAN CN. (387)



La LXA4 et l'ATL sont rapidement générés (après un stimulus inflammatoire), agissent localement et sont ensuite vite désactivés par des enzymes métaboliques. Les analogues des lipoxines synthétisés dans un but thérapeutique ont subi quelques modifications afin de résister au métabolisme enzymatique (394).

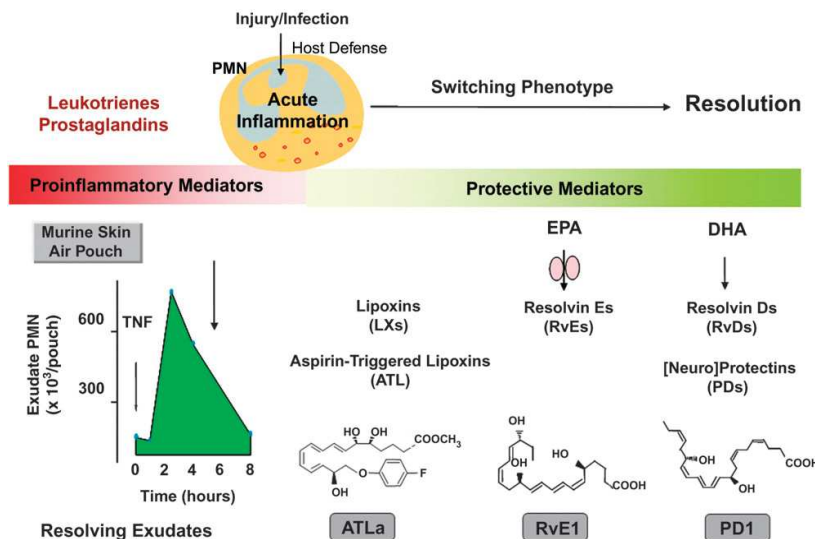
Figure 9 : Structures de la LXA4 et de la 15-epi-LXA4, reproduit avec l'autorisation de TAKANO T, FIORE S, MADDOX JF et coll. (420)



4.2.1.1.2. Rôles des lipoxines

Les dérivés de l'acide arachidonique jouent des rôles antagonistes : certains (PG, leucotriènes, etc.) peuvent être des médiateurs pro-inflammatoires. Toutefois, des médiateurs tels que les lipooxygénases entraînent la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires (259) (Fig 10).

Figure 10 : Rôles antagonistes des dérivés de l'acide arachidonique, reproduit avec l'autorisation de SERHAN CN. (388)



Les lipoxines ont la fonction de « signal d'arrêt » de la réaction inflammatoire. Il a été démontré, *in vitro*, qu'elles jouent un rôle sur les leucocytes humains en inhibant le chimiotactisme, l'adhésion et transmigration épithéliale des neutrophiles et leur adhésion (77, 232, 319). Elles stimulent également la dégradation des PMN apoptotiques par les macrophages, qui est une étape de « nettoyage » clé dans la résolution de l'inflammation (269), induisent un retour de la perméabilité vasculaire et stimulent l'infiltration monocyttaire (235, 277, 332).

Dans les cas de parodontite, les lipoxines réduiraient les dommages tissulaires initiés par les bactéries et favorisés par les neutrophiles, ainsi que la destruction osseuse.

Tableau V : Action cellulaire des lipoxines (387) :

| Type cellulaire | Action |
|---------------------------------|---|
| Neutrophiles | Inhibe chimiotactisme, adhérence et transmigration Inhibe interactions entre PMN et cellules endothéliales/épithéliales Bloque synthèse d'anions superoxyde |
| Monocytes | Stimule chimiotaxie et adhésion aux laminines, sans ↑ la cytotoxicité |
| Eosinophiles | Inhibe migration / chimiotactisme |
| Cellules natural killers | Bloque cytotoxicité |
| Fibroblastes | Inhibe la production d'IL-6, IL-8 et MMP-3, induite par l'IL-1β |

La production d'analogues de lipoxines et leur utilisation dans le traitement des parodontopathies offrirait donc les avantages des anti-inflammatoires, sans les inconvénients liés à une réaction générale (contrairement aux AINS).

4.2.1.2. Etudes *in vitro*

Il a, récemment, été démontré que les LXA4 et ALT présentent une forte affinité pour les récepteurs couplés aux protéines G des cellules humaines. Cela induit, au niveau des neutrophiles, une inhibition de molécules d'adhésion impliquées dans les interactions avec les cellules endothéliales (114, 319, 420). Ces résultats supposent que les lipoxines jouent un grand rôle de régulation sur les déplacements des leucocytes et sur l'inflammation.

Dans le cas des lipoxines modifiées par l'aspirine, on a constaté que l'on obtient des molécules plus efficaces que les lipoxines « simples » : la 15-epi-LXA4 peut inhiber l'adhésion des neutrophiles, la 15-epi-LXB4 bloque leur prolifération (75).

Une étude a été faite sur l'action des analogues de LXA4 et 15-epi-LXA4 sur des PMN humains. Ils auraient la propriété d'inhiber l'expression de IL-1β et de TNF-α (150).

4.2.1.3. Etudes *in vivo*, modèle animal

Tableau VI : Effets de l'administration de lipoxines sur les parodontopathies, modèles animal :

| Produit | Administration | Effets parodontaux | Réf. |
|---|------------------------|---|------|
| LXA4 | Topique | - ↓ infiltration des PMN neutrophiles | 319 |
| Analogues stables de LXA4 et 15-épi-LXA4 | Topique | - Les analogues agissent sur les mêmes récepteurs que les LX endogènes - ↓ infiltration des PMN neutrophiles - Absence d'inflammation | 420 |
| Analogues LXA4 et ATL | Topique | - ↓ infiltration des PMN neutrophiles - ↓ TNF α , ↓ IL-1 β , ↑ IL-4 | 150 |
| Analogues ATL | IP | - ↑ phagocytose des PMN apoptotiques par les macrophages | 277 |
| ATL | IV | - ↓ infiltration des PMN neutrophiles | 68 |
| Surexpression du gène de 15-LO → ↑ LX | Manipulation génétique | - ↓ perte osseuse inflammatoire - Si associe l'application topique d'analogues de LXA4 : ↑ ROA | 393 |
| <i>Abréviations : ATL Aspirin triggered lipoxin / IL Interleukine / IP intrapéritonéal / IV intraveineux / LO Lipooxygénase / LX Lipoxine / PMN Polymorphonucléaire / ROA résorption osseuse alvéolaire</i> | | | |

4.2.1.4. Etudes *in vivo*, modèle humain

Les propriétés anti-inflammatoires des lipoxines ont été testées chez l'homme chez qui on a observé un blocage des constriction des voies aériennes après inhalation de LXA4 par des sujets asthmatiques (71).

4.2.1.5. Conclusions

L'administration d'analogues stables de lipoxines et d'ATL semble bloquer le recrutement des PMN neutrophiles sur les sites inflammatoires, diminuer le taux de PGE2 (largement produits par les neutrophiles dans les tissus parodontaux) et ainsi limiter les altérations tissulaires provoquées par les neutrophiles. Mais, l'autre conséquence pourrait être une perte des barrières inflammatoires prévenant l'invasion par les agents pathogènes (339).

Il est donc nécessaire d'effectuer d'autres études sur ce sujet afin de savoir où s'arrête l'effet pro-resolving et où commence l'effet délétère causé par une insuffisance de neutrophiles.

4.2.2. Les acides gras oméga 3 et leurs dérivés (les résolvines et protectines)

4.2.2.1. Introduction

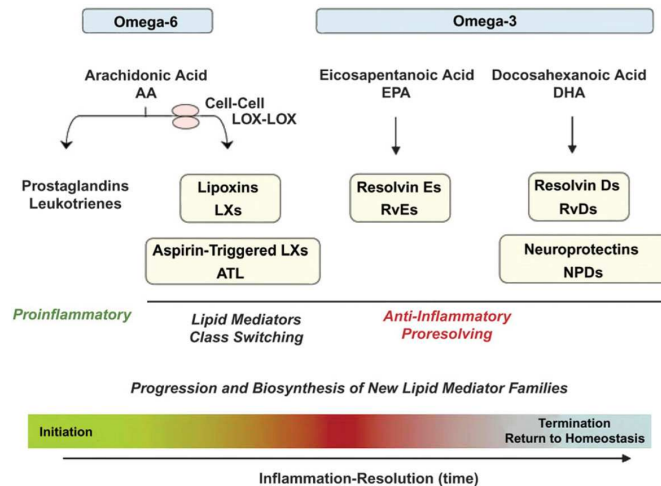
Les acides gras oméga 3, en particulier l'acide eicopentaenoïque, sont retrouvés essentiellement dans les huiles de poisson. Tout comme les lipoxines, les résolvines ont été identifiées dans un modèle expérimental d'inflammation exsudative qui se résout spontanément. Après collection de l'exsudat, les médiateurs de la phase de résolution de l'inflammation sont identifiés (392).

4.2.2.2. Caractéristiques

4.2.2.2.1. Synthèse endogène des dérivés

Les résolvines sont des composants endogènes synthétisés à partir d'acides gras oméga 3. L'acide eicosapentaenoïque (EPA) aboutit à la production de résolvines de la série E (RvE) et l'acide docosahexaenoïque (DHA) forme les résolvines de la série D (RvD) : les docosatriènes et les protectines (NPDs) (392, 448). La présence d'aspirine (acide acétylsalicylique) induit la formation de résolvines dites « aspirin-triggered » (AT-) via une acétylation majorée de COX-2. Cette adjonction permet d'augmenter la stabilité et la durée d'action des résolvines et protectines, tout comme elle le fait avec les lipoxines en produisant l'ATL (448). Il faut noter qu'il s'agit d'un rôle propre à l'aspirine et que l'utilisation d'autres AINS n'aura pas le même effet (389).

Figure 11 : Les dérivés des acides gras oméga 3 et 6, reproduit avec l'autorisation de SERHAN CN et CHIANG N. (389)

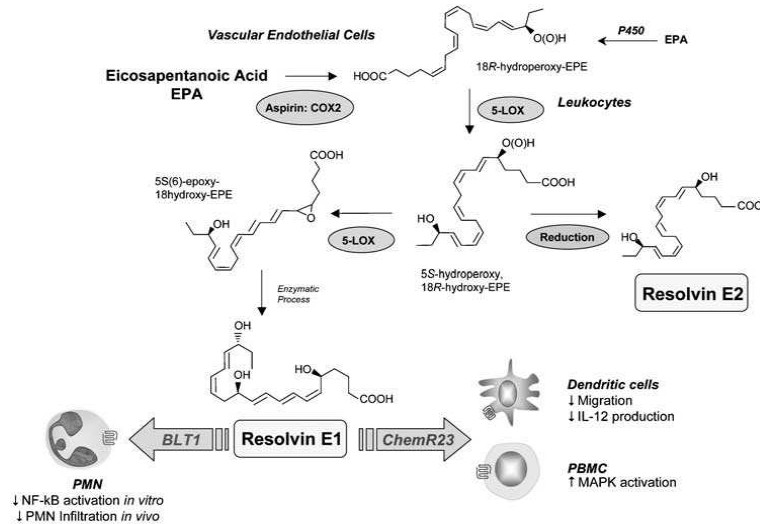


4.2.2.2.1.1. Les résolvines E

L'EPA est transformé en 18R-H(p)EPE via l'acétylation de COX-2, celle-ci peut être liée à la présence d'aspirine ou à celle du cytochrome p450 monooxygénase microbien (385, 389). La 5-LOX leucocytaire la convertit ensuite en 5S-H(p)18R-HEPE. A partir de cette molécule, on obtient de la RvE1, via la 5-LOX et des enzymes, ou la RvE2 par réduction (17).

Le rôle de la 5-LOX est primordial dans le processus inflammatoire : selon l'environnement, les leucocytes humains peuvent produire des médiateurs pro ou anti-inflammatoires.

Figure 12 : Formation des résolvines, reproduit avec l'autorisation de SERHAN CN et CHIANG N. (389)



4.2.2.2.1.2. Les résolvines D

La forme humaine recombinée de COX-2 convertit le DHA en 13-hydroxy-DHA. Sans ajout d'aspirine ou de DHA, le DHA endogène aboutit, *in vivo*, à la série 17S des résolvines (RvD1 et RvD6) et aux docosatriènes (protectines) (261) (fig 13). Avec l'aspirine, il se transforme en 17S-H(p)DHA, puis en AT-RvD dont il existe quatre configurations différentes (389) (fig 14). Les résolvines de la série D sont retrouvées dans le cerveau, les synapses et la rétine (372).

Fig 13 : Synthèse des docosatriènes, Reproduit avec l'autorisation de SERHAN CN. (386)

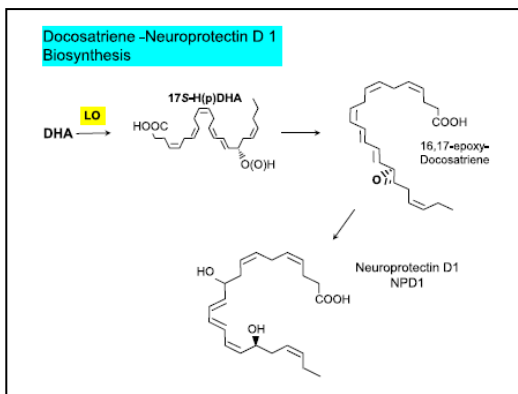
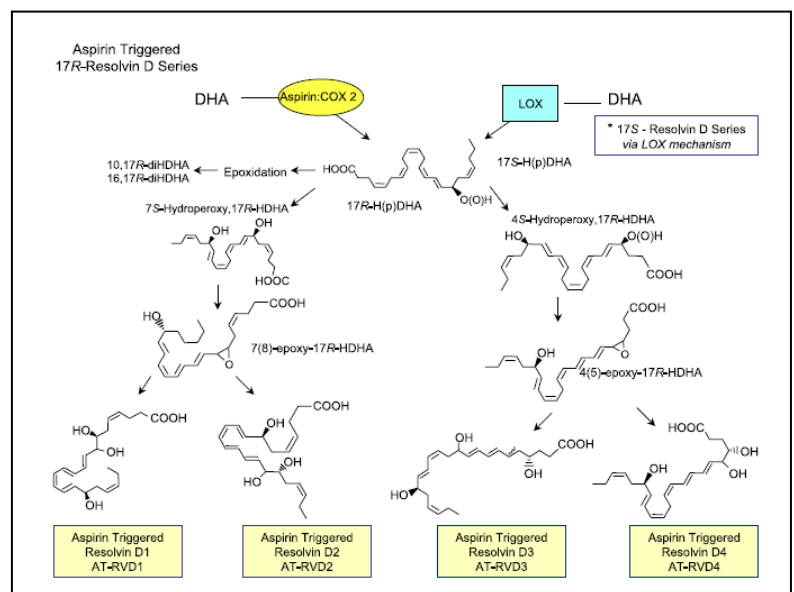


Fig14 : Les différentes AT-RvD, reproduit avec l'autorisation de SERHAN CN. (386)



4.2.2.2.2. Rôles

4.2.2.2.2.1. Les oméga 3 PUFA

Des études nutriginomiques ont mis en évidence l'importance des variations de structures des gènes en réponse à la prise de nutriments spécifiques. La prise prolongée d'oméga 3 PUFA modifieraient l'expression des gènes codants pour les cytokines, les TGF, les enzymes métabolisées par le cholestérol et les lipoprotéines. Toutefois, selon l'individu, il peut y avoir des effets indésirables tels qu'une diminution de la résistance aux infections (63, 222).

4.2.2.2.2.2. Les dérivés

Tout comme les lipoxines, les résolvines possèdent un potentiel anti-inflammatoire et une action immunorégulatrice qui permettent un retour à l'homéostasie. Elles ont la capacité de bloquer les médiateurs pro-inflammatoires et de réguler la migration des cellules et des médiateurs inflammatoires sur le site lésé (392). Les résolvines agissent en décalé par rapport au début de l'inflammation, afin d'empêcher le passage de l'inflammation aiguë à l'inflammation chronique. Pour cela, elles agissent en prévenant la migration transendothéliale des PMN neutrophiles et en favorisant la phagocytose des neutrophiles apoptotiques, pour nettoyer la lésion et amorcer la régénération tissulaire (29, 158). L'inhibition, par les résolvines, de l'infiltration des PMN est différente selon la série : les RvE1 seraient plus efficaces que les RvD1 et les AT-RvD1 (392).

L'action conjointe de RvE1 et RvE2 contribuerait à l'action bénéfique des acides gras oméga 3 dans certaines pathologies humaines (435).

Les protectines jouent, elles aussi, un rôle anti-inflammatoire, mais préférentiellement au niveau du système nerveux central, on les appelle alors les neuroprotectines (389).

Tableau VII : Actions cellulaires des RvE1 (385)

| Cellule cible | Action |
|------------------------------|---|
| Neutrophiles | Stoppe la migration transendothéliale et transépithéliale Bloque le chimiotactisme stimulé par IL-8 Augmente la phagocytose et la destruction de pathogènes Inhibe la synthèse de superoxyde |
| Cellules dendritiques | Inhibe la production d'IL-12 Inhibe le relargage de IL-23, IL-6 et TNF Diminue le chimiotactisme dû à des chémokines pro-inflammatoires |
| Macrophages | Induit la phagocytose des PMN apoptotiques |
| Plaquettes | Bloque leur agrégation |

4.2.2.2.3. Mécanisme d'action

Bien qu'ayant les mêmes fonctions que les lipoxines, les résolvines agissent différemment.

Les RvE1 se lient un type de récepteurs spécifique nommé ChemR23, celui-ci est retrouvé en même quantité sur les neutrophiles des patients sains et de ceux présentant une parodontite agressive localisée (159). Cette interaction est responsable de différents messages, elle induit une atténuation du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) et de l'influx de calcium (16). Les RvE1 se fixent également aux récepteurs des leucotriènes B4 (BLT1), ce qui atténue les signaux pro-inflammatoires LTB4-dépendants (18).

4.2.2.3. Etudes *in vitro*

Au niveau nanomolaire, il fut observé que RvE1 réduit la migration transendothéliale des PMN humains et des cellules dendritiques, ainsi que la synthèse d'IL-12 (16, 389).

Lors d'une autre étude, des neutrophiles humains, issus de patients sains et de patients présentant une parodontite agressive localisée (PAL), ont été mis en présence de RvE1 et d'ATLipoxines. Ces médiateurs lipidiques entraînent des réponses différentes de la part des neutrophiles LAP et RvE1 serait un régulateur de la production d'anions superoxydes (impliqués dans la destruction tissulaire) par les neutrophiles (159).

La question d'une éventuelle action des RvE1 sur les ostéoclastes s'est posée. Pour y répondre, des cultures d'ostéoclastes, issues de moelle osseuse de souris, furent traitées avec des RvE1 et analysées. La RvE1 inhiberait la croissance et la différenciation des ostéoclastes et donc la résorption osseuse sur les sites inflammatoires (165).

4.2.2.4. Etudes *in vivo* : modèle animal

4.2.2.4.1. Omega 3 PUFA

Tableau VIII : Etudes in vivo, modèle animal, sur les effets des omega 3 PUFA en parodontologie :

| Produit | Durée | Effets parodontaux | Réf. |
|------------------|--------|---|------|
| Oméga 3 | 14 jrs | - \uparrow TIMP-1 (inhibiteur de MMP) - \downarrow non significative des MMP-8, -13 et -14 (probablement du à une cure de trop courte durée) | 455 |
| Huile de poisson | 22 sem | - \downarrow expression des gènes de cytokines inflammatoires (IL-1 β , TNF- α) - \uparrow expression des gènes codant pour l'interféron γ - \uparrow ARNm d'enzymes antioxydantes | 202 |

4.2.2.4.2. Dérivés des acides gras oméga 3

4.2.2.4.2.1. Les RvE

Tableau IX : Etudes in vivo, modèle animal, sur les effets des RvE en parodontologie :

| Produits | Adm | Effets parodontaux | Réf |
|---|---------|---|-----|
| ETUDES SUR L'ACTION PREVENTIVE | | | |
| RvE1 | Topique | - ↓ inflammation et dommages tissulaires et ↓ ROA - ↓ infiltration et prolifération des PMN neutrophiles et des OC | 159 |
| RvE2 | IP | - ↓ inflammation et ↓ infiltration des PMN | 435 |
| ETUDE SUR L'ACTION CURATIVE | | | |
| RvE1 | Topique | - Résolution de l'inflammation - Restauration des tissus mous et durs (os) interproximaux - ↓ PDP et alvéolyse verticale / ↓ OC - ↓ marqueurs inflammatoires systémiques (IL-1 β , protéine C) | 158 |
| <i>Abréviations : IP intrapéritonéal / OC ostéoclaste / PDP profondeur de poche / PMN polymorphonucléaire / ROA résorption osseuse alvéolaire</i> | | | |

4.2.2.4.2.2. RvD et protectines

L'action anti-inflammatoire des RvD et des protectines D1 (PD1) a été testée sur des reins de souris ayant subi une ischémie puis une reperfusion. L'administration de RvD ou de PD1 avant ou après la reperfusion a entraîné une diminution du délabrement du rein. Il a été observé une réduction de l'infiltration leucocytaire et un blocage des récepteurs toll-like des macrophages (104).

L'utilisation éventuelle des protectines en tant qu'agent anti-inflammatoire a été évaluée à travers différentes études. Par exemple, associée à la RvE1, elle diminuerait l'infiltration des PMN après l'induction d'une inflammation (390, 392).

4.2.2.5. Etudes in vivo : modèle humain

Une étude a porté sur la capacité qu'aurait l'huile de poisson à diminuer la production de TNF α par les monocytes, chez l'homme sain. Il a été conclut que cette capacité était liée au polymorphisme du gène codant pour TNF α . Cette étude ouvre la voie à une possible application chez le patient atteint d'une pathologie inflammatoire telle que la parodontite (147).

Le potentiel anti-inflammatoire des protectines fut testé sur des sujets asthmatiques. Il a été observé que la concentration en protectines dans l'air expiré par un asthmatique est diminuée par rapport à un sujet sain. Les effets de l'administration de protectine ont, ensuite, été examinés : avant le contact avec un allergène, on constate une diminution du recrutement des éosinophiles et des LT, du mucus et du niveau de médiateurs pro-inflammatoires (comme l'IL-13, les leucotriènes et la PG-D2) (236).

4.3. Les inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles - Tétracyclines

4.3.1. Caractéristiques des MMP et de leurs inhibiteurs

4.3.1.1. Les métalloprotéinases matricielles

Voir la partie 2.3.3.6 Implication de métalloprotéinases.

4.3.1.2. Les inhibiteurs des MMP

4.3.1.2.1. Les inhibiteurs endogènes

Les inhibiteurs naturels des MMP sont les TIMP (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) et les α -macroglobulines. Ils se lient aux MMP via une liaison non-covalente. Les TIMP agissent en péri-cellulaire, alors que les α -macroglobulines sont présents dans les fluides corporels (367).

4.3.1.2.2. Les inhibiteurs synthétiques, exogènes

Théoriquement, les thérapeutiques d'inhibition des MMP devraient cibler au moins un de ces points (22) :

- Inhiber la synthèse et/ou le relargage de ces enzymes
- Bloquer l'activation des précurseurs des MMP (pro-MMP)
- Inhiber l'activité des MMP activés
- Stimuler la synthèse des inhibiteurs endogènes des MMP
- Protéger les inhibiteurs endogènes des MMP d'une inactivation protéolytique.

4.3.1.2.2.1. Les chélatants

Le principe de ces inhibiteurs est de bloquer l'activation des MMP en chélatant leurs ions métalliques (tel que le zinc). Le chélatant le plus courant est l'EDTA mais son usage systémique *in vivo* est impossible du fait de sa toxicité. Par conséquent, des peptides synthétiques, servant de substrat aux MMP, ont été créés, incluant différents groupements chimiques : certains contenant du phosphore, d'autres à base de sulfure (dérivés du mercaptan) et des dérivés d'acides peptidyl hydroxamiques (367). Les plus utilisés et étudiés des peptides synthétiques sont les dérivés d'acides peptidyl hydroxamiques. Leur groupe hydroxamate a la capacité de se lier à l'ion zinc du site actif des collagénases (289). Deux inhibiteurs spécifiques des MMP ont été identifiés : le Ro 31-4724 (inhibiteur, concentration-dépendant, des collagénases) et le CT1166 (cible les gélatinases (MMP-2 et 9) et la MMP-3)) (367).

4.3.1.2.2.2. Les biphosphonates

Les biphosphonates ont tout d'abord été identifiés comme des inhibiteurs de la fonction ostéoclastique (Voir la partie 4.4). Cependant, ils auraient aussi la capacité d'inhiber les MMP-1, 3, 8 et 13 (études *in vitro*) via un mécanisme de chélation de cations (123, 430, 431).

4.3.1.2.2.3. *Les tétracyclines et leurs analogues*

La multiplicité des MMP et leur action synergique rend difficile les traitements à base des molécules précédentes, c'est pourquoi l'intérêt des chercheurs s'est porté sur les tétracyclines (TC) qui ciblent de multiples MMP (367). De plus, parmi les inhibiteurs des MMP développés ces dernières décennies, très peu se sont montrés efficaces et sûrs après administration *per os*. Les TC et leurs analogues sont, aujourd'hui, les seuls inhibiteurs des MMP à être approuvés par la FDA (Food and drug administration) et à avoir été testé chez l'humain dans le cadre de la thérapie parodontale (367).

Un des avantages des TC est qu'elles possèdent, à la fois, une action antibactérienne sur les pathogènes ciblés (antibiotique) et modulatrice de la réponse de l'hôte. De plus, jusqu'à l'apparition de résistances microbienne, les TC montraient peu d'effets indésirables. L'idée a, alors, été de cibler l'action modulatrice de l'hôte en éliminant l'activité antimicrobienne responsable de résistances.

Depuis 1987, dix TC modifiées chimiquement (CMT : chemically modified tetracycline) ont été identifiées. Neuf d'entre elles ont conservé leur activité anti-collagénase mais ont perdu leur propriété antimicrobienne et une est également dépourvue de son potentiel anti-MMP (366, 367).

Tableau X : Les différentes TC et analogues (145) :

| TC | Description | Propriétés |
|------------------------------------|---|---|
| <i>Antibiotiques</i> | | |
| <i>Minocycline</i> | | Antimicrobien, commercialisé (usage humain) |
| <i>Doxycycline</i> | | Antimicrobien, commercialisé (usage humain) |
| <i>Dérivés non anti-microbiens</i> | | |
| <i>CMT-1</i> | 4-Dediméthylamino-TC | Le premier CMT découvert |
| <i>CMT-2</i> | Tétracyclinonitrile | Pas d'usage <i>per os</i> |
| <i>CMT-3</i> | 6-Deméthyl, 6-deoxy, 4- dediméthylamino-TC | Le CMT le plus lipophile |
| <i>CMT-4</i> | 7-Chloro, 4-dediméthylamino-TC | Possibilité d'usage <i>per os</i> |
| <i>CMT-5</i> | Tétracyclinpyrazole | N'inhibe pas MMP / Récupère radicaux libres |
| <i>CMT-6</i> | 4-Hydroxy, 4-dediméthylamino-TC | Pas d'usage <i>per os</i> |
| <i>CMT-7</i> | 12 α -Deoxy, 4-dediméthylamino-TC | Possibilité d'usage <i>per os</i> |
| <i>CMT-8</i> | 6 α -Deoxy, 5-hydroxy-4- dediméthylamino-TC | CMT dérivé de la doxycycline |
| <i>CMT-9</i> | 12 α , 4 α -Anhydro, 4-dediméthylamino-TC | |
| <i>CMT-10</i> | 7-Diméthylamino, 4-dediméthylamino-TC | CMT dérivé de la minocycline |

4.3.1.2.2.3.1. *Mécanismes d'action et rôles*

Les TC auraient la capacité d'inhiber les MMP-1, -2, -8, -9 et 13, et probablement MMP-12, ce qui en fait une cible de choix pour des recherches (145). Le potentiel inhibiteur dépend autant du type de TC que du type de MMP. La doxycycline est, à ce jour, l'analogue de TC le plus étudié. Il semblerait qu'elle soit plus efficace sur les MMP-8 (synthétisées par les PMN) que sur les MMP-1 (issue des fibroblastes), ce qui en fait une molécule apparemment sûre (410).

Tableau XI : Récapitulatif des différents rôles et mécanismes d'inhibition de la dégradation de la MEC attribués aux TC (128, 136, 367, 409, 444, 459) :

| | |
|--|---|
| Via des mécanismes extracellulaires | <u>Inhibition directe des MMP actives</u> : dépendante du potentiel de liaison des TC aux Ca ²⁺ et Zn ²⁺ . Les analogues de TC se lieraient au deuxième site Zn ²⁺ (autre site en plus du Zn ²⁺ du site actif) et au Ca ²⁺ des MMP → blocage l'activité catalytique de l'enzyme. |
| | <u>Inhibe l'activation des pro-MMP</u> (sans rapport avec le potentiel de liaison des TC aux cations) |
| | <u>Favorisent la dégradation des pro-MMP</u> en des fragments inactifs enzymatiquement |
| | <u>Inhibition de la synthèse des MMP</u> par les kératinocytes, les cellules endothéliales et les ostéoblastes. Ce mécanisme n'a été observé qu' <i>in vitro</i> . |
| | <u>L'inhibition des MMP protège l' α1-antitrypsine</u> , ce qui diminue indirectement l'activité des sérine protéases (notamment l'élastase issue des PMN) → protection des substrats sensibles aux élastases (la fibronectine, les protéoglycanes et les TIMPs). |
| | <u>Inhibition des pro-TNFα</u> qui serait arbitrée par les MMP. |
| Via une régulation cellulaire | ↓ des cytokines, acide nitrique synthases, phospholipases A ₂ , prostaglandine synthases |
| | Les effets sur la protéine kinase C et la calmoduline |
| Via des effets pro-anaboliques | Augmentation de la production de collagène |
| | Hausse de l'activité des ostéoblastes et la formation osseuse |

4.3.1.2.2.3.2. Avantages des TC

Selon une étude datant de 1986, les TC, et particulièrement la doxycycline, possèderaient une concentration plus importante dans le fluide gingival créviculaire que dans le sérum, ce qui permettrait une action plus ciblée sur les MMP présents sur les sites malades (327). Cette information reste cependant controversée car il existe également des études prouvant le contraire. En effet, une étude, publiée en 2000, montre des concentrations moyennes dans le fluide gingival dépassant rarement 1µg/mL, avec un pic observé 2h après administration par voie buccale (370). Il ressort, également, que la quantité de TC, retrouvée dans le serum ou le fluide gingival après prise *per os*, est fortement dépendante de leur adsorption dans les voies digestives. Bien que les TC non soient pas affectées par la prise alimentaire concomittante, leur absorption change beaucoup d'un patient à un autre, ce qui explique les variations dans la réponse clinique aux antibiotiques. Il est également intéressant de noter que les TC sont retrouvées en très faible quantité dans la salive (370).

Les TC se lient aux surfaces dentaires et sont lentement relarguées, elles agissent donc longtemps dans les tissus (327).

Selon la FDA (Food and Drug Administration), les TC, quand elles sont administrées sous forme de faible dose de doxycycline ou de CMT, peuvent être prises sur le long cours (18 mois) sans entrainer de résistance microbienne ou de modification de la microflore (367, 434).

4.3.1.2.2.3.3. *Inconvénients des TC*

Les TC présentent des effets indésirables qui ne semblent, cependant, apparaître qu'aux doses antimicrobiennes (≥ 100 mg) (344, 367) : la résistance bactérienne (367), les troubles gastro-intestinaux, le risque de mycoses (367), la photosensibilité, les réactions d'hypersensibilité.

Bien que peu courants (approximativement dans 15 % des cas), les effets indésirables les plus communs, pour des faibles doses (≤ 20 mg) de doxycycline, sont les céphalées (0,1 %), les dyspepsies (0,2 %), les rashes (0,1 %) et les diarrhées (0,1 %) (344).

4.3.2. Etudes *in vitro*

4.3.2.1. Les chélatants

L'EDTA et l'1,10-phenanthroline sont des chélatants du Zn^{2+} et du Ca^{2+} . Se sont des inhibiteurs potentiels de l'activité des MMP *in vitro*, cependant leur toxicité en interdit l'usage *in vivo* (144).

D'autres types de chélatant furent testés et il semblerait que des analogues de tripeptides, le phosphonamidate et le phosphinate (peptides synthétiques contenant du phosphore), pourraient inhiber les collagénases de fibroblastes dermiques humains (125).

Une étude montre que les dérivés du mercaptan seraient de meilleurs inhibiteurs de collagénases, gélatinases et stromelysines que les inhibiteurs sulfurés des MMP (383).

Les dérivés de l'acide peptidyl hydroxamique seraient capables d'inhiber les MMP-1, 2, 3, 7, 8 et 9. De grandes compagnies pharmaceutiques s'intéressent, aujourd'hui, à ces dérivés (289).

Très récemment, le Galardin™ (GM 6001) à été testé sur de la poudre de dentine de molaire humaine et sur des dents extraites. Son effet inhibiteur sur les MMP-2 et 9 a été confirmé par analyse zymographique (50). Pour inhiber 50% de l'activité des MMP-1, 2, 3, 7 et 9, quelques nM de Marimastat™ et Batimastat™ sont suffisantes.

D'après une étude sur des cellules osseuses de souris, l'action combinée des Ro 31-4724 et CT1166 éliminerait complètement la résorption osseuse et la dégradation du collagène de type-1 (167).

4.3.2.2. Les tétracyclines

Une étude expérimentale, associée à une analyse de la littérature, a montré que la structure des MMP jouerait sur leur susceptibilité aux différentes TC. Tout d'abord, les CMT-8 (et, dans une moindre mesure, les CMT-3 et -7) semblent avoir le meilleur potentiel anti-MMP. Les CMT-1 seraient plus efficaces que la doxycycline mais moins que les CMT-3 et -8. Les CMT-3 n'inhiberaient que les MMP-1. L'activité collagénolytique de MMP-13 pourrait être inhibée par les CMT-3, -7 et -8 (367).

4.3.3. Etudes *in vivo* : modèle animal

4.3.3.1. Les analogues de tétracycline

La première étude *in vivo* montrant l'activité anti-MMP des tétracyclines, indépendamment de ses propriétés antimicrobiennes, a été faite en 1983 chez des rats diabétiques (135).

Lors d'une étude, de la doxycycline fut administrée à des temps et des doses différentes chez des chiens présentant une ostéoarthrite induite expérimentalement. Il a alors été prouvé qu'une dose inférieure (5 à 12 μM au lieu de 30 μM) de doxycycline suffit pour diminuer de 50% l'activité des collagénases si celle-ci est administrée durant l'activation des MMP plutôt qu'après (409).

4.3.4. Etude *in vivo* : modèle humain

4.3.4.1. Les chélatants

Le MarimastatTM parvint jusqu'à la phase III des essais cliniques dans le traitement des cancers du pancréas mais échoua pour les cancers de la gorge et du poumon (22). Les essais cliniques du MarimastatTM et du BatimastatTM montrent que ces produits ne sont pas assez spécifiques pour réduire l'excès pathologique des enzymes destructrices sans affecter les MMP constitutives. Des effets secondaires (douleurs et raideurs articulaires) prouvent leur interaction avec les MMP physiologiques (367). Le GalardinTM est encore en phase III d'essais cliniques (22). Actuellement, aucun de ces produits n'est sur le marché.

4.3.4.2. Les biphosphonates

Le ClodronateTM (150 μM) induit un déclin de l'activité des collagénases (MMP-8) (431)

4.3.4.3. Les tétracyclines

Les CMT n'étant pas autorisés à l'usage humain, les études portent sur les analogues semi-synthétiques des TC : la minocycline et surtout la doxycycline. Dès 1985, une étude rapporta que l'utilisation d'analogues semi-synthétiques était plus efficace que celle de TC pour la réduction du taux de MMP dans le fluide gingival, chez l'adulte atteint de parodontite (137).

4.3.4.3.1. Quelle dose ?

En 1990, furent testées les faibles doses de doxycycline, sous forme de capsules de 20mg de doxycyclines (sachant que celles utilisées à des fins antimicrobiennes contenaient 50 à 100 mg de doxycycline). Après deux semaines de régime à base de ces capsules, une réduction des collagénases dans le fluide gingival et dans les tissus gingivaux a été observée (134).

4.3.4.3.2. Quelle durée ?

Concernant la durée du traitement, une étude a montré qu'un régime d'un mois paraissait insuffisant car, dès l'arrêt du traitement, le taux de collagénase remontait très rapidement jusqu'à un niveau égal au groupe prenant le placebo. Dans cette même étude, un traitement d'une durée de trois mois a été essayé. Dans ce cas, on observe une réduction significative du taux de collagénase dans le fluide gingival et un gain d'attache clinique, qui persistent sur le long terme après arrêt du traitement (19).

Selon une méta-analyse effectuée en 2003, basée sur six études, il ressort que la majorité de la littérature conseille une utilisation sur le long terme des SDD (de 6 à 12 mois) (351).

Evidemment, un traitement sur le long terme, avec des doses sub-antimicrobiennes de 20 mg de doxycycline, deux fois par jour, ne peut être intéressant que s'il n'induit pas de résistance bactérienne. Selon la revue de PRESHAW PM et coll., parue en 2004 (344), de nombreuses études le prouvent. Les SDD n'induisent pas de développement de résistance bactérienne et n'auraient aucune influence sur la flore parodontale.

4.3.4.3.3. Quelles indications ?

Une étude clinique a évalué l'efficacité de doses sub-antimicrobienne de doxycycline (SDD) en fonction de la sévérité de la parodontite. Il apparaît que, plus la parodontite est sévère (et la PDP importante), plus le traitement par SDD est bénéfique (60).

Ces résultats sont confirmés par la méta-analyse effectuée par REDDY et coll. en 2003. Le bénéfice ajouté d'un traitement avec des SDD, sur le niveau d'attache clinique, est statistiquement significatif sur les poches de 7 mm ou plus par rapport à celles comprises entre 4 et 6 mm. Cependant, le bénéfice de l'adjonction de SDD au traitement mécanique conventionnel est aussi bien observé sur les poches de 4 à 6 mm que sur celles ≥ 7 mm (351).

Une récente étude a évalué les effets de l'administration de SDD (pendant 6 mois) en complément d'un traitement chirurgical (lambeau d'accès) chez des sujets atteints de parodontites sévères. Il a été conclu que cette adjonction améliorerait la réponse du sujet à la chirurgie parodontale durant la prise du traitement, c'est-à-dire qu'elle réduirait le saignement au sondage post-chirurgical, la PDP, et la résorption osseuse. Ce traitement n'aurait pas d'influence sur la microflore parodontale (126).

Une étude récente a évalué l'influence de la consommation de tabac sur les résultats d'un traitement de 9 mois par SDD en complément d'un traitement mécanique (SRP). Le bénéfice des SDD apparaît aussi bien chez le fumeur que chez le non-fumeur, cependant on constate que les résultats sont quand même meilleurs chez le non fumeur prenant des SDD (343).

4.3.4.3.4. Quels résultats ?

En 2003, une revue systématique a fait le point sur différentes études concernant l'administration de SDD (20 mg) chez l'humain atteint de parodontite. Il en ressort que la prise de SDD, associée aux traitements mécaniques conventionnels, entraîne un résultat statistiquement meilleur en matière de niveau d'attache clinique et de diminution de profondeur de poche (soit environ 0,45 mm) (figures 15 et 16). Cependant, on n'observe pas de différence avec le groupe placebo en ce qui concerne le saignement au sondage, l'inflammation gingivale ou l'indice de plaque (351).

Figure 15 : Méta-analyse d'études cliniques randomisées utilisant des SDD (20 mg de doxycycline), concernant les changements de niveaux d'attache clinique, pour des profondeurs de poche initiales de 4 à 6 mm, reproduit avec l'autorisation de REDDY MS, GEURS NC et GUNSOLLEY JC. (351)

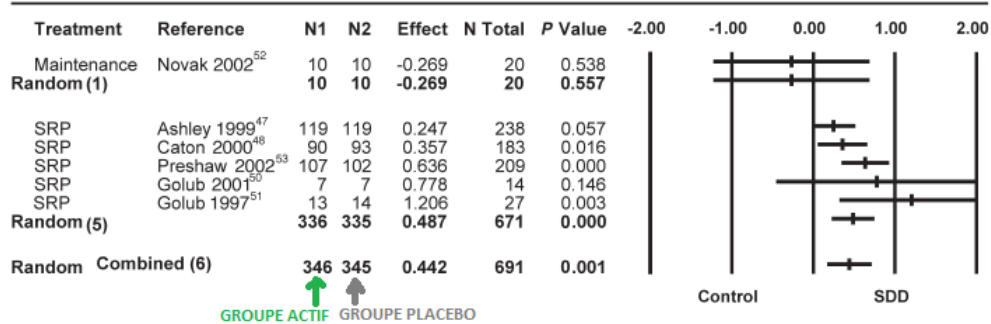
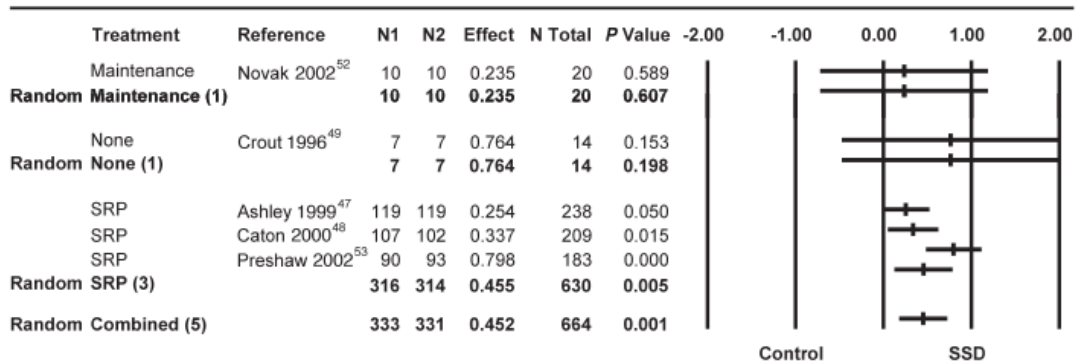


Figure 16 : Méta-analyse d'études cliniques randomisées utilisant des SDD (20 mg de doxycycline), concernant les changements de niveaux d'attache clinique, pour des profondeurs de poche initiales ≥ 7 mm, reproduit avec l'autorisation de REDDY MS, GEURS NC et GUNSOLLEY JC. (351)



Explications concernant la lecture des figures 15 et 16 : Les barres verticales représentent la différence de profondeur (mm) induit par l'adjonction de SDD. Quand cette barre est à la droite de zéro, cela indique l'effet bénéfique des SDD par rapport au placebo (351).

Plus récemment, une étude multicentrique, double-aveugle, randomisée, contrôlée par placebo fut menée sur 266 sujets atteints de parodontite. Ceux-ci ont reçu un traitement d'appoint, en plus du SRP, à base de deux prises de 20 mg de doxycycline (ou de placebo) par jour, pendant 9 mois. Le bénéfice, en termes de gain d'attache clinique et de réduction de la PDP, est significatif dans le groupe test (345).

4.4. Les biphosphonates : inhibiteurs des ostéoclastes

4.4.1. Caractéristiques des biphosphonates

Découverts au milieu du XIX^{ème} siècle et utilisés en médecine humaine depuis 1968, les biphosphonates (BPs) sont, aujourd'hui, prescrits aux patients souffrant d'ostéoporose, du syndrome de Paget, d'hypercalcémie maligne et de métastases osseuses. L'application à la parodontologie, en tant que modulateur de la réponse de l'hôte, fut, ensuite, envisagée (24).

4.4.1.1. Structure

Les BPs sont des molécules synthétiques dont la structure chimique est proche de celle des pyrophosphates (molécules endogènes impliquées dans la régulation de la minéralisation osseuse), à la différence que leur liaison P-O-P est remplacée par une liaison P-C-P (Fig 15). Cet ion carbone rend ces analogues stables et résistants à l'hydrolyse enzymatique et chimique (24). La structure des groupements R1 et R2 différencie les BPs. A ce jour, il en existe trois générations (92) (Tableau XII).

Figure 17 : Structures chimiques des pyrophosphates et biphosphonates, reproduit avec l'autorisation de BADRAN Z, KRAEHENMANN MA, GUICHEUX J et coll. (24)

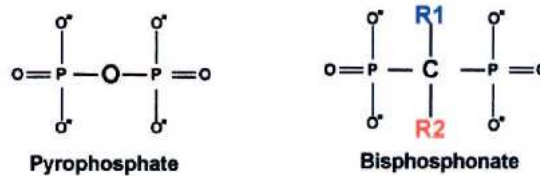


Tableau XII : Structure de différents biphosphonates (92) :

| Génération | Molécule | R1 | R2 | Nom commercial |
|---|--------------|-----|-------------------|-------------------------|
| 1^{ère} génération (non amino-BPs) | Etidronate | OH- | CH ₃ - | Didronel® |
| | Clodronate | Cl- | Cl- | Clastoban® |
| 2^{ème} génération (amino- biphosphonates) | Pamidronate | OH- | H ₂ N | Aredia® |
| | Alendronate | OH- | H ₂ N | Fosamax®, Fosavance® |
| 3^{ème} génération | Risédrionate | OH- | | Actonel® |
| | Zolédronate | OH- | | Zometa®, Aclasta® |
| | Ibandronate | OH- | | Bonviva®, Bondronat® |
| Nouvelle molécule | TRK-530 | H | | |

4.4.1.2. Utilisation

Dans des conditions physiologiques, il existe un équilibre entre résorption et formation osseuse. Celui-ci est maintenu grâce à l'action synergique de nombreuses cytokines et autres molécules au sein de l'unité osseuse multicellulaire (321). La parodontite est un exemple de pathologie due à une rupture de cet équilibre au profit de la résorption (42). Le rôle principal des BPs, en parodontologie, est d'inhiber la résorption osseuse alvéolaire (en agissant sur les ostéoclastes), mais ils auraient également une action ostéogénique (par stimulation des ostéoblastes) (427).

Utilisés topiquement, les BPs pourraient également être utilisés en chirurgie parodontale. Tout d'abord afin de limiter la résorption osseuse, inévitable lors de soulèvements de lambeaux (371). Mais aussi, lors des chirurgies de comblement osseux, des BPs pourraient incorporés dans des matériaux synthétiques (efficacité prouvée *in vitro* uniquement) (94, 192).

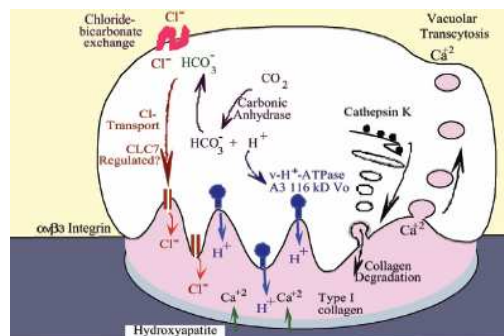
4.4.1.3. Mécanisme d'action

4.4.1.3.1. Actions sur les cellules osseuses

Les BPs sont des chélatants des ions Ca^{2+} , ce qui leur confère une affinité pour la phase minérale osseuse (359, 360). Après leur administration, ils se fixent donc préférentiellement aux zones de résorption où la phase minérale est mieux exposée (375).

Les ostéoclastes matures multinucléés sont les cibles principales des BPs. Les ostéoclastes agissent en se fixant à la surface osseuse. Ils dégradent les phases organique et minérale de l'os via une diminution du pH (par relargage de protons) et une sécrétion d'enzymes protéolytiques (MMP et cathepsine K) dans la lacune de résorption (Fig 16) (48).

Figure 18 : Mécanisme d'action d'un ostéoclaste, reproduit avec l'autorisation de BLAIR HC et ATHANASOU NA. (42)



Les BPs inclus dans la phase minérale osseuse sont libérés durant la résorption. Ils pénètrent ensuite dans les ostéoclastes par endocytose et interfèrent avec différentes voies métaboliques (266, 365).

Les BPs sans azote dans leur groupement latéral, tels que le clodronate et l'étidronate, sont métabolisés, dans l'ostéoclaste, en analogues non-hydrolysables de l'adénosine triphosphate (ATP). Ils pourraient inhiber la pompe à proton, responsable de la résorption minérale (88).

Les amino-BPs (comme le zoledronate ou l'alendronate), quant à eux, ne sont pas métabolisés dans les ostéoclastes. En affectant la prénylation protéique, via l'inhibition de la voie du mevalonate, ces BPs perturbent la signalisation et donc la fonction intracellulaire : on observe une perte de la bordure en brosse, une modification de l'architecture cellulaire ou du trafic des endosomes (360). Cela aboutit donc à l'inhibition de l'activité ostéoclastique (359).

Il a été démontré que les BPs agiraient également via d'autres voies en induisant l'apoptose (177) et en inhibant la différenciation (176) et la maturation (402) des ostéoclastes.

Outre leur action sur les ostéoclastes, les BPs agiraient également, dans une moindre mesure, sur les ostéoblastes (OB) en favorisant leur différenciation et leur maturation (179), ainsi qu'en stimulant leur sécrétion de facteurs inhibiteurs des ostéoclastes (461).

Tableau XIII : Modulation du métabolisme osseux par les biphosphonates (427) :

| Niveau tissulaire | Niveau cellulaire | Niveau moléculaire |
|--|--|-----------------------------------|
| ↓ turn over osseux (↓ de la résorption osseuse) | ↓ recrutement des ostéoclastes (OC) | Inhibe voie du mévalonate → |
| ↓ nombre de nouvelles unités multicellulaires osseuses | ↑ apoptose des OC | perturbe l'activité osseuse → |
| Balance osseuse générale nettement positive | ↓ adhésion des OC | induction de son apoptose |
| | ↓ profondeur des sites de résorption | ↓ la prénylation post- |
| | ↓ relargage de cytokines par macrophages | translationnelles des protéines G |
| | ↑ différenciation et nombre d'OB | |

4.4.1.3.2. Autres voies d'action

Certains BPs auraient d'autres propriétés intéressantes pour la thérapie parodontale. Des recherches, sur l'action de BPs de seconde génération sur des cellules issues de sarcomes, montrent une réduction de la résorption osseuse corrélée à une inhibition des MMP (429). Plus tard, une étude *in vitro*, a démontré que le tiludronate inhibait les MMP-1 et -3 via un mécanisme qui inclurait la propriété de chélation des BPs aux cations des MMP (293). D'autres études démontrent que la limitation de la production d'IL-6 par les ostéoclastes pourrait aussi affecter l'activité ostéoclastique (24).

4.4.1.4. **Effets indésirables**

4.4.1.4.1. Les ostéonécroses des maxillaires (ONM)

Les effets délétères les plus graves attribués au BPs sont les ostéonécroses des maxillaires. Elles ont lieu, généralement, lors d'administration sur le long terme, d' amino-BPs (zoledronates, pamidronates) par voie parentérales (276, 413), et suite à des avulsions dentaires ou des chirurgies buccales (413). Cependant, elles peuvent aussi survenir lorsque les BPs sont administrés par voie orale (113).

Il existe d'autres facteurs de risques qui doivent induire une attention particulière de notre part : les variations anatomiques (tori), les infections dentaires ou parodontales, la mauvaise hygiène bucco-dentaire, le tabac, le diabète et autres pathologies osseuses (12).

Leur incidence, lors des traitements non-oncologiques, n'est pas connue, elle varie, selon les études, de 1/1000 (308) à 1/100000 lors d'une extraction dentaire (24). Les ONM seraient provoquées par un passage de micro-organismes dans les tissus osseux (moins vascularisés à cause des propriétés anti-angiogéniques des BPs) (24).

Avant toute prescription de BPs, nous devons procéder à un examen dentaire complet (clinique + radiologique), instaurer une bonne hygiène bucco-dentaire et traiter tous les sites infectieux réels et potentiels (227). Une approche multidisciplinaire doit également avoir lieu entre le praticien prescripteur et le chirurgien-dentiste en cas de chirurgie buccale.

4.4.1.4.2. Les biphosphonates et la destruction parodontale

Bien que leur indication première soit de préserver les tissus osseux, certaines études attribuent un effet tout autre aux BPs. En effet, administrés à forte dose, les BPs seraient responsables d'une augmentation de la destruction et de l'inflammation parodontale (468).

Ce phénomène peut être expliqué par le fait que les amino-BPs (alendronate), dans un environnement acide (poche parodontale inflammatoire), auraient un effet cytotoxique sur certaines cellules stromales (375) et stimuleraient le relargage de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6) dans les tissus parodontaux (3, 56, 93).

Pour ce qui est des non-amino-BPs, ceux-ci réduiraient la production de collagène, ce qui bloquerait donc la reconstruction de la MEC (3, 24).

4.4.1.4.3. Autres EI

Des allergies au phosphate ou des intolérances gastro-intestinales peuvent avoir lieu (461). Les BPs de seconde génération peuvent aussi causer des ulcères œsophagiens et stomacaux.

4.4.2. Etudes *in vitro*

Bien que les effets des BPs sur la résorption osseuse soient bien documentés, leurs effets sur l'ostéof ormation sont moins connus. Afin d'y remédier, des études se sont intéressées à l'effet de deux BPs, l'étidronate (HEBP) et le pamidronate (APD) sur des modèles d'ostéogenèse de périoste de poussins. Il en ressort que, dans un premier temps, l'étidronate (et non l'APD), en empêchant temporairement la minéralisation de l'ostéoïde, préviendrait la suppression, minéralisation-induite, de la synthèse matricielle osseuse. Cependant, à terme, les ostéoblastes produisent la même quantité de matrice avec ou sans étidronate. En conclusion, les BPs, tels que l'étidronate, auraient la capacité d'accélérer la régénération osseuse (140, 428).

4.4.3. Etudes *in vivo* : modèle animal

4.4.3.1. Administration systémique

4.4.3.1.1. En thérapie parodontale, en prévention

La comparaison des résultats des différentes études, menées depuis des années, n'est pas aisée car de nombreux facteurs varient : le type d'animal, la méthode d'induction de la parodontite (par ligature ou LPS), les sortes, doses et voies d'administration (*per os* ou IV) des BPs et les critères évalués (cliniques et/ou histologiques). En dépit de cela, chacune de ces études conclue à un bénéfice apporté par l'adjonction de BPs au traitement mécanique conventionnel (*Tableau XIV*) (24).

Tableau XIV : Récapitulatif de différentes études chez l'animal :

| BP utilisé | Adm | Effets osseux | Effets cliniques / histologiques | Réf |
|--------------------|--------|------------------------------|---|-----|
| Risedronate | Per os | ↑ DVO ↑ nombre d'OB | ↓ nbre de vaisseaux sanguins quand prise de BPs sur le long terme (8 sem) | 61 |
| Alendronate | IV | ↓ ROA | ↑ ostéocalcine dans le sérum | 53 |
| Alendronate | SC | ↓ ROA | ↓ PMN ↓ bactéries | 271 |
| Alendronate | IV | ↓ ROA | ↓ médiateurs inflammatoires | 54 |
| Alendronate | SC | ↓ ROA | ND | 103 |
| Icadronate | Per os | ↓ ROA | ↓ migration des PMN ↓ destruction du ligament parodontal | 423 |
| Clodronate | SC | ↓ ROA ↓ nombre d'OC | ↓ PMN | 9 |
| Pamidronate | IM | ↓ ROA ↑ densité osseuse | ND | 24 |
| YM175 | Per os | ↓ ROA | ↓ index gingival | 307 |
| Risedronate | IV | ↓ ROA ↓ maturation des OC | ND | 402 |
| Alendronate | Per os | ↓ ROA ↑ masse osseuse | Pas d'effet sur les paramètres cliniques | 353 |
| Alendronate | IV | ↓ ROA | ND | 468 |
| Alendronate | IV | ↓ ROA ↑ densité osseuse | Pas d'effet sur les paramètres cliniques | 51 |

Abréviations : DVO : densité volumique osseuse ; IM : Intramusculaire ; IV : Intraveineux ; ND : non déterminé ; OB : ostéoblastes ; OC : ostéoclastes ; ROA : résorption osseuse alvéolaire ; SC : sous-cutanée

Toutes les études montrent une diminution de la résorption osseuse alvéolaire en présence de BPs. Certaines leurs attribuent également un bénéfice clinique, tel que la diminution de l'inflammation (9, 271, 423), alors que d'autres ne constatent pas d'amélioration clinique, excepté une diminution de la profondeur de poche (51, 353).

Il semblerait également que l'action anti-inflammatoire des BPs soit d'autant plus importante lorsqu'ils sont combinés à l'administration de doxycycline (54).

Récemment, un nouveau BP fut étudié : le TRK-530. Grâce à la composition de sa chaîne latérale (contenant un antioxydant), celui-ci aurait, non seulement, la propriété d'inhiber la résorption osseuse alvéolaire, mais aussi de prévenir la destruction des tissus parodontaux par le processus inflammatoire (401). Ce BP inhibe la résorption ostéoclastique chez l'animal et réduit la synthèse de PGE2 en inhibant l'expression de l'ARN de la COX-2. Ces résultats indiquent que le TRK-530 pourrait être utile lors de parodontites (401).

4.4.3.1.2. En régénération osseuse, en traitement des séquelles

Après quelques essais *in vitro*, l'application des BPs à la régénération tissulaire, fut testée chez le rat. Cette procédure porte le nom d'ostéo-accélération.

Le principe est que les BPs de première génération (notamment l'édronate) inhiberaient temporairement la minéralisation de la trame osseuse et, ainsi, stimuleraient la sécrétion d'ostéoïde, qui sera minéralisé après la cessation de l'administration de BPs (427).

4.4.3.2. Administration topique

L'administration topique des BPs dans le cadre d'une maladie parodontale fut également testée. Des parodontites ont été induites, expérimentalement, chez des rats. Suite à une cure d'applications locales de BPs, un bénéfice, en termes de diminution de la résorption alvéolaire et de quantité / qualité des ostéoclastes, furent observées dans deux études (139, 278).

Tableau XV : Récapitulatif de différentes études chez l'animal :

| BP utilisé | Administration | Effets osseux | Effets cliniques / histologiques | Réf |
|--------------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----|
| Olpadronate | Topique | ↓ ROA ↓ maturation et nombre d'OC | ↓ destruction du ligament parodontal | 139 |
| Clodronate | Topique | ↓ ROA ↓ maturation et nombre d'OC | ND | 278 |

Abréviations : ND : non déterminé ; OC : ostéoclastes ; ROA : résorption osseuse alvéolaire

Le TRK-530, qu'ils soit administré systématiquement ou localement, inhibe la résorption osseuse alvéolaire chez les animaux avec une parodontite expérimentale (401).

L'application des BPs à la chirurgie parodontale sous lambeau fut testée à plusieurs reprises. Après soulèvement du lambeau, le BP (amino-BP, dans ces trois études) était appliqué directement sur l'os ou à distance. Toutes ces études montrent une diminution significative de la résorption osseuse post-chirurgicale (41, 477, 478).

4.4.4. Etudes in vivo : modèle humain

4.4.4.1. Administration systémique

Tout comme chez l'animal, l'administration systémique de BPs chez l'humain montre un bénéfice ajouté par rapport au traitement mécanique conventionnel (Tableau XVI) (24).

Tableau XVI : Récapitulatif de différentes études chez l'humain :

| BP utilisé | Administration | Effets osseux | Effets cliniques / histologiques | Réf |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|--|------------|
| Neridronate | IM | Non testé | Pas de différence significative avec le groupe témoin (PDP, GAC) | 142 |
| Alendronate ou risedronate | Per os | Pas d'effet | ↓ PDP ↓ Saignement au sondage ↓ Perte d'attachement clinique | 228 |
| Etidronate | Per os | ↑ DOA | ↓ PDP ↓ Mobilité dentaire | 418 |
| Alendronate | Per os | ↑ DOA | Pas d'effet clinique | 107 |
| Etidronate | Per os | ↑ DOA | ↓ PDP ↓ Mobilité dentaire | 419 |
| Alendronate | Per os | ↓ ROA | Amélioration des signes cliniques | 357 |

Abréviations : DOA : densité osseuse alvéolaire ; GAC : gain d'attache clinique ; PDP : profondeur de poches ; ROA : résorption osseuse alvéolaire

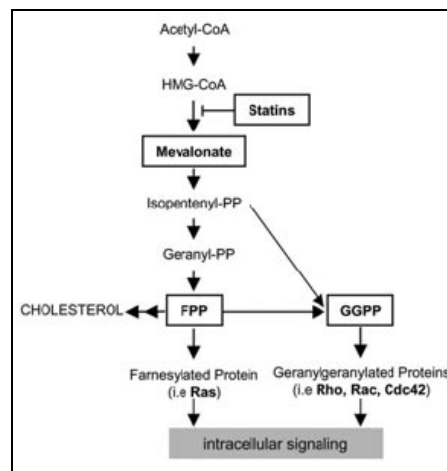
On observe presque toujours, une amélioration au niveau de la résorption alvéolaire. Cependant, les bénéfices cliniques ne sont pas toujours présents : certaines études montrent que les BPs aident à la cicatrisation parodontale (via une diminution de la profondeur de poches et de la mobilité dentaire) (228, 357, 418, 419) alors que d'autres ne notent aucune amélioration significative (107).

4.5. Les statines et les thérapeutiques anti-inflammatoires ciblées

4.5.1. Caractéristiques des statines

Les statines sont des inhibiteurs spécifiques et compétitifs de la 3-hydroxy-2-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoAR), enzyme faisant partie de la voie du mévalonate (*fig 17*). Ces médicaments sont habituellement utilisés dans de traitement de l'hypercholestérolémie et pour le traitement de l'hyperlipidémie et de l'artériosclérose.

Figure 19 : La voie du mévalonate, reproduit avec l'autorisation de SAKODA K, YAMAMOTO M, NEGISHI Y et coll. (371)



Les statines sont principalement utilisées pour leur effet inhibiteur sur le LDL cholestérol. Elles auraient également un effet anti-inflammatoire, bénéfique au traitement de l'athérosclérose (381). Les statines présentent également un intérêt pour la thérapie parodontale par leurs effets modulateurs de la formation osseuse, l'inflammation et l'angiogenèse (340). Bien qu'il soit bien identifié dans le cadre des pathologies cardio-vasculaires, le mécanisme d'action des statines sur le parodonte n'est pas encore bien compris (378).

4.5.1.1. Action anti-inflammatoire des statines

Les statines peuvent inhiber l'inflammation par différents mécanismes :

- 1) Inhibition de l'adhésion et l'extravasation des leucocytes sur les sites inflammatoires, via leur liaison à une molécule : la LFA-1 (469).
- 2) Restriction de l'action des lymphocytes T (LT). Pour cela, elles inhiberaient les MHC-II (molécules impliquées dans l'activation des LT et induites par l'IFN γ) (226).
- 3) Diminution de la production de nombreuses cytokines inflammatoires (IL-6 et IL-8) par les cellules épithéliales buccales (observé *in vitro*) (371).
- 4) Réduction, chez les patients hypercholestérolémiques, du taux de TNF- α et IL-6 (362).
- 5) Baisse la sécrétion des MMP-1, -2, -3 et -9 (250) et le taux de protéines C-réactives (355).

4.5.1.2. Action sur les tissus osseux

4.5.1.2.1. Inhibition de la résorption

L'inhibition de la HMG-CoAR par les statines, couplée à la perturbation de l'expression de cytokines, entrainerait la diminution de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes (178,415).

4.5.1.2.2. Stimulation de la formation

L'effet modulateur de la formation osseuse se ferait par l'induction de l'expression de la BMP-2, membre de la famille des TGF- β et un régulateur de la morphogenèse osseuse (287).

Les statines pourraient également entrainer la différenciation et la minéralisation de cellules ostéoblastiques (MC3T3) (255) et la stimulation de l'expression de facteurs anaboliques osseux tel que le VEGF (256).

4.5.1.3. Effets indésirables des statines

Les conséquences les plus à craindre, en cas de traitement au long cours, sont l'hépatotoxicité et les myopathies. Les dysfonctions hépatiques sont rares et généralement modérées, elles s'accompagnent d'une hausse des transaminases, réversible après baisse des doses (308, 406).

4.5.2. Etudes in vitro

Une étude de 2006 évalua l'effet anti-inflammatoire des simvastatines sur des cultures de cellules endothéliales humaines. Il fut observé une diminution de la synthèse des IL-6 et -8 (préalablement augmentée par de l'IL-1) et de l'activité des facteurs nucléaires kappa B et des promoteurs des activateurs de la protéine 1. Cette activité anti-inflammatoire des simvastatines serait liée à l'inhibition de la Rac1 GTPase (371).

L'effet de la Simvastatine sur la différenciation ostéoblastique fut expérimenté, plus tard, sur des cellules de calvaria de rats. Il fut observé qu'à partir de 17 jours, les cellules traitées par la simvastatine maintenaient une forte activité phosphatase alcaline (donc de minéralisation osseuse) par rapport au groupe placebo. La taille des nodules de formation osseuse était également significativement augmentée en présence de simvastatine (395).

4.5.3. Etudes *in vivo*, modèle animal

Tableau XVII : Etudes in vivo, modèle animal, sur les effets des statines sur le parodonte :

| Produit | Adm | Effets cliniques / histologiques | Effets osseux | Réf |
|---------|---------|---|--|-----|
| SMV | Per os | - ↓ expression IL-1β et PGE2 - couplé à cyclosporine : ↓ IL-1β uniquement - ↓ taux d'iNOS ARNm | - pas d'effet sur le turn-over osseux | 295 |
| SMV | Topique | - pas de cell inflammatoires autour de l'ON - présence d'ostéocytes dans les aires hypominéralisées d'ON | - ↓ ROA - ↑ QOA (sites horizontaux) - ON rugueux et jaune (hypominéralisé) | 395 |
| SMV | SP | - faible destruction parodontale chez le rat ovariectomisé | - ROA inférieure au groupe contrôle (NS) | 456 |

Abréviations : iNOS ARNm : ARNm du gène de l'iNOS ; NS : non significatif ; ON : os néoformé ; QOA : quantité d'os alvéolaire ; ROA : résorption osseuse alvéolaire ; SP : sub périoste

4.5.4. Etude *in vivo*, modèle humain

Tableau XVIII : Etudes in vivo, modèle humain, sur les effets des statines sur le parodonte :

| Produits | Administration | Effets parodontaux | Réf |
|--|--|---|-----|
| Etude mono centrique, randomisée contrôlée | Topique (gel de SMV) | - pas d'EI - pas d'incidence sur l'IP - ↓ IS / ↓ PDP - SMV présente jusqu'à 30j dans FG - ↓ ROA | 340 |
| Etude épidémiologique | Systémique (SMV, atorvastatine, etc.) | - effets bénéfiques (PDP) si présence de plaque et saignement | 378 |
| Etude épidémiologique (rétrospective) | Systémique (SMV, atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine) | - ↓ nombre de PPP - ↓ PDP | 240 |
| Etude épidémiologique | Systémique (≠ statines) | - pas d'↑ ou ↓ de perte de dents | 376 |
| Etude épidémiologique (de cohorte, rétrospective) | Systémique (≠ statines) | - ↑ ou ↓ de perte de dents NS - si utilisées durant les 3 1ères années après l'EP initial : ↓ perte de dents | 82 |

Abréviations : EI effet indésirable / EP examen parodontal / FG fluide gingival / IP indice de plaque / IS indice de saignement / NP non précisé / NS non significative / PDP profondeur de poches / SMV simvastatine

4.6. Régulation de la triade RANK / RANKL / OPG

4.6.1. Caractéristiques de l'axe RANK/RANKL/OPG

4.6.1.1. Généralités

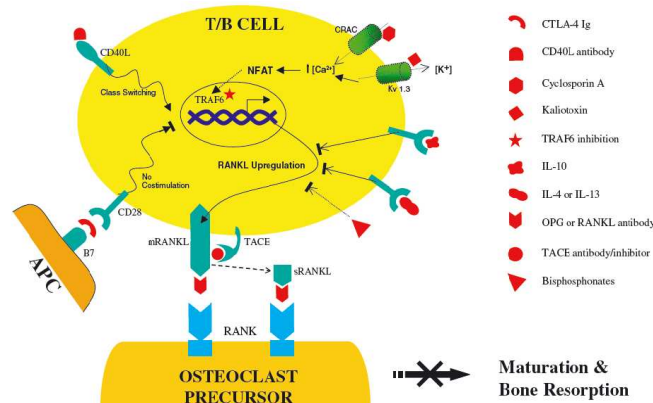
La genèse et le fonctionnement ostéoclastique sont activés par RANKL (récepteur activateur du facteur nucléaire κ B) et inhibés par l'OPG (ostéoprotégérine). Les cellules du ligament parodontal agissent sur la production de ces modulateurs et donc sur celle des ostéoclastes (481).

4.6.1.2. Synthèse endogène

RANKL et OPG appartiennent à la famille des TNF ligands/récepteurs (182). RANKL serait sécrété par différentes cellules : les ostéoblastes, les cellules stromales médullaires et les lymphocytes B et T (200, 201, 426). Les OPG seraient, quant à elles, synthétisées par les cellules mésenchymateuses dentaires (les fibroblastes gingivaux), les ostéoblastes et les cellules stromales médullaires (433).

Il existe deux formes de RANKL. La forme soluble (sRANKL) est la plus efficace dans la différenciation ostéoclastique et donc sur la résorption osseuse, car elle peut agir à distance (280). Celle liée à la membrane (mRANKL) ne peut agir que dans le voisinage de la cellule à laquelle elle est liée (155). mRANKL peut être transformé en sRANKL par clivage via l'enzyme de conversion du TNF- α (ECTA ou TACE), mais aussi par certaines MMP (-1, -3, -7, -14). L'idée d'un traitement parodontal serait d'inhiber le TACE ou ces MMP (36, 155).

Figure 20 : Schéma descriptif de la synthèse de RANKL par les lymphocytes T et B, reproduit avec l'autorisation de HAN X, KAWAI T et TAUBMAN MA. (155)



4.6.1.3. Mécanismes d'action

4.6.1.3.1. Mécanisme d'action de RANKL et de l'OPG

La liaison de RANKL à son récepteur RANK, exprimé par les ostéoclastes matures et leurs précurseurs, entraîne leur activation, leur différenciation et leur survie (433). La liaison d'OPG à RANKL empêche l'union de celui-ci à RANK et inhibe donc la genèse ostéoclastique (48).

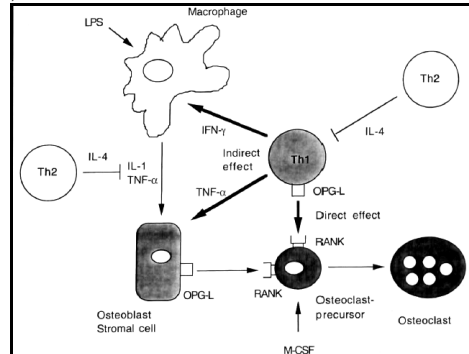
La liaison RANKL-RANK a lieu lors de la résorption osseuse physiologique, mais elle est accrue lors des parodontopathies. En effet, il a été démontré que, dans les cellules inflammatoires et dans l'épithélium des patients avec une parodontite avancée, on observe une quantité accrue d'ARNm de RANKL. On observe peu de cellules exprimant RANKL dans les tissus gingivaux sains (81, 200).

L'infiltrat inflammatoire, présent sur les sites de maladie parodontale par réponse antigénique spécifique aux parodontopathogènes, contient des LT et/ou B qui synthétisent RANKL, favorisant la production d'ostéoclaste et la destruction de l'os (201). Ce sont les LT CD4+ qui sont le plus impliqués dans la résorption médiée par RANKL (458). Cependant, il a été démontré, *in vitro*, que les LB intervenaient aussi dans la genèse ostéoclastique, en synthétisant RANKL, TNF α et IL-6 (70, 155).

Aussi, l'ablation de RANKL chez l'animal induit une ostéopétrose (321, 334), alors que la délétion génétique d'OPG entraîne une ostéoporose (52, 443).

Il faut, également, préciser qu'un mécanisme naturel d'autorégulation, via un feed-back négatif limitant la genèse d'ostéoclastes, a été découvert. En effet, outre son rôle de stimulation de l'ostéoclastogenèse, RANKL induirait, directement et indirectement (par augmentation de l'INF- β) la génération d'oxyde nitrique (NO) qui inhibe la formation d'ostéoclastes (486). Cette voie pourrait être une cible intéressante pour le traitement des parodontopathies.

Figure 21 : Influence des LT sur la résorption osseuse ostéoclastique, reproduit avec l'autorisation de TAUBMAN MA et KAWAIT. (425)



4.6.1.3.2. Mécanisme d'action des cellules synthétisant RANKL

4.6.1.3.2.1. Les lymphocytes T

4.6.1.3.2.1.1. *Activation de la réponse lymphocytaire*

L'activation complète des LT requiert deux signaux : un provenant de leurs récepteurs (par liaison au complexe majeur d'histocompatibilité : CMH) et un autre de molécules co-stimulatrices (155, 182).

Ces molécules sont nommées B7, elles font partie de la superfamille des immunoglobulines (B7-1 : exprimées par les LB activés, les LT activés et les macrophages / B7-2 : produits par les cellules dendritiques et les LB-mémoire) (122, 155).

Elles sont capables de se lier aux récepteurs CD28 (exprimés sur tous les LT-CD4+ et la moitié des LT-CD8+) et à l'antigène-4 (CTLA4) (sur les LT CD8+) (155, 397). Après la liaison du LT au CMH, la connexion entre B7 et CD28 induit un signal co-stimulateur pour les LT, qui régule leur prolifération et leur production d'IL-2, ainsi que l'expression de RANKL (155, 157, 397). Au contraire, une liaison des B7 au CTLA4 entraîne une inhibition du signal co-stimulateur, qui aboutit à la suppression de la réponse des LT (155, 397). Ces CTLA4 sont impliqués dans un mécanisme de sous-modulation d'une réponse immunitaire excessive.

4.6.1.3.2.1.2. Expression de RANKL dans les LT activés

Dans ces cellules, l'expression de RANKL semble être stimulée par le dexaméthasone, via une voie unique de transduction du signal (différente de celle des autres TNF) (465). L'identification des facteurs entrant en jeu dans l'expression de RANKL par les LT permettrait de trouver de nouvelles cibles aux traitements parodontaux.

La voie Ca²⁺/calcineurine : Il semblerait que la synthèse de RANKL soit partiellement calcium-dépendante. Par conséquent, l'inhibition du signal calcique dans les LT activés, à l'aide de cyclosporine A, induirait une diminution de l'expression de RANKL (155).

La voie du canal potassium (K⁺) : Deux canaux potassiques joueraient un rôle important dans l'activation des LT. L'un d'entre eux, le canal Kv1.3, serait impliqué dans l'expression de RANKL par les LT. La kaliotoxine (issue du venin de scorpion), la charybdotoxine, la margatoxine et le correolide, sont des bloqueurs de ce canal (155, 446, 447).

La voie TRAF6 (TNF-récepteur associé au facteur 6) : Bien que cela ne soit pas démontré de manière certaine, il semblerait que TRAF6 serait impliquée dans la voie de signalisation d'induction de RANKL par les cellules immunitaires (69). Cette voie peut être stoppée par interférence ARN (482).

Les voies des récepteurs toll-like 4 et 9 : Ces récepteurs, présents sur les LB, réagissent au LPS et à une séquence d'ADN bactériens. Ces voies induisent la prolifération des LB et leur sécrétion d'immunoglobulines (162, 174). Ces récepteurs existeraient aussi sur une sous-population de LT (129). Récemment, des études *in vitro* ont supposé que la co-activation des voies de signalisation des récepteurs toll-like 4 et 9 pourrait réguler la production de RANKL par les cellules immunitaires (30). Des études sont requises pour évaluer ces récepteurs en tant que possibles cibles pour des traitements inhibant la résorption osseuse parodontale (155).

4.6.1.3.2.1.3. Production de cytokines

Les LT sont à l'origine de la sécrétion de cytokines (IL-6, INF- γ et IL-17) impliquées dans des mécanismes de résorption osseuse RANKL-dépendants (26, 155, 233).

L'injection locale d'inhibiteurs de ces cytokines proinflammatoires (visant également celles non synthétisées par les LT : IL-1 α , TNF- α et IL-7) pourrait entrer dans le traitement des parodontopathies (155, 315, 438).

4.6.1.3.2.1.4. Une autre classe de LT : les LT régulateurs

Les LT régulateurs sont à différencier des LT-helper. Ils sécrètent des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF- β). Leur unique fonction serait d'inhiber la réponse immunitaire des LT-helper (369) comme, par exemple, de supprimer leur sécrétion de RANKL (*in vitro*) (108). Les LT-régulateurs seraient en moins nombreux dans les tissus parodontaux pathologiques que dans les tissus sains (108). L'IL-10 aurait un rôle dans l'inhibition d'une expression excessive de RANKL par les LT-helper (108), ce qui ferait de cette molécule un éventuel outil thérapeutique des maladies parodontales. Il existe aussi d'autres cytokines immunosuppressive, non produites par les LT, qui pourraient inhiber la résorption osseuse parodontale : les IL-4 (162) et -13 (174).

4.6.1.3.2.2. Les lymphocytes B

Les LB, tout comme les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et les fibroblastes, expriment le récepteur CD40, membre de la famille des TNF-récepteurs (451). Son ligand, le CD40L, est exprimé, presque exclusivement, par les LT-CD4+ activés. La liaison de ces molécules initie des réponses immunitaires humorales et cellulaires (146). Diverses études, *in vitro* et sur modèle animal, semblent démontrer le rôle de la liaison CD40 / CD40L dans la hausse de l'expression de RANKL par les LB exprimant CD40 (105, 155).

4.6.1.4. Application potentielle en parodontologie

Chez un patient atteint de parodontite, la quantité d'OPG dans le fluide gingival est inférieure à celle chez le patient sain, alors que celle de sRANKL y est supérieure. Le ratio RANKL/OPG qui est significativement plus élevé chez les patients malades, peut servir d'outil diagnostique (45). L'idée de traitements agissant sur cet axe serait donc (155):

- 1) inhiber la production de RANKL par les cellules immunitaires activées (CIA) :
 - 1- en interférant avec les molécules co-stimulatrices des CIA
 - 2- en contrôlant la voie de signalisation régulant l'expression de RANKL dans les CIA
 - 3- en manipulant les cytokines régulant la production de RANKL par les lymphocytes
- 2) supprimer le processus, médié par RANKL, de différenciation des précurseurs des OC :
 - 1- en bloquant l'interaction RANKL-RANK : par l'OPG ou le Denosumab®
 - 2- en inhibant la conversion de mRANKL en sRANKL : par des inhibiteurs du TACE ou des MMP-1, -3, -7 ou -14.
 - 3- en inhibant la synthèse de RANKL par les OB et les LT : par les biphosphonates.

4.6.2. Etudes in vitro

4.6.2.1. Inhibition de la production de RANKL par les cellules immunitaire

4.6.2.1.1. Interférence avec les molécules co-stimulatrices des CIA

L'inhibition de l'activation des LT et, par conséquent, de la production de RANKL, fut testée sur des clones de LT-Th1 provenant de gencives et de rates de rats. Il fut constaté, qu'en présence de CTLA4Ig (protéines issues de la fusion entre le récepteur CTLA4 et le fragment Fc d'IgG humains), la réponse des LT aux Ag et LPS bactériens, était diminuée (199).

4.6.2.1.2. Contrôle des voies de signalisation régulant RANKL

La voie Ca²⁺/calcineurine : Des études ont montré que l'immunosuppresseur, cyclosporine A, inhibait la synthèse de RANKL par les LT (466).

La voie TRAF6 : La réduction de l'expression de l'ARN et des protéines de TNF-récepteur, par des macrophages murins, fut réalisée par interférence ARN (introduction d'un ARN interférent de TNF-R). Ces cellules exprimaient alors moins de RANKL (155).

4.6.2.2. Suppression de la différenciation des précurseurs des OC

Le fait que des inhibiteurs du TACE puissent inhiber le relargage de RANKL par les LB et LT, fut testé. Après traitement par les anticorps anti-TACE, il fut observé une diminution importante du taux de sRANKL provenant des LT et des LB (155).

4.6.3. Etudes in vivo, modèle animal

Tableau XIX(1) : Etudes, sur modèle animal, sur l'inhibition de l'axe RANK/RANKL/OPG en parodontologie :

| Produit | Adm | Effets cliniques / histo | Effets osseux | Réf |
|--|----------------|--|---|-----|
| 1) Inhibition de la production de RANKL par les cellules immunitaire | | | | |
| <i>1- Interférence avec les molécules co-stimulatrices des CIA synthétisant RANKL</i> | | | | |
| CTLA4Ig | Locale ou Σ | - ↓ du nombre de LT-Th1 dans la gencive | - ↓ ROA | 199 |
| Anticorps monoclonal anti-CD40L | Σ | | - ↓ ROA | 155 |
| <i>2- Contrôle de la voie de signalisation régulant l'expression de RANKL dans les CIA</i> | | | | |
| Cyclosporine A (bloque la voie CA ²⁺ /calcineurine) | SC | | - ↓ ROA (si parodontite) - ROA légère (si ≠ parodontite) | 294 |
| Kaliotoxine (bloque le canal K ⁺ : Kv1.3) | SC | - ↓ activation des LT - ↓ ratio RANKL/OPG | - ↓ ROA | 446 |

Tableau XIX(2) : Etudes, sur modèle animal, sur l'inhibition de l'axe RANK/RANKL/OPG en parodontologie :

| 3- Manipulation des cytokines régulant la production de RANKL par les lymphocytes | | | | |
|--|--------|---|--|-----|
| Adénovirus produisant de l'IL-4 de rat | SC | - ↓ cytokines proinflammatoires | - ↓ RO (contexte d'arthrite) | 476 |
| 2) Suppression de la différenciation des précurseurs des OC | | | | |
| 1- Blocage de l'interaction RANK-RANKL | | | | |
| Transfert de gène OPG | locale | - ↑ expression d'OPG - ↓ genèse d'OC | - ↓ ROA | 67 |
| Protéines de fusion OPG-Fc, humaines | SC | - ↓ nbre d'OC sur les CA - ↓ TRAP-5b | - ↓ ROA | 189 |
| Protéines de fusion OPG-Fc | IP | - ↓ nombre de LT-CD4+ exprimant RANKL | - ↓ ROA | 257 |
| Protéines de fusion OPG-Fc | IP | | - ↑ propriétés méca - ↑ minéralisation - ↑ masse matrice - ↓ RO et FO | 33 |
| Protéines de fusion OPG-Fc | locale | | - ↓ ROA | 154 |
| 2- Inhibition de la conversion de mRANKL en sRANKL | | | | |
| Induction d'une déficience en MMP-7 | | - ↓ nombre d'OC - ↓ +++ de sRANKL | - ↓ RO - maintien de la DO | 252 |
| Galardin® (inhibe TACE) | Locale | | - ↓ ROA | 155 |
| <i>Abréviations : CA crêtes alvéolaires / DO densité osseuse / FO formation osseuse / Ig immunoglobuline / IP intra-péritonéale / OC ostéoclastes / OPG-Fc protéine composée d'OPG + fragment Fc de l'Ig-G / ROA résorption osseuse alvéolaire / Σ systémique / SC sous-cutané / TRAP phosphatase acide tartrate résistante (indicateur d'activité des OC)</i> | | | | |

4.6.4. Etudes in vivo, modèle humain

4.6.4.1. Inhibition de la production de RANKL par les cellules immunitaire

4.6.4.1.1. Interférence avec les molécules co-stimulatrices des CIA

L'application à l'homme de traitements systémiques inhibant les molécules co-stimulatrices de l'activation des lymphocytes semble trop risquée. En effet, leur blocage interromprait la réponse immunitaire générale aux pathogènes exogènes, les effets indésirables seraient alors trop importants par rapport aux bénéfices éventuels sur le parodonte (155). Cette hypothèse est appuyée par deux études effectuées sur des patients atteints de lupus érythémateux systémique, auxquels on a administré des anticorps monoclonaux anti-CD40L, par voie systémique. La première étude fut stoppée pour cause de complications vasculaires (46) et l'autre ne montra aucun effet bénéfique (195). Il reste cependant à déterminer l'efficacité de traitements locaux à base d'anti-CD40L ou de CTLA4Ig.

4.6.4.1.2. Contrôle de la voie régulant RANKL dans les CIA

4.6.4.1.2.1. La voie Ca^{2+} /calcineurine : par la cyclosporine

L'administration systémique de cyclosporine, pour traiter la parodontite, n'est pas utilisable chez l'homme du fait de ses effets indésirables, tels que le dysfonctionnement rénal (460) ou l'hypertension (484). Cependant, il reste à explorer le bénéfice éventuel d'une administration (locale) de cyclosporine combinée à du TGF- β (138) ou du citrate (442), qui bloquent les effets délétères de la cyclosporine et qui augmenteraient le pourcentage de surface minéralisée et le taux de formation osseuse (155).

4.6.4.1.2.2. La voie du canal potassique, $Kv1.3$: par des bloqueurs

Les canaux $Kv1.3$ étant exprimés par un plus petit groupe de cellules que les canaux calciques, l'utilisation de bloqueurs de ces canaux potassique pourrait inhiber la résorption osseuse avec un minimum d'effets secondaires (447). Cependant, il faut savoir que ces bloqueurs canaux présentent de nombreux effets indésirables (hypersialorrhée, perte d'appétit, douleurs intestinales réversibles et atrophie thymique) jusqu'à présents identifiés sur modèle animal (155).

Avant de transposer ce type de traitements à l'homme, il faudra d'abord évaluer leur pharmacocinétique, leur dosage, leur toxicité sur des modèles animal appropriés (155).

4.6.4.1.2.3. La voie TRAF6 : par des ARN interférents

L'application *in vivo* de ces thérapeutiques est, pour le moment, freinée par des contraintes techniques. Le fait de délivrer un petit ARN interférent intact dans l'organisme n'est pas encore au point. Il faudra donc attendre d'avoir surmonté ces obstacles pour pouvoir appliquer ces traitements à l'humain, dans le cadre de parodontopathies, mais aussi de cancers (7).

4.6.4.1.2.4. La voie des toll-like récepteurs 4 et 9

L'application, à l'humain, d'un traitement par des inhibiteurs des récepteurs toll-like 4 ou 9 nécessite, préalablement, plus amples investigations *in vitro* et sur modèle animal. Il s'agit cependant d'une piste prometteuse.

4.6.4.1.3. Manipulation des cytokines régulant la production de RANKL

L'utilisation de cytokines immunosuppressives, dans le cadre du traitement des maladies parodontales chez l'homme, n'a pas encore été étudiée.

En revanche, la thérapie génique, consistant en l'injection locale d'adénovirus sur-exprimant l'IL-13, fut testée chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. On observa une diminution du taux de cytokines inflammatoires et de la destruction articulaire (288).

4.6.4.2. Suppression de la différenciation des précurseurs des OC

4.6.4.2.1. Blocage de l'interaction RANK-RANKL

4.6.4.2.1.1. La protéine de fusion OPG-Fc

De nombreux essais sur l'administration d'OPG-Fc, en tant qu'inhibiteur de la différenciation ostéoclastique, ont été effectués, *in vitro* et sur modèle animal. Cependant, la transposition à l'humain paraît risquée en raison d'un risque d'interaction avec les OPG endogènes, qui neutraliserait leur activité. En effet, des essais cliniques d'injection de protéines de fusion OPG-Fc, à des patients souffrant de myélomes, ont dû être stoppés en raison d'un développement d'anticorps contre l'OPG endogène des patients (204). A cela s'ajoute la présomption d'un lien entre le taux d'OPG et l'élévation des scores de calcification des artères coronaires (13).

4.6.4.2.1.2. L'anticorps anti-RANKL humain : le Denosumab®

Le Denosumab est un anticorps monoclonal humain pouvant se lier à RANKL et, de ce fait, inhiber l'interaction RANK-RANKL. Etant donné que de nombreuses études (*in vitro*, *in vivo* sur modèles animal et humain) ont prouvé leur innocuité et leur efficacité en tant qu'agent inhibiteur de la résorption osseuse, dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (314, 462), l'arthrite rhumatoïde et les cancers métastatiques, la FDA a autorisé leur commercialisation en 2009 aux USA. Cette autorisation fut rapidement donnée par d'autres pays (dont ceux de l'Union Européenne) (314).

Des études ont prouvé que ce traitement est aussi sûr que celui par biphosphonates, mais il aurait une efficacité meilleure, de plus longue durée et serait mieux toléré par les patients. L'extension de l'application du Denosumab à d'autres indications, telle que la parodontite, paraît prometteuse (314).

4.6.4.2.2. Inhibition de la conversion de mRANKL en sRANKL

Le blocage immunologique de la TACE par un anticorps ou un inhibiteur pourrait réduire la résorption osseuse induite par la parodontite. Cette voie mériterait d'être approfondie avant l'usage humain.

On peut noter que la TACE peut également cliver le TNF- α , cela sera traité ultérieurement.

4.6.4.2.3. Les biphosphonates

Les mécanismes d'action des biphosphonates sur la résorption osseuse et leurs effets indésirables ont été décrits précédemment (*voir la partie 4.4*). Il faut noter que les biphosphonates n'agissent pas que sur les ostéoclastes, mais aussi sur les ostéoblastes en diminuant leur expression de RANKL (380). Des études récentes ont également prouvé que les biphosphonates diminueraient l'expression de RANKL, non seulement par les ostéoblastes, mais aussi par les LT. Cela suggère un éventuel potentiel thérapeutique des biphosphonates sur la résorption osseuse lymphocytaire (213).

4.7. Régulation de l'apoptose

4.7.1. L'apoptose lors de parodontite

4.7.1.1. Généralités

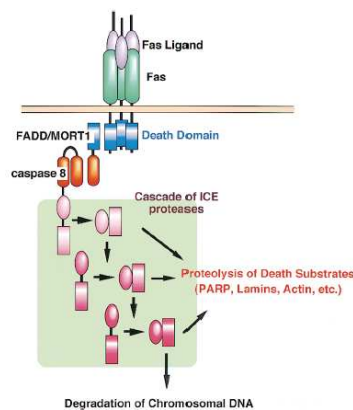
Les produits bactériens ont la capacité d'induire aussi bien l'apoptose que d'augmenter la durée de vie des cellules inflammatoires (8, 251). Il a été démontré qu'une diminution de l'apoptose des cellules inflammatoires, c'est-à-dire la persistance de lymphocytes B et T dans le parodonte, pourrait jouer un rôle dans les parodontites chronique (479). En revanche, une augmentation de l'apoptose des fibroblastes résulte en une destruction accrue des tissus parodontaux (251).

L'apoptose peut être induite par différents ligands se liant à des récepteurs situés sur les surfaces cellulaires : Fas ligand/Fas, TNF/TNF récepteur, RANKL/RANK et TRAIL/TRAIL-R (251).

4.7.1.2. L'apoptose induite par Fas ligand/Fas

FasL appartient à la famille des TNF et son récepteur, Fas, à celle des TNF-récepteurs (TNFR). De manière simplifiée, la liaison de ce ligand à son récepteur induit le recrutement de la caspase 8 qui, elle-même, active une cascade de protéases, ce qui entraîne la dégradation de l'ADN et la mort de la cellule exprimant le Fas sur sa membrane (292).

Figure 22 : Schéma de l'apoptose induite par la voie Fas/FasL, reproduit avec l'autorisation de NAGATA S. (292)



Dans les cas de parodontopathies, il semblerait que les lymphocytes présents dans les sites atteints produiraient des Fas en quantité suffisante, alors que leur synthèse de FasL serait faible. Cela expliquerait la persistance de ces cellules inflammatoires causant la dégradation de parodonte (377).

Il fut donc supposé que l'induction de l'apoptose des lymphocytes, par un apport de ligands pour leurs récepteurs Fas, serait un traitement envisageable des parodontopathies. Cette hypothèse fut testée in vitro par addition d'anticorps anti-Fas à des lymphocytes provenant de lésions parodontales et exprimant Fas. Il fut conclut que l'adjonction de Fas ligand exogène induirait la mort par apoptose des lymphocytes présents dans le parodonte lésé (377).

4.7.1.3. L'apoptose induite par TNF/TNF récepteur

Ce sujet sera traité dans la partie 4.10.

4.7.1.4. L'apoptose induite par RANKL/RANK

Ce sujet a été traité dans la partie 4.6.

4.7.1.5. L'apoptose induite par TRAIL/TRAIL-R

4.7.1.5.1. Caractéristiques

Le ligand induisant l'apoptose liée à TNF (TRAIL) est une protéine de la superfamille des TNF (202). Il existe cinq récepteurs pour les TRAIL. Leur liaison à deux d'entre eux, TRAIL-R1 et TRAIL-R2 induit la mort de la cellule. Les trois autres récepteurs (TRAIL-R3 (aussi appelé DcR1), -R4 (DcR2) et R5 (OPG)) sont des récepteurs dits « leurres » (316, 398).

Le ratio récepteurs induisant la mort cellulaire / récepteurs leurres influencerait le taux d'apoptose (398). Une diminution des TRAIL-R1 et -R2 ou une augmentation des TRAIL-R3, -R4 et -R5 serait responsable d'un taux anormalement élevé de cellules inflammatoires lors de parodontites (251).

Dans les tissus sains, les cellules endothéliales et les fibroblastes expriment les TRAIL en faible quantité. Au contraire, chez les patients souffrant de parodontite, le niveau des TRAIL est très élevé et ceux-ci sont sécrétés par les leucocytes (251). Pour ce qui est de leurs récepteurs, il ne semble y avoir une variation statistiquement significative que pour les TRAIL-R4. Dans les tissus pathologiques, les TRAIL-R1 et -R2 sont exprimés par un petit groupe de cellules de l'infiltrat inflammatoire, alors que TRAIL-R3 et -R4 le sont fortement par de nombreuses cellules de l'infiltrat inflammatoire. Les tissus sains ne semblent pas exprimer les TRAIL-R1 et -R2 (251).

Le rôle de l'OPG dans l'inhibition de l'ostéoclastogénèse est, à ce jour, amplement démontré. Récemment, son implication dans la protection de l'endothélium contre l'apoptose, a été étudiée. Une étude *in vitro* démontra qu'un prétraitement, à l'OPG, de cellules endothéliales humaines, les protégeait de l'apoptose induite par des gingipains de *P.gingivalis* (214).

4.7.1.5.2. Mécanisme d'action de la voie médiée par TRAIL

De manière simplifiée, la liaison de TRAIL à TRAIL-R1 ou TRAIL-R2 forme un complexe qui transmet un signal d'apoptose, via le FADD (Fas-associated death domain), ce qui entraîne l'activation de la caspase-8 (ou d'un autre initiateur de caspases) qui, à son tour, active d'autres caspases (-3, -9, -6 ou -7) (5).

Les cellules subissant l'apoptose, dans les tissus pathologiques, paraissent être les fibroblastes situés autour de l'infiltrat inflammatoire (251).

Des traitements pour la modulation de l'apoptose peuvent donc agir à différents niveaux de cette voie de signalisation : au commencement, en empêchant la liaison de TRAIL à son récepteur ou en fin de chaîne, en inhibant les caspases (251).

Il existe deux inhibiteurs de l'apoptose agissant sur la caspase-3 : la survivine et la xIAP (200). Une étude démontra que ces inhibiteurs étaient, étonnamment, exprimés plus fortement dans les tissus atteints de parodontite que dans les tissus sains (251).

Pour ce qui est du rôle protecteur de l'OPG, son mécanisme d'action n'est, pas encore, clairement identifié et plusieurs ont été proposés. Premièrement, l'OPG, en tant que récepteur leurre, bloquerait l'action de TRAIL et donc l'apoptose (346). Deuxièmement, elle pourrait agir via une voie indépendante de TRAIL, médiée par l'intégrine (260).

4.7.2. Application en parodontologie

Bien que peu développée pour l'instant, la voie de la régulation de l'apoptose des cellules présentes sur les sites atteints de parodontite, semble être une piste intéressante à exploiter.

4.8. Vaccination contre les bactéries parodontopathogènes

4.8.1. Caractéristiques

Les vaccins sont, habituellement, développés pour lutter contre les maladies infectieuses sévères et dont les traitements ne sont pas satisfaisants, comme par exemple l'hépatite B, la poliomyélite, la variole ou la rougeole. Ce n'est pas le cas des parodontites qui peuvent être traitées, ou du moins stabilisées. Cependant, leur corrélation démontrée avec d'autres pathologies systémiques, est une raison suffisante pour le développement de vaccins contre les parodontopathies (333).

4.8.1.1. Différents types de pathogènes parodontaux

La plupart des parodontopathogènes sont extracellulaires, comme *P. gingivalis*. Ce pathogène est un éventuel candidat au vaccin du fait de ses antigènes puissants, sa capsule de LPS, ses lipides et des protéines de sa membrane (333). Ces pathogènes expriment généralement, des antigènes carbohydrates, tels que les LPS et la phosphoryl choline, auxquels réagissent les LB (39). (voir la partie 2.3.2.)

4.8.1.2. La réaction immunitaire aux parodontopathogènes

4.8.1.2.1. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont responsables de la réponse immunitaire innée adaptative humorale (333). Les anticorps sont produits par les cellules plasmatiques dérivées des lymphocytes B (LB). Il existe deux types de LB : B-1 et B-2 (291).

4.8.1.2.1.1. Les lymphocytes B-1

Les LB-1 sont activés dans les tissus atteints de parodontite (15, 37). Le nombre d'anticorps (Ac) contre les bactéries commensales, notamment contre la phosphoryl choline, est alors augmenté (15). Les Ac anti-phosphoryl choline ciblent la plupart des bactéries de la plaque dentaire, mais ne sont pas assez compétents pour les éliminer. Les Ac produits par les LB-1 possèdent un rôle important dans la réponse immunitaire aux bactéries commensales, mais ne sont pas efficaces pour l'élimination des pathogènes (291). Les LB-1 sont potentiellement auto-réactifs, ce qui signifie qu'ils peuvent sécréter des auto-anticorps. C'est pourquoi, lors du développement de vaccins, la maturation des LB-1 devra être monitorée et prudemment évitée afin de prévenir des réactions auto-immunes (291).

4.8.1.2.1.2. Les lymphocytes B-2

Les LB-2 se trouvent dans les tissus lymphoïdes et produisent des Ac de haute affinité contre les bactéries pathogènes. La vaccination stimulerait les LB-2, dans les ganglions lymphatiques, à produire des anticorps très réactifs, tels que l'IgG (291).

4.8.1.2.2. Le système immunitaire de la muqueuse

Les anticorps IgA inhibent l'adhérence bactérienne à l'hôte et les IgA spécifiques possèdent un rôle protecteur vis-à-vis des infections muqueuses. Les IgA sont produites par les LB. Les LB-1 produisent des IgA maintenant la flore normale, c'est le cas dans les intestins. Les LB-2, quant à eux, synthétisent des IgA de haute affinité qui induisent l'exclusion des pathogènes.

Au regard de ces informations, il fut suggéré que la sécrétion d'IgA, en réponse aux fimbriae de *P. gingivalis*, pourrait prévenir leur adhérence et leur colonisation. L'idée serait donc de créer des vaccins induisant la sécrétion d'IgA par l'hôte (291).

4.8.1.3. Les vaccins contre les parodontopathogènes

4.8.1.3.1. L'immunisation active

L'immunisation active artificielle consiste en l'injection du microbe, ou d'une partie de celui-ci, afin que l'organisme produise des anticorps et autres moyens de défense, pour mieux répondre à une prochaine attaque microbienne.

4.8.1.3.1.1. La composition

Afin de produire des vaccins immunisant contre les bactéries parodontopathogènes, différents types d'antigènes ont été testés : des bactéries entières (333), des composants externes (comme les fimbriae de *P. gingivalis* (407)), des enzymes bactériennes ou des peptides synthétiques.

Récemment, une importante découverte, en matière de vaccin, fut le développement de gènes codant pour les antigènes bactériens, pouvant être insérés dans d'autres cellules bactériennes (333). L'inoculation de vaccins utilisant des vecteurs bactériens exprimant des protéines ou des plasmides d'ADN, aurait le potentiel d'induire les réponses des LB et des LT (333).

L'utilisation de vaccin contenant des fimbriae de *P.g.* a pour but d'augmenter la sécrétion d'anticorps tels que l'IgA.

L'arginine-spécifique cystéine protéinase, produite par *Porphyromonas gingivalis*, est reconnue comme étant un puissant facteur de virulence des maladies parodontales. Elle peut être utilisée, tout comme la lysine-spécifique gingipain, comme enzyme entrant dans la composition du vaccin (291).

Il faut également prendre en compte le type d'adjuvant utilisé dans le vaccin. Il existe des adjuvants immunologiques (LPS, zymosan, etc.), les adjuvants de Freund et autres adjuvants composites, etc. (333). Il a été démontrés que certains auraient une action sur la délivrance d'antigènes, sur l'induction des cytokines immuno-modulatrices ou sur les cellules présentant l'antigène (457). Ceci explique les certaines différences entre plusieurs essais cliniques.

4.8.1.3.1.2. La forme, la voie d'administration

Les premiers essais cliniques sur la vaccination en parodontologie, administraient les vaccins par injection intra-musculaire ou locale. Spécialement dans la recherche sur les virus, le développement de l'administration *per os*, de fruits ou végétaux contenant les antigènes, est en progression (168).

Des études ont prouvé que l'administration, *per os*, chez la souris, de fimbriae de *P.g.* avec des toxines de choléra, entraînait la production d'IgA de haute affinité dans la salive et d'IgG dans le sérum (290). Cependant, il n'est pas forcément nécessaire d'administrer des fibrilles de *P.g.* pour immuniser l'organisme contre cette bactérie. Il a été découvert que des domaines biologiquement actifs des fimbriae de *P.g.* pouvaient être exprimés par une bactérie commensale humaine, le *Streptococcus gordonii* (396). Des vaccins locaux, appliqués sur la muqueuse, utilisant des bactéries commensales, pourraient être une solution moins douloureuse par rapport aux vaccins traditionnels (291).

Un autre moyen de vaccination, moins désagréable, a également été envisagé : les plantes comestibles. Des fragments d'ADN codant pour les fimbriae de *P.g.* et pour la toxine B du choléra ont été clonés dans des cellules de pomme de terre, permettant ainsi d'ingérer le vaccin au lieu de l'injecter (400).

La vaccination contre les bactéries parodontopathogènes ne supprimerait pas seulement les bactéries ciblées, elle permettrait également de neutraliser les antigènes bactériens, afin d'améliorer la réaction inflammatoire nocive de l'hôte (291).

4.8.1.3.2. L'immunisation passive

L'immunisation passive consiste en l'administration d'un anticorps spécifique pour un antigène particulier. Une réponse immunitaire passive peut être obtenue par transfert d'Ac via du sérum, les lymphocytes provenant d'individus immunisés ou des Ac monoclonaux (333). Pour cela, il fut nécessaire de produire des anticorps monoclonaux humain *in vitro*. En effet, l'utilisation d'Ac monoclonaux d'origine animale entraînait la formation d'Ac anti-animal, ce qui diminuait leur efficacité et produisait des effets indésirables.

4.8.2. Etudes *in vitro*

Nous n'allons aborder que les études *in vitro* concernant l'immunisation passive.

Une étude démontra l'action bactéricide de l'anticorps monoclonal Ig1 (Pg-ompA2) sur *P.gingivalis* (198). Par conséquent, Pg-ompA2 pourrait contribuer au développement d'une immunothérapie locale qui serait appliquée sur la gencive de patients souffrant de parodontite (associée à *P.g.*) (432).

Plus tard fut créé un anticorps monoclonal humain (le HuMab-HMGD1), capable de reconnaître deux protéines majeures exprimées par *P.g.*. Cet Ac serait capable d'inhiber, de manière dose-dépendante, l'hémagglutination des vésicules de *P.g.* (194).

4.8.3. Etudes *in vivo*, modèle animal

Tableau XX : Vaccination contre les bactéries parodontopathogènes, études in vivo, modèle animal :

| Composition vaccin | Effets cliniques / histologiques | Effets osseux | Réf |
|--|---|--|-----|
| <i>IMMUNISATION ACTIVE</i> | | | |
| <i>F.n.</i> et <i>P.g.</i> viables | - ↑ Ig G1 et Ig G2 | | 130 |
| Cellules entières de <i>P.g.</i> | - ↓ PgE2 dans le fluide crévicaire | - ↓ ROA | 356 |
| Cellules entières de <i>P.g.</i> | - ↑ Ig G - ↓ nombre de <i>P.g.</i> | - ↓ ROA | 334 |
| Arg-spécifique et Lys-spécifique gingipains | - ↓ <i>P.g.</i> : non détectable dans la plaque - ↑ Ig G2a | - ↓ ROA | 348 |
| Cystéine protéases purifiées | - ↑ IgG - ↓ bactéries gram - | | 284 |
| Fimbriaes de <i>P.g.</i> purifiées | - ↑ Ac opsoniques, favorisant la phagocytose de <i>P.g.</i> par les neutrophiles - efficacité seulement sur les <i>P.g.</i> ayant le même type de fimbriae que le vaccin | | 112 |
| Fimbriaes de <i>P.g.</i> purifiées | - ↓ activité enzymatique (collagénase, cathépsine, gélatinase) - ↓ destruction de collagène - ↑ Ac | - ↓ ROA | 110 |
| Séquence protéique clonée dans <i>E. coli</i> +/- adjuvant de Freund | - ↑ IgG | - ↓ ROA (uniquement si aucun adjuvant) | 90 |
| Leucotoxine de <i>A.a.</i> (via un vecteur ADN) | - Immunisation 1 ^{ère} : réponse Ig1 et 3 - Réponse secondaire : Ig G2 | | 106 |
| <i>IMMUNISATION PASSIVE</i> | | | |
| Ac monoclonaux anti- <i>P.g.</i> | - ↑ IgA anti- <i>P.g.</i> salivaire - ↑ IgA et IgG anti- <i>P.g.</i> dans le sérum | | 452 |
| Ac monoclonaux anti- <i>A.a.</i> | - ↑ IgG (proportionnel à la DA) et IgM anti- <i>A.a.</i> dans le sérum - ↑ phagocytose des <i>A.a.</i> | - ↓ taille des lésions (proportionnel à la DA) | 164 |
| Ac monoclonaux humains, contre <i>P.g.</i> | - ↓ activité de coagrégation de <i>P.g.</i> | | 1 |
| <i>Abbreviations : Ac : anticorps / DA : dose administrée / F.n. : Fusobacterium nucleatum / P.g. : Porphyromonas gingivalis / PG : Prostaglandine / ROA : résorption osseuse alvéolaire</i> | | | |

4.8.4. Etudes *in vivo*, modèle humain

Il est nécessaire de considérer différentes données pouvant influencer sur le développement de vaccins contre les parodontites.

Tout d'abord, il faut savoir qu'aucun vaccin n'est parfaitement sans danger. Une évaluation du rapport bénéfice-risque est à faire au préalable et un suivi des éventuels effets indésirables des vaccins est à effectuer.

Ensuite, du fait que le développement de vaccins est onéreux et complexe, le soutien d'agences de financement et des intérêts commerciaux sont nécessaires.

Enfin, il faut apprécier le type de population ciblée, la réglementation, les modalités de sous-traitance (des recherches, des essais, de la fabrication et de la vente), la compétition, le financement des projets de création de vaccins. Autant de facteurs qui expliquent pourquoi la recherche sur les vaccins parodontaux évolue si lentement (333).

4.8.4.1. Immunisation active

Bien que de nombreuses études, sur modèle animal, suggèrent que l'immunisation active contre les bactéries parodontopathogènes est possible, une application sécurisée à des essais humains reste encore à déterminer (291).

4.8.4.2. L'immunisation passive

L'immunisation passive semble être une solution applicable à l'homme.

Une étude de 1996 étudia l'effet de l'application topique, sur la gencive de patients atteints de parodontite, d'anticorps monoclonaux anti-*P.g.*. Une diminution de la recolonisation par *P.g.* fut observée pendant neuf mois, avec un retour au niveau initial par la suite. Il ne fut observé aucune modification du nombre de spirochètes, ce qui indique que la vaccination a ciblée spécifiquement les *P. gingivalis*, ou de différence dans les indices cliniques parodontaux (44).

D'autres études restent à mener pour évaluer l'efficacité et la sûreté de ces vaccins.

4.9. Action sur les IgG2 : vaccination contre les parodontites à progression rapides

4.9.1. Caractéristiques des immunoglobulines G2 en parodontologie

L'immunoglobuline G2 (IgG2) est, souvent, l'IgG la plus produite en réponse aux lipopolysaccharides (LPS) bactériens (249, 318, 470), notamment à ceux des *A. actinomycetemcomitans* de sérotype b (475) ou de *P. gingivalis* (57).

Les *A.a.* sérotype b sont des bactéries pathogènes retrouvées en quantité significative lors de parodontites juvéniles localisées (PJJ), elles sont associées à *P.g.* dans les parodontites agressives localisées (PAL) (422). Chez les patients atteints de ces pathologies, le taux d'IgG2 sérique est élevé (249).

En ce qui concerne les mécanismes de régulation du taux d'IgG2, ceux-ci sont encore mal connus. Selon une étude, réalisée *in vitro*, la production de prostaglandine E2 (PGE2) induirait l'augmentation de la synthèse d'interféron- γ (IFN- γ), qui stimulerait celle des IgG2 (422). Cependant, ce mécanisme nécessite des concentrations adéquates de PGE2 et d'IFN- γ , qui peuvent avoir des réactions antagonistes, l'un étant un médiateur des lymphocytes Th-2 et l'autre des Th-1 (422).

Il semblerait également qu'un taux élevé d'IgG2 spécifiques des *A.a.* sérotype b et des *P.g.* limiterait l'extension et la sévérité de la PAL (422).

4.9.2. Application thérapeutique

Au regard de ces données recueillies sur l'IgG2, l'idée d'un vaccin stimulant l'expression d'IgG2 (directement ou indirectement en agissant sur les PGE2 ou les IFN- γ) dirigées contre les parodontopathogènes responsables des parodontites à progression rapide, pourrait être une aide au traitement de ces pathologies (422).

Cependant, du fait de la complexité à trouver la quantité de PGE2 et d'IFN- γ nécessaire à une production optimale d'IgG2 et de la compréhension encore insuffisante de son mécanisme de régulation, l'utilisation de thérapeutiques agissant sur cette voie n'est pas envisageable dans un futur proche.

4.10. Inhibition de TNF α : rétablit la balance apposition / résorption

4.10.1. Caractéristiques du TNF α en parodontologie

Le TNF- α est une molécule multifonctionnelle impliquée dans les réponses immunitaires innée et acquise (voir la partie 2.3.3.3.1.). Elle agit via deux récepteurs : p55 et p75 TNF récepteurs (TNFR) qui, respectivement stimulent et inhibent l'inflammation et donc la destruction parodontale (47,311).

4.10.2. Traitements inhibant TNF α

Les traitements de modulation de la réponse de l'hôte par l'utilisation de bloqueurs de TNF α ont, jusqu'à présent, été testés chez l'humain dans le cadre de l'arthrite rhumatoïde (203, 212). Deux types de traitements sont utilisés : les anticorps anti-TNF α ou les protéines de fusions solubles contenant des p75 TNFR liés à des portions Fc d'IgG1 humaines. Un médicament du nom d'Etanercept® est composé de cette protéine de fusion. Outre le traitement des rhumatismes (414), il est également utilisé en cas de psoriasis (234).

Il existe, actuellement, sur le marché, des traitements utilisés dans d'autres domaines de la médecine, qui possèdent également des propriétés anti-TNF- α (tableau XXI).

Tableau XXI : Médications ayant des propriétés anti-TNF- α :

| Thérapeutiques | Utilisation courante | Action inhibitrice sur TNF- α |
|--|--|---|
| <i>Pentoxifylline</i> | Claudication intermittente Démence vasculaire | - \uparrow destruction de l'ARNm de TNF- α (282) |
| <i>Thalidomide</i> | Anti-tumoral | - \downarrow transcription génique (100) |
| <i>Cloricromène</i> (dérivé de la coumarine) | Antithrombotique | - \downarrow synthèse et activité de TNF- α (79, 89) |
| <i>Chlorpromazine</i> | Anti-psychotique | |

En ce qui concerne la forme sous laquelle peut être administrée la molécule, certaines études sur modèle animal d'arthrite rhumatoïde montrent, que l'utilisation de vecteurs viraux exprimant le gène de p75-TNFR:Fc, permettrait des effets à plus long terme que l'administration des protéines simples. La thérapie génique a l'avantage de maintenir une concentration thérapeutique de p75-TNFR:Fc dans l'organisme (62, 374).

En parodontologie, l'efficacité des bloqueurs de TNF α dans la limitation de la destruction tissulaire n'a encore été testé que chez l'animal (21, 74, 89, 97, 239, 286).

Tableau XXII : Les inhibiteurs de TNF- α en parodontologie (in vivo, modèle animal) :

| Produit | Ad m | Effets cliniques / histologique | Effets osseux | Ref |
|--|-----------------|--|---------------------------------------|------------|
| Vecteur viral exprimant p75-TNFR:Fc | IM | - ↓ infiltrat inflammatoire + ↓ nombre d'OC - ↓ IL-6, IL-10, RANKL, OPG (long terme) - ↓ IL-1 β et TNF- α (court terme) | - ↓ ROA - maintien de VOA et de DO | 74 |
| Etanercept | SC | - ↓ iNOS et TNF α - ↓ extravasation de plasma - ↓ nbre PMN - ↓ lésions mucogingivales - ↓ apoptose cellulaire | - ↓ ROA | 97 |
| Cloricromène | IP | - ↓ iNOS et TNF α - ↓ extravasation de plasma - ↓ nbre PMN - ↓ lésions mucogingivales | - ↓ ROA | 286 |
| Pentoxifylline ou Thalidomide | SC | - ↓ infiltrat inflammatoire - Préservation du ciment - ↓ nbre leucocytes | - ↓ ROA | 239 |
| Chlorpromazine | SC | - ↓ PMN, neutrophiles, lymphocytes et OC | - ↓ ROA | 89 |
| Molécules p75-TNFR:Fc + IL-1R | IL | - ↓ monocytes et OC - ↓ infiltrat inflammatoire | - ↓ ROA | 21 |
| <i>Abréviations : DO : densité osseuse / IL : injection locale / IM : intramusculaire / IP : intra-péritonéal / OC : ostéoclastes / PMN : polymorphonucléaires / ROA : résorption osseuse alvéolaire / SC : sous-cutané / VOA : volume osseux alvéolaire</i> | | | | |

4.11. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

4.11.1. Caractéristiques des AINS en parodontologie

Les AINS inhibent la production de prostaglandines (PG), dont la PGE₂ (341), en bloquant la voie de signalisation de la cyclooxygénase (COX) intervenant dans le métabolisme de l'acide arachidonique.

4.11.1.1. Généralités sur la cible des AINS : la voie COX

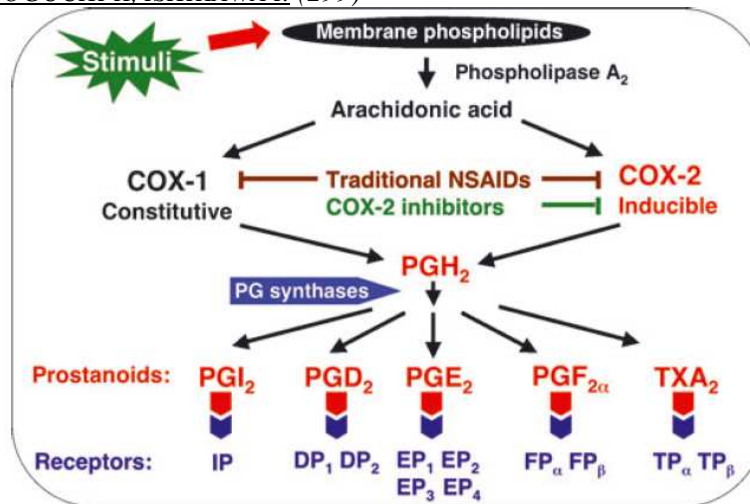
4.11.1.1.1. La voie de signalisation COX

L'acide arachidonique, libéré de la membrane cellulaire après une lésion tissulaire ou un stimulus, est transformé métaboliquement par la COX ou la lipooxygénase (LOX) en différents composés (210).

Il existe deux types distincts de COX : COX-1 et COX-2. COX-1 est une enzyme constitutive et a des effets anti-thrombogéniques (via la thromboxane) et cytoprotecteurs. COX-2 est fabriquée après stimulation par des cytokines, des facteurs de croissance ou des LPS, elle est responsable de la production d'une quantité élevée de PG, elle est impliquée dans le phénomène inflammatoire.

La voie de signalisation COX produit des prostanoides (prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes), dont certains ont des propriétés pro-inflammatoires (notamment la PGE₂ dans le cas des parodontites).

Figure 23 : La transformation métabolique de l'acide arachidonique via la voie COX, reproduit avec l'autorisation de NOGUCHI K, ISHIKAWA I. (299)



4.11.1.1.2. La prostaglandine E2

La PGE₂ est synthétisée par de nombreuses cellules du parodonte (fibroblastes, cellules épithéliales, neutrophiles et macrophages) en réponse au LPS des bactéries pathogènes (341). C'est un médiateur inflammatoire majeur dans les parodontopathies, il est retrouvé en quantité supérieure chez les sujets atteints de parodontite (304). Il favorise, entre autres, la résorption osseuse alvéolaire (175, 304).

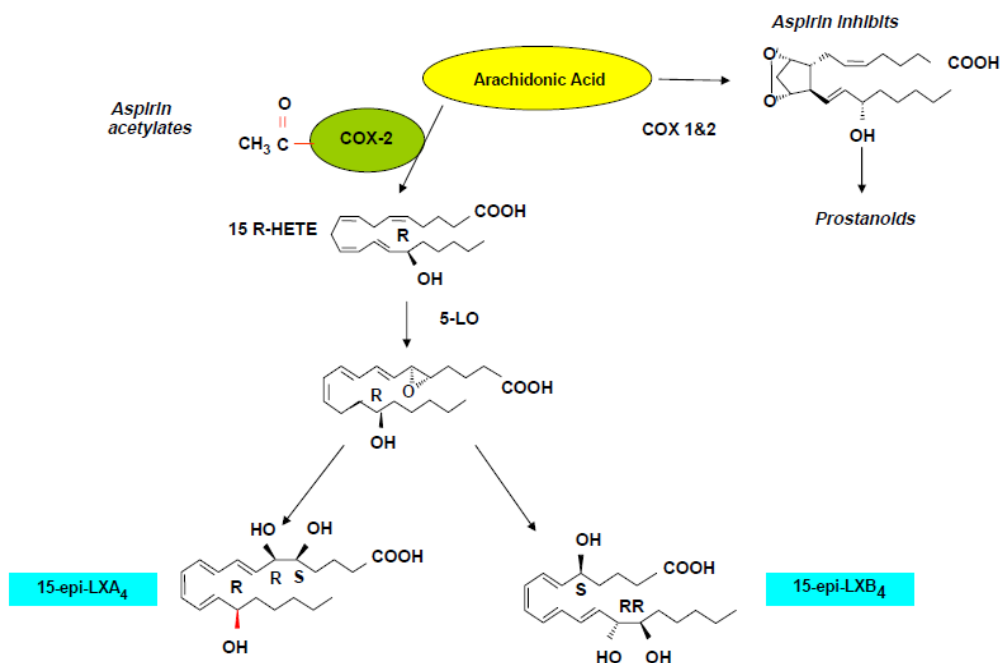
4.11.1.2. Généralités sur les AINS

Une des différences entre les AINS et les anti-inflammatoires, tels que les corticostéroïdes, est que les AINS n'empêchent pas la synthèse de tous les eicosanoïdes, mais seulement ceux issus de la voie COX. Ils n'inhibent pas l'immunité acquise, ils ont donc moins d'effets indésirables (196). Les AINS comprennent des médicaments analgésiques tels que l'aspirine et l'ibuprofène

L'aspirine inhibe la synthèse de prostaglandine et inhibant la voie COX-2 (453). Son véritable mécanisme d'action n'a été découvert que récemment (196).

En effet, il a longtemps été cru que l'aspirine bloquait, de manière irréversible, l'activité de COX-2 par acétylation, ce qui empêchait la production de PG dès ses premiers stades. Aujourd'hui, nous savons que la COX-2 acétylée n'est pas inactive et qu'elle acquiert une nouvelle activité, celle de la 15-lipooxygénase. L'aspirine permet la stimulation de cette voie et l'augmentation de la production de lipoxines (LXA4 et ATL) (voir la partie 4.2) (196).

Figure 24 : Biosynthèse de l'ATL (lipoxine ciblée par l'aspirine ou 15-épi-lipoxine), reproduit avec l'autorisation de SERHAN CN. (387):



4.11.2. Bénéfices d'une application thérapeutique en parodontologie

Les bénéfices des AINS sur les maladies parodontales ont été étudiés depuis de nombreuses années (début des années 1990). Des multiples études effectuées (*in vitro* et *in vivo* sur modèles animal ou humain), il en ressort surtout que les AINS induisent une diminution significative de la résorption osseuse alvéolaire, mais qu'ils n'ont que peu d'effets sur le gain d'attache clinique ou la réduction de la profondeur de poche (210).

Tableau XXII : Etudes, modèle humain, sur les effets des AINS sur la parodontites (373) :

| AINS | Sujets | Durée | Effets osseux / cliniques / histologiques | Réf |
|---|---------------|--------------|--|------------|
| Nimesulide ou Naproxen (S) | PC | 3 mois | - ↓ PG : PGF2α / PGE2 (que pour le naproxen) | 454 |
| Meloxicam (S) | PC | 10 j | - ↓ MMP8 ds le FGC | 55 |
| Kétoprofène (S + T) | PC | 22 j | - ↓ PGE2 dans le FGC (mais pas de LTB4) | 320 |
| Kétorolac (BDB) | PC | 15 j | - pas de ↓ PGE2 dans le FGC | 342 |
| Aspirine (S) | PC | 3mois | - ↓ inflammation - ↓ PDP et ↑ attache clinique | 118 |
| Aspirine (irrigation) | PC | 6mois | - GI et PDP inchangés | 117 |
| Ketorolac (BDB) ou Flurbiprofène (S) | PC | 6mois | - ↓ ROA - ↓ PGE2 dans le FGC | 185 |
| Meclofenamate sodium (S) | PA | 6 mois | - ↓ ROA | 352 |
| Flurbiprofène (T) | PC | 1 an | - pas d'effet sur : IP, BoP, PDP, GAC - ↓ ROA | 160 |
| Naproxen (S) | PA | 3 mois | - ↓ ROA | 184 |
| Flurbiprofène (S) | PC | 2 ans | - ↓ ROA jusqu'à 18 mois, puis retour au taux de ROA avant le traitement | 473 |
| Flurbiprofène (S) | PC | 2 mois | - ↓ ROA | 186 |

Abréviations : BDB : bain de bouche / BoP : saignement au sondage / FGC : fluide gingival créviculaire / GAC : gain d'attache clinique / IP : indice de plaque / PA : parodontite agressive / PC : parodontite chronique / PDP : profondeur de poche / ROA : résorption osseuse alvéolaire / S : systémique / T : topique

4.11.3. Limites à la prescription d'AINS

L'administration journalière, sur le long terme, d'AINS entraîne d'importants effets secondaires tels que des problèmes gastro-intestinaux, des hémorragies (via la diminution de l'agrégation plaquettaire) ou des troubles rénaux et hépatiques (341). Il a également été démontré, qu'à l'arrêt du traitement par AINS, certains patients présentaient un « effet rebond », entraînant une perte d'os alvéolaire supérieure à celle sans traitement (341).

Pour parer à ces effets indésirables, l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de COX-2 à été investiguée. En effet, la plupart des effets secondaires des AINS (ulcérations gastro-intestinales, problèmes d'hémostase) sont dus à l'inhibition de COX-1. Les premières études sur les médicaments inhibiteurs de COX-2 se sont montrées plutôt concluantes (40, 172, 454), cependant des effets indésirables sérieux (cardiovasculaires) ont, plus tard, été identifiés, ce qui a conduit à leur retrait du marché (99).

Compte tenus des nombreux effets indésirables liés aux AINS, leur utilisation pour le traitement des parodontites n'est pas envisageable (341). Cependant, les études menées sur ces thérapeutiques ont permis d'ouvrir la voie à la recherche sur les traitements des parodontites agissant sur la modulation de la réponse de l'hôte, décrits dans cette thèse (175).

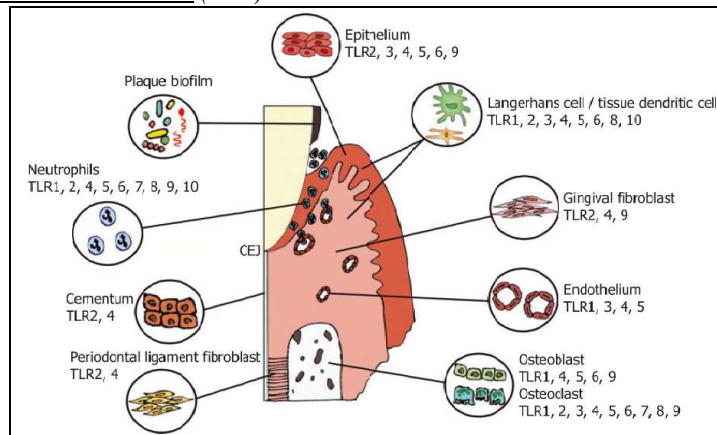
4.12. Les antagonistes des récepteurs toll-like

4.12.1. Caractéristiques des récepteurs toll-like

4.12.1.1. Mécanisme d'action des TLR

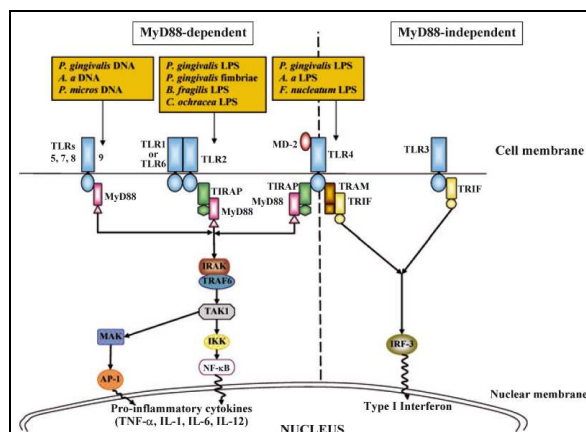
Les récepteurs toll-like (TLR) sont exprimés par les cellules épithéliales et par certaines cellules de la première ligne de défense (neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques).

Figure 25 : Expression des récepteurs toll-like dans le parodonte, reproduit avec l'autorisation de MAHANONDA R et PICHYANGKUL S. (258)



La détection d'un pathogène par les TLR induit une réponse immunitaire innée et inflammatoire et dirige le développement de l'immunité acquise (270, 326). L'adhésion d'un ligand à un TLR initie l'interaction entre son domaine Toll-IL-1 et une molécule adaptatrice, telle que MyD88 (Myeloid differentiation primary-response protein 88). MyD88 interagit (via TIRAP : Toll-IL-1 receptor domain-containing adaptator protein) avec les TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7 et 8, entraînant la transcription de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α ; IL-1, -6, -12) (258).

Figure 26 : Voies de signalisation des récepteur toll-like, reproduit avec l'autorisation de MAHANONDA R et PICHYANGKUL S. (258)



Les TLR peuvent également former des complexes de multirécepteurs en coopérant avec d'autres récepteurs de reconnaissance des pathogènes, tels que CD14, CD36 ou CR3 (441).

Tableau XXIII : Molécules auxquelles réagissent les différents récepteurs toll-like (151) :

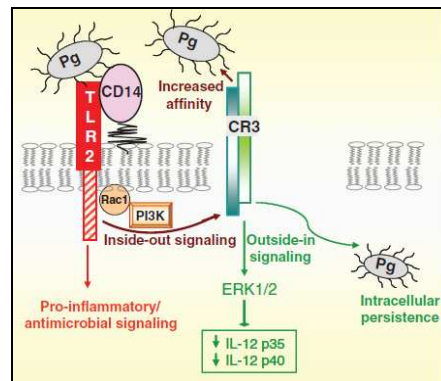
| RECEPTEUR TOLL-LIKE (TLR) | MOLECULES DETECTEE | LIGANDS | LOCALISATION DU TLR |
|---------------------------|--|---|---------------------|
| <i>TLR-1</i> | Structures microbiennes extracellulaires | Lipopeptide triacyl | Surface cellulaire |
| <i>TLR-2</i> | | Acide lipoteichoïque Lipoprotéine Zyosan LPS et fimbriae de P.g. | |
| <i>TLR-4</i> | | LPS d'E.coli, de P.g. de A.a. et de F.n | |
| <i>TLR-5</i> | | Flagelline | |
| <i>TLR-6</i> | | Acide lipoteichoïque Lipopeptides diacyl Zyosan | |
| <i>TLR-3</i> | | Acides nucléiques viraux ou bactériens | |
| <i>TLR-7</i> | Imidazoquinoline | | |
| <i>TLR-8</i> | ARN à simple chaîne Imidazoquinoline | | |
| <i>TLR-9</i> | ADN bactérien | | |

Les cellules exprimant les récepteurs toll-like -2 et -4 sont présentes en plus grande quantité dans un parodonte inflammatoire que dans un parodonte sain (283). Les cellules exprimant TLR-2 sont plus nombreuses car celui-ci serait activé par la majorité des pathogènes parodontaux (dont *P. gingivalis*) (205). Il est intéressant de remarquer que la voie de signalisation induite par les TLR-2 semble moins efficace dans l'élimination des pathogènes, que celle des TLR-4, son activation aurait même des effets néfastes sur le parodonte. Cette idée provient de l'analyse de quelques différences entre les TLR-2 et -4 (151) (tableau XXIV).

Tableau XXIV : Différences entre les TLR 2 et 4 :

| Actions des TLR-2 | Actions les TLR-4 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Selon des études, des souris déficientes en TLR-2 résisteraient mieux à l'ostéolyse induite par <i>P.g</i> (56, 133). Cela proviendra du fait que les TLR-2 diminuent la phagocytose et la mort des <i>P.g.</i> (56) et/ou qu'ils induisent l'expression de TNF-α, ce qui stimule l'ostéoclastogénèse (445). - L'activation du CR3 (récepteur macrophagique) par <i>P.g.</i>, via la voie de signalisation du TLR-2, entraîne sa survie dans les macrophages (fig 25) (152, 464). | <ul style="list-style-type: none"> - Activation des voies MyD88-dépendante et MyD88-indépendante (306). - Induction de l'autophagie, afin d'éliminer les pathogènes dans les macrophages (91). - Certains pathogènes présentent des modifications de leur structure de surface afin d'échapper à la reconnaissance des TLR-4 (cela suggère qu'ils seraient plus dangereux pour les pathogènes) (23, 151) - <i>P. gingivalis</i> inhibe l'activation des TLR-4 par la synthèse d'agonistes (86) |

Figure 27 : *P.g.* exploite le signal « inside-out » du TLR-2 pour manipuler l'immunité innée, reproduit avec l'autorisation de HAJISHENGALLIS G. (151)



Certains auteurs ont supposé que les pathogènes parodontaux (notamment *P. gingivalis*) pourraient « manipuler » l'immunité innée, via les récepteurs toll-like. Ils favoriseraient l'expression d'une inflammation inefficace dans le contrôle de l'infection mais délétère au niveau tissulaire (124, 151).

Les récepteurs toll-like ont la capacité d'induire une cascade de molécules immunomodulatrices, afin de combattre les infections. Une stimulation excessive ou un mauvais contrôle de ces récepteurs (par insuffisance de leurs régulateurs négatifs (238)) peuvent induire une réponse antimicrobienne inadaptée (59) et intervenir dans le développement d'un état inflammatoire chronique (tel que la parodontite) par l'activation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (151).

4.12.1.2. Rôles des TLR

Tableau XXV : Rôles des récepteurs toll-like :

| | |
|---|--|
| Immunité innée | Les TLR sont principalement exprimés sur les cellules de l'immunité innée : <ul style="list-style-type: none"> - Neutrophiles (258) - Monocytes/macrophages : <ul style="list-style-type: none"> - liaison microbe - TLR d'un monocyte → influence sa réponse adaptative (258) - activation du TLR d'un monocyte → différenciation en macrophage ou en cellule dendritique (224). |
| Immunité adaptative | <ul style="list-style-type: none"> - Activation des TLR (situés sur les cellules dendritiques immatures) par leurs ligands (situé sur ou relargué par les pathogènes) → activation de la cellule dendritique → synthèse de cytokines et chémokines → activation et à la différenciation des LT (28). - Les cellules dendritiques utilisent leurs TLR pour distinguer les pathogènes et initier les réponses adaptatives appropriées (258). |
| Remodelage osseux | <ul style="list-style-type: none"> - Les TLR feraient le lien entre inflammation et métabolisme osseux (31, 151). - Rôle complexes des TLR : peuvent être inhibiteurs ou stimulateur des OC (selon le type de TLR (11, 207) ou le stade de développement des OC (31)) |
| Réparation tissulaire | Les TLR pourraient détecter les dommages tissulaires et initier leur régénération (187, 485). |
| <i>Abréviations : OC ostéoclastes / TLR récepteur toll-like</i> | |

4.12.2. Contrôle de l'inflammation par régulation négative des TLR

L'inflammation médiée par les TLR peut être contrôlée par leur régulation négative agissant, soit extra cellulairment (par inhibition de la fonction des TLR), soit intra cellulairment (en inhibant leur signal) (151). De nombreuses stratégies ont été envisagées pour contrôler l'inflammation induite par les TLR. Elles ont été testées *in vivo* (modèle animal et /ou humain) (tableau XXVI).

Tableau XXVI : Les différentes approches testées pour la régulation négative des TLR :

| ACTION | APPROCHES | MECANISME | Rèf |
|--|--|---|-------------------|
| <u>Extra-cellulaire</u> | Ac monoclonaux | - Bloque l'adhésion du ligand - Inhibe dimérisation du TLR - Inhibe interaction avec corécepteurs - Concerne les TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10 | 272 440 |
| | Antagonistes naturels ou synthétiques (exple : eritoran) | Bloque l'adhésion du ligand | 253 254 |
| | TLR solubles (leurres) | - Bloque l'adhésion du ligand - Inhibe interaction avec corécepteurs | 230 279 |
| <u>Intra-cellulaire</u> | Peptides leurres | Insertion de la séquence peptidique dans le domaine Toll/IL-1R : inhibe interaction entre TLR et adaptateurs | 246 247 439 |
| | Utilisation dominante de versions négatives des adaptateurs (MyD88 et TIRAP) | Rupture de la voie de signalisation médiée par les TLR. | 120 368 |
| | Interférence ARN et micro-ARN | Inhibition de l'expression des TLR ou des intermédiaires de la voie de signalisation | 14 109 405 |
| | Inhibiteurs des kinases (p38 inhibitor ; glycogen synthase kinase-3 inhibitor) | Inhibition de la voie de signalisation issue des TLR | 101 265 358 |
| | Thérapeutique anti-cytokine | Neutralisation des cytokines synthétisées via TLR | 301 |
| <i>Abréviations : Ac Anticorps / TLR Récepteur toll-like</i> | | | |

4.12.3. Application en parodontologie

Le développement de thérapeutiques, notamment pour le traitement de maladies parodontales, agissant sur les récepteurs toll-like, permettrait de contrôler l'infection et d'atténuer l'inflammation. Cela permettrait de créer des adjuvants aux vaccins contre les parodontopathies (151).

Il est important de souligner la complexité du rôle des TLR dans les maladies parodontales, qui ne sont ni des infections bactériennes classiques, ni des maladies inflammatoires conventionnelles. En effet, leur polymorphisme et leur régulation influencent le type d'action qu'auront les TLR : de la protection contre les pathogènes à l'induction d'une inflammation destructrice. Concernant l'application en parodontologie, il paraît évident que, pour inhiber les réactions de l'hôte inadéquates et induire une réponse bénéfique, cela nécessitera des interventions très sélectives et ciblées. De plus, la recherche doit continuer afin de caractériser précisément les voies de signalisation des TLR dans le parodonte.

4.12.3.1. Récepteurs toll-like : potentiels adjuvants aux vaccins

Actuellement, les agonistes et les analogues synthétiques des récepteurs toll-like sont des cibles majeurs des industries pharmaceutiques. Ils permettraient le développement d'adjuvants aux vaccins (*voir la partie 4.8*). prévenant certaines maladies infectieuses et cancers (*127*).

4.12.3.1.1. Mécanisme d'action de ces adjuvants

L'adjonction d'agonistes de TLR aux vaccins contre certaines pathologies infectieuses (dont la parodontite) permettrait une augmentation de la réponse immunitaire (comparé aux vaccins sans adjuvant). Cette amélioration de l'efficacité se ferait par différents mécanismes (*151*) :

- Stimulation de la maturation et de la migration des cellules dendritiques (*28, 180, 183, 305*).
- Induction de la maturation des phagosomes et de la présentation de leurs chargements peptidiques via leur CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe II (*43*).
- Augmentation de la reconnaissance de l'antigène (*181, 379*).
- Action directe sur la fonction des lymphocytes T (LT) : maintien de leur mémoire et diminution des LT régulateurs au profit des LT effecteurs (*217, 241*).
- Annulation de la tolérance induite des LT régulateurs (*325, 331, 480*).
- Costimulation des lymphocytes B naïfs (*364*)
- Activation des LT CD8+ par cross-priming (*161, 482*).

4.12.3.1.2. Influence des adjuvants sur les LT

En considérant les informations recueillies sur les TLR, il est ressortit que l'intervention d'adjuvants des TLR aurait une influence sur la nature de la réponse des LT dans les parodontites (*151*). En effet, il semblerait que l'activation d'un type de TLR induise préférentiellement la réponse d'un type de LT (*6, 350*). La difficulté, avec la maladie parodontale, est que l'on ne sait pas distinctement quel type de réponse des LT induit une protection ou, au contraire, une destruction. Dans la parodontite, il n'y a pas de séparation franche entre les LT helper 1 et 2, auxquels s'ajoutent des LT additionnels tel que le LT helper 17 (récemment décrit (*116*)).

De plus, le rôle des LT helper 1 est remis en question. Il a d'abord été considéré comme intervenant dans les parodontites stables ou débutantes (131), mais de nouvelles études décrivent son implication dans certaines lésions destructrices (421).

Par conséquent, pour maximiser l'effet protecteur et minimiser l'aspect destructeur de la réponse des LT dans le parodonte, il va falloir clairement identifier le mécanisme d'action des LT dans les parodontites et l'influence de chaque TLR, ce qui permettra la sélection d'adjuvants appropriés (151).

4.12.3.2. Le contrôle de la « manipulation », par les pathogènes, de l'immunité médiée par les TRL

Comme exposé précédemment, il semblerait que les pathogènes parodontaux (notamment *P. gingivalis*) utilisent les voies de signalisation des TLR afin d'induire une réaction inflammatoire destructrice (151). Des recherches ont donc été menées pour élaborer des stratégies dans le but de contrecarrer la manipulation, par *P. gingivalis*, de l'immunité médiée par les TLR (tableau XXVII).

Tableau XXVII : Résumé des différentes contre-stratégies imaginées (151) :

| Mécanismes de « manipulation » par <i>P.g.</i> | Contre-stratégies | Réf |
|--|--|------------------|
| Modification de la structure de son lipide A (partie du LPS ancrée dans sa membrane externe) pour manipuler les réponses des TLR-2 vs TLR-4 | Blocage des protéines se liant à l'hémine (car l'altération du lipide A serait dépendante de la concentration d'hémine dans l'environnement de <i>P.g.</i>) | 10 86 |
| Stimulation de régulateurs négatifs (tels que IL-1R-associated kinase-M) de la voie de signalisation des TLR | -Inhibition de l'activité de l'IL-1R-associated kinase-M, par interférence ARN ou micro-ARN. - Peut stimuler inflammation indésirable | 102 |
| Induction du signal « inside-out » du TLR-2, dans les macrophages → inhibition IL-12 (CR3-dépendante) | Utilisation d'antagonistes du CR3 | 152 464 |
| Dégradation, par ses facteurs de virulence, des principaux corécepteurs (CD14) des TLR ou de cytokines immunostimulatrices (TNF- α , IL-6) | Utilisation d'inhibiteurs des gingipains ou de vaccins anti-gingipain | 27 193 416 |
| Instigation de l'association entre CXCR4 (CXC-chemokine receptor-4) et TLR-2 : permet à <i>P.g.</i> de résister à la dégradation par les macrophages | Utilisation d'antagonistes du CXCR4 | 153 |

Bien que *P. gingivalis* soit un des principaux pathogènes parodontaux, il ne faut cependant pas oublier les autres composants du biofilm qui jouent aussi un rôle dans la parodontite. Ces approches imaginées pour neutraliser l'action de *P.g.* pourraient avoir un impact sur tout le biofilm (151, 152).

Les expérimentations sur l'utilisation des TLR en parodontologie en sont encore à leurs prémices, mais il semble que ce soit une voie prometteuse (151).

4.13. Les thérapeutiques agissant sur les gènes et leur expression

4.13.1. Importance des variations génétiques dans la pathogenèse de la parodontite

Il apparait, aujourd'hui, que les variations génétiques inter-individuelles influencent de 30% à 60% la variabilité de la sévérité clinique des parodontites (78, 274). L'implication importante du génotype dans la susceptibilité aux parodontopathies a été démontrée dans plusieurs études chez des jumeaux (78, 273, 275). Il semblerait que les variations génétiques seraient en cause dans l'altération de la réponse de l'hôte chez certains sujets, et modifient le développement et la sévérité de la maladie (221).

4.13.2. L'épigénétique et la parodontite

4.13.2.1. Quelques notions générales sur l'épigénétique

L'épigénétique peut être définie comme tous changements héréditaires, dans l'expression du gène, sans altération de la séquence nucléotidique de l'ADN. Ces phénomènes ont été reconnus comme d'importants facteurs, permissifs et suppressifs, dans le contrôle de l'expression du génome via la transcription génique (474).

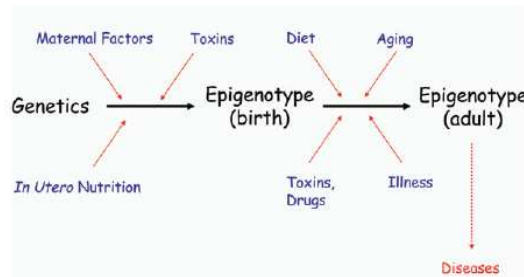
Les deux mécanismes épigénétiques principaux sont la méthylation de l'ADN et la modification post-transcriptionnelle des histones (474), ces deux mécanismes étant liés.

Les histones sont des protéines liées étroitement à l'ADN chromosomal, cela forme des nucléosomes, dont la fonction principale est la compaction de la chromatine. Normalement, les histones sont chargés positivement et l'ADN négativement, cela induit une compaction de la chromatine et empêche l'expression des gènes.

S'il se produit une acétylation des histones, leur charge s'inverse et la chromatine se « relâche », ce qui permet la transcription des gènes. L'ajout ou le retrait de ces groupements acétyl se fait via des enzymes spécifiques : l'histone acétyltransferase et l'histone deacetylase (HDAC). Les histones peuvent également être modifiées par phosphorylation ou méthylation, ce qui aboutit également à des changements dans l'expression des gènes (474).

L'épigénome peut être modifiés (notamment via la méthylation) par différents facteurs tels que l'alimentation, le vieillissement, la maladie (agents infectieux) ou diverses toxines (tabac) et médicaments (fig 26) (474). Cette affirmation est prouvée par des études démontrant que les génomes de jumeaux monozygotes sont très semblables pendant leur jeunesse et qu'ils se différencient, avec le temps, en fonction de facteurs environnementaux présents dans le style de vie de chacun des jumeaux (121, 190).

Figure 28 : Facteurs environnementaux affectant l'épigénome, reproduit avec l'autorisation de WILSON AG. (474)



4.13.2.2. Epigénétique et inflammation

L'importance des mécanismes régulateurs épigénétiques dans le contrôle des réponses immunitaire et inflammatoire, est en train d'émerger. Notamment, il est intéressant d'aborder le sujet du contrôle de la tolérance induite au LPS bactérien. En résumé, après plusieurs contacts avec des LPS, les macrophages deviennent hypo-répondant. Dans des conditions normales, on observe deux types de modifications chromatiques : les gènes responsables de la production de molécules inflammatoires (TNF ou IL-6) sont transitoirement réduits au silence, alors que les gènes codant pour des produits antibactériens sont préservés. Ces mécanismes sont sous la dépendance de nombreuses variations des histones. Il semblerait donc que cette tolérance prévienne l'apparition d'une inflammation excessive et pathologique (comme lors d'une parodontite) tout en préservant l'action antimicrobienne.

Il paraît évident que les facteurs épigénétiques aient un rôle important dans les origines des variations inter-individuelles de la réponse inflammatoire. En conclusion, une régulation épigénétique dynamique serait la clé pour contrôler la réponse inflammatoire de l'hôte (474).

4.13.3. Application potentielle à la thérapie parodontale

A ce jour, des démonstrations récentes du potentiel thérapeutique de la manipulation épigénétique, notamment par l'utilisation d'inhibiteurs de l'HDAC, semblent prometteuses. Les inhibiteurs de l'HDAC non pas encore été testés dans le cadre des maladies parodontales. Cependant, certains résultats, obtenus sur des modèles d'arthrite rhumatoïde chez le rat, prouvent qu'une application à la parodontite pourrait être intéressante. En effet, cette étude montra une suppression de la production de cytokines inflammatoires (TNF, IL-1 et -8) et de la destruction osseuse (73).

Une autre manière de lutter contre les modifications délétère de l'épigénome est, évidemment, de limiter l'exposition du patient à certains facteurs environnementaux (fumée de cigarette, malnutrition) qui pourraient altérer la réponse immunoinflammatoire et faire pencher la balance vers une destruction parodontale plus sévère (220).

Dans un futur lointain, la thérapie génique pourrait permettre un traitement plus individualisé des parodontites. Mais avant cela, une meilleure compréhension des mécanismes génétiques et épigénétiques est nécessaire.

4.14. Action sur les radicaux libres

4.14.1. Les ROS et les antioxydants en parodontologie

Ce sujet est traité dans la partie 2. 3. 3. 6.

4.14.2. Applications thérapeutiques en parodontologie

Bien qu'il existe de nombreuses études sur les effets des antioxydants sur les maladies systémiques telles que le cancer, la littérature parodontale manque cruellement de telles investigations. Des tableaux récapitulants tous les travaux en la matière ont été réalisés par CHAPPLE et MATTHEWS dans une revue de littérature (65).

4.14.2.1. L'acide ascorbique (vitamine C)

La vitamine C a surtout été testée dans le cadre des gingivites. Sur des volontaires sains et non-fumeur, une supplémentation en vitamine C entraîne une réduction des saignements gingivaux. Cet effet est plutôt dû à son action sur le collagène qu'à un quelconque effet antioxydant (65).

L'ajout de vitamine C semblerait plus efficace chez les patients présentant une déficience, les fumeurs ou les personnes âgées. Cependant, si ces patients ne présentent pas de parodontite, les effets ne sont pas flagrants et ne paraissent pas être en rapport avec le potentiel antioxydant de la vitamine C (65).

En conclusion, il faudrait faire d'autres études sur les patients atteints de parodontite pour évaluer le bénéfice éventuel de la supplémentation en vitamine C (65).

4.14.2.2. L' α -tocophérol (vitamine E)

Les études menées *in vivo*, sur modèles animal ou humain, dans le cadre de maladies parodontales sont encore trop peu nombreuses pour en tirer des conclusions quant à l'efficacité de la vitamine E dans le traitement des parodontites. En effet, les résultats varient d'une étude à l'autre selon le modèle testé ou que l'adjonction de vitamine E soit faite à titre de prophylaxie ou pour le traitement d'une parodontite.

Cette piste mérite, cependant, d'être approfondie car des études montrent des effets bénéfiques à la vitamine E : diminution de la résorption osseuse alvéolaire (76), inhibition de la dégradation du collagène induite par les ROS (20) et baisse de la synthèse de radicaux libres par les cellules épithéliales buccales (363).

4.14.2.3. Le coenzyme Q10

Les études étudiant les effets du coenzyme Q10 sur le parodonte montrent qu'il possède une certaine efficacité : diminution de l'aspect inflammatoire (rougeur, saignement) de la gencive et de l'activité peptidase bactérienne (156). Cependant, ces études soulèvent un doute quant au fait que ces effets positifs pourraient être indépendants du potentiel antioxydant du coenzyme Q10 (65).

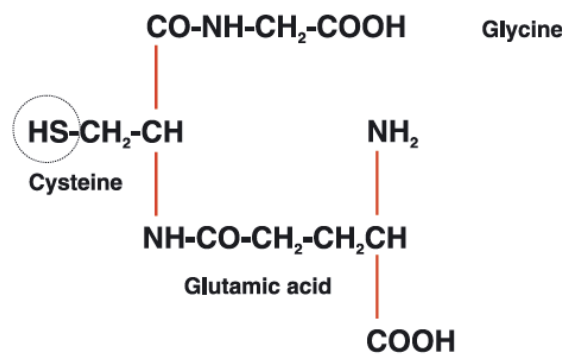
4.14.2.4. Les enzymes antioxydantes : la superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase a été testée sur modèle animal et semble favoriser le traitement des parodontopathies en : accélérant la guérison, diminuant la profondeur de poches et la perte d'attache clinique, supprimant l'inflammation et en augmentant la densité osseuse (98, 337). Il reste à voir les effets que pourront avoir ces enzymes sur l'homme, chez qui elles sont intracellulaires et peu actives par rapport à d'autres espèces extracellulaires (65).

4.14.2.5. Le glutathione

Le glutathione est un tri-peptide synthétisé à partir d'acides aminés obtenus dans l'alimentation (fig 27). Sa forme réduite (GSH) est un thiol omniprésent dans l'organisme. Il permet le maintien du potentiel redox intracellulaire et est un récupérateur de RL (65).

Figure 29 : Structure du glutathione, reproduit avec l'autorisation de CHAPPLE ILC et MATTHEWS JB. (65) :



La diminution du taux de GSH serait corrélée avec la présence d'une parodontite. Elle peut être induite de différentes manières : par la nicotine, le polymorphisme génétique (206, 338) ou l'action de certaines espèces bactériennes (qui peuvent également utiliser le GSH pour produire des composés sulfurés volatiles cytotoxiques (72)).

Des études montrent que l'arécoline, un alcaloïde issu de la noix d'areca, serait toxique pour les fibroblastes gingivaux car il diminuerait le taux de thiol, et donc de GSH. De plus, cet effet sur les thiols rendrait les cellules du ligament parodontal plus susceptibles à la nicotine et serait favorisé par celle-ci (65).

L'application à la parodontologie de traitements agissant sur le glutathione est une voie d'investigation à développer. Le traitement des patients fumeurs souffrant de parodontite pourrait être amélioré par la préservation du GSH intracellulaire, ce qui annulerait l'effet cytotoxique de la nicotine (65).

Certaines études, *in vivo* sur modèle animal, ont déjà démontrés que l'administration systémique de N-acétylcystéine (un thiol précurseur du glutathion) permettrait une diminution significative de la résorption osseuse alvéolaire (436).

4.14.2.6. Bains de bouches et dentifrices antioxydants

Considérant le rôle, aujourd'hui, démontré des ROS dans la pathogénie des maladies parodontales, le développement de produits d'hygiène quotidienne contenant des antioxydants a donc paru intéressant.

Il fut constaté par différentes études que la chlorhexidine présentait des propriétés antioxydantes en diminuant la synthèse de superoxyde par les neutrophiles et en inhibant la peroxydation lipidique (65, 115). Le méthylsalycilate, présent dans certains bains de bouche, aurait également un potentiel antioxydant (2).

En ce qui concerne les dentifrices, quelques composants, tel que le sodium ascorbyl phosphate, semblent être antioxydant (34). L'activité antioxydante du ZnCl (via Zn²⁺ qui protège le groupe thiol et prévient la formation de peroxyde d'hydrogène et de superoxyde (49)) et du NaF (via F⁻ (35)) est, quant à elle, importante.

Des études *in vivo* sont encore nécessaires pour démontrer clairement le rôle de ces antioxydants dans les bains de bouche et dentifrices. Il faut également tenir compte de la composition totale du produit car des interactions peuvent se produire entre les différents composants (65).

4.14.2.7. Autres traitements testés (nutritionnels et autres suppléments)

Divers compléments alimentaires possédant des propriétés antioxydantes ont été testés, en voici quelques exemples :

- Phytonutriment multivitaminé (65)
- Catéchines du thé vert (25)
- Mélange de vitamine C / vitamine E / extrait de pépin de raisin (65)
- Aminoguanidine : inhibiteur d'iNOS et mimétique de superoxyde dismutase (96, 98).
- Nourriture enrichie en cacao (source importante de flavonoïdes antioxydants (437)).

Tous ces produits ont des effets bénéfiques sur les parodontopathies, que ce soit par leur action antioxydante seule ou associée à un effet anti-inflammatoire. Toujours est-il que le lien entre chaque espèce antioxydante et la pathogénie des maladies parodontales doit être d'avantage investigué pour une application des ces traitement dans le futur (65).

4.15. Les hormones parathyroïdiennes

4.15.1. Caractéristiques des hormones parathyroïdiennes

4.15.1.1. Généralités

L'hormone parathyroïdienne (PTH) est la principale régulatrice de l'homéostasie calcique, elle possède un rôle primordial dans le remodelage osseux (242). C'est une hormone hypercalcémiant qui, en principe, favorise le catabolisme osseux pour fournir du calcium à l'organisme.

4.15.1.2. Mécanisme d'action

La PTH est sécrétée par les cellules des glandes parathyroïdes en réponse à la réduction du taux de calcium ionisé dans le sang.

Les produits de son clivage activent des récepteurs transmembranaires, couplés à une protéine G et situés sur les organes cibles (notamment le rein et le squelette). Ces récepteurs sont exprimés par les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes osseuses (précurseurs des ostéoblastes).

Les PTH régulent la fonction des ostéoblastes, en influant sur différents aspects de leur phénotype, via leur liaison au récepteur PTHR1.

Les effets des PTH sur le métabolisme osseux se font par leur liaison avec des récepteurs couplés à la protéine-G (GPCR), situés sur les cellules stromales et ostéoblastiques. La stimulation des GPCR induit de la formation osseuse par les ostéoblastes qui est, normalement, immédiatement suivie d'une résorption osseuse par les ostéoclastes. Ces deux actions sont modulées par différentes voies de signalisation. Selon la cinétique de stimulation de ces GPCR, l'effet sera soit anabolique, soit catabolique (30).

La PTH aurait la propriété de réguler l'expression de l'ostéoprotégérine (OPG) et de RANKL, deux facteurs clés du turn-over osseux (30).

4.15.2. Application possible en parodontologie

L'augmentation du taux de PTH dans l'organisme accroît le turn-over osseux, aboutissant à des effets anaboliques ou cataboliques selon le type et la durée de l'élévation (242).

La PTH a surtout été testée dans le cadre de l'ostéoporose (*tableau XXVIII*). Les traitements utilisés sont, soit à base de PTH dite « intacte », c'est-à-dire l'hormone entière avec ses 84 acides aminés (PTH 1-84), soit avec un fragment actif de cette hormone (PTH 1-34) appelé tériparatide (242).

Après l'administration de l'une ou l'autre de ces thérapeutiques, on observe une augmentation rapide des marqueurs biologiques de la formation osseuse et une élévation plus lente et moins importante des marqueurs de résorption (169, 170). A ce jour, un médicament à base de tériparatide est commercialisé dans l'Union Européenne sous le nom de FORSTEO, il n'est indiqué que dans les cas d'ostéoporose post-ménopausique avérée associée à des fractures vertébrales (AFSSAPS).

Il est, aujourd'hui, reconnu que l'administration intermittente de PTH augmente la durée de vie des ostéoblastes (188) et stimule la formation osseuse (296). Il semblerait, qu'à l'inverse, l'administration continue de PTH favorise l'ostéoclastogénèse, via l'expression de RANKL, et donc la résorption osseuse (58, 245).

Tableau XXVIII : Exemples d'études testant la PTH et la tériparatide, in vivo, sur modèle humain, dans le cadre de l'ostéoporose

| Produits | Administration | Cinétique | Effets | Ref |
|------------------|----------------|------------------------------|---|-----|
| Analogues de PTH | SC | ≈ 400µg / jr pdt 3 mois | - ↑ DO vertébrale - ↑ FO par les OB | 173 |
| Tériparatide | SC | 20 ou 40 µg / jr pdt 21 mois | - ↓ risque de fractures - ↑ DO - Peu d'EI | 296 |

Abréviations : DO : densité osseuse / EI : effets indésirables / FO : fractures osseuses / OB : ostéoblastes / SC : sous-cutané

Aujourd'hui, très peu d'études sur l'utilisation de la PTH en parodontologie ont été réalisées. Il est possible, cependant, d'en mentionner deux (tableau XXIX).

Tableau XXIX : PTH testée in vivo, sur modèle animal, dans le cadre de parodontopathies

| Produits | Administration | Effets osseux | Effets cliniques / histologiques | Ref |
|--------------|----------------|--|---|-----|
| Tériparatide | SC | - ↓ ROA - ↑ OB - ↑ DO | - Intégrité du collagène et absence de cellules inflammatoires dans le LP | 264 |
| Tériparatide | SC | - ↓ ROA - Absence d'OC multinucléés | - Intégrité des fibres du LP - ↓ nbre de cellules inflammatoires (PMN) dans la gencive marginale | 30 |

Abréviations : DO : densité osseuse / LP : ligament parodontal / OC : ostéoclastes / PMN : polymorphonucléaires / ROA : résorption osseuse alvéolaire / SC : sous-cutané

Cette voie mérite d'être approfondie. Cependant, malgré le nombre important d'études sur l'ostéoporose, l'AMM (autorisation de mise sur le marché) n'a, pour l'instant, été donnée qu'à un seul traitement à base de PTH et pour une indication limitée. L'usage en parodontologie ne semble pas être prévu pour un futur proche.

4.16. Les œstrogènes et leur potentiel anti-inflammatoire

4.16.1. Caractéristiques des œstrogènes

4.16.1.1. Généralités

L'œstrogène est une hormone sexuelle féminine qui régule la fonction et le développement de l'utérus et des seins, mais elle agit également sur d'autres organes et tissus (298). Il est, aujourd'hui, reconnu que cette hormone joue un rôle dans le système immunitaire et l'inflammation (83, 229, 303).

Deux récepteurs de l'œstrogène (ER) ont été identifiés : ER α et ER β (143, 285). Leur distribution dans l'organisme est différente : l'ER α est trouvé préférentiellement dans les tissus cibles « classiques » de l'œstrogène (utérus, sein, os), alors que l'ER β se situe surtout sur d'autres organes (intestin, prostate, système cardiovasculaire et poumon) (298).

4.16.1.2. Mécanisme d'action

La liaison de l'œstrogène à un ER aboutit à la formation d'un complexe qui a la propriété de s'associer à des promoteurs géniques (80). Les œstrogènes auraient pour cibles des gènes associés à la réponse immunitaire innée, tels que ceux codant pour les cytokines et chémokines responsables du recrutement et de l'activation des leucocytes (297).

4.16.1.3. Œstrogènes et modulation de l'inflammation

Des études expérimentales et épidémiologiques montrent que l'œstrogène module l'initiation et la progression de l'inflammation (297). La plupart de ces études suggèrent qu'il atténuerait la réponse inflammatoire (diminution du recrutement (216, 335) et de l'adhésion (215, 403) des leucocytes à l'endothélium et de leur activation dans les tissus (297)). Cependant, l'œstrogène pourrait entraîner des effets inverses (pro-inflammatoires (417, 483)) selon les conditions expérimentales, les tissus concernés et le type de récepteur stimulé (297).

Le rôle des ER α et ER β n'est pas encore très clair, mais ils seraient tous les deux impliqués en tant que médiateurs de l'effet anti-inflammatoire de l'œstrogène (297).

4.16.2. Application possible en parodontologie

4.16.2.1. Influence du taux d'œstrogène sur les parodontopathies

De nombreuses études suggèrent que l'œstrogène pourrait avoir un rôle important dans les maladies parodontales chroniques (237).

Tout d'abord, on remarque que des inflammations et hyperplasies gingivales surviennent fréquemment lors de la puberté, la grossesse et les menstruations (281, 302), de même que chez certaines femmes sous contraceptifs (317).

Il est reconnu, qu'après la ménopause, la baisse du taux d'œstrogène est une cause principale de l'ostéoporose, qui est un facteur de risque pour la parodontite. On peut en déduire que la déficience en œstrogène aurait une influence sur la survenue et la progression de la maladie parodontale, cependant les effets exacts de l'œstrogène sur les tissus parodontaux restent à clarifier (237).

A ce jour, il semblerait que le ligament parodontal exprime surtout le récepteur ERβ (191, 324).

Une étude, *in vitro*, démontre que l'œstradiol aurait des effets anti-résorption sur l'os alvéolaire en augmentant l'OPG au détriment de RANKL, via son récepteur ERβ, situé dans les cellules du ligament parodontal (237). Ces observations sont corroborées par une autre étude, menée *in vivo*, sur modèle animal, qui démontre qu'une déficience en œstrogène entrainerait une diminution de l'expression de l'OPG dans l'os alvéolaire, et induirait donc une augmentation de sa résorption (467).

4.16.2.2. La supplémentation en œstrogène, chez la femme ménopausée

Il existe quelques études traitant des conséquences, au niveau parodontal, du traitement par supplémentation en œstrogène chez la femme après la ménopause. Il en ressort que les effets semblent bénéfiques (tableau XXX), bien que le sujet reste à approfondir.

Il est également important de noter que, malgré tous les bienfaits qu'apporte le traitement à base d'œstrogène (contre l'ostéoporose, les pathologies cardio-vasculaire ou Alzheimer), il n'est pas non plus dénué de risques car il augmenterait le risque de cancer endométrial (309).

Tableau XXX : Effets parodontaux de la supplémentation en œstrogène, chez la femme ménopausée

| Type d'étude | Effets osseux / cliniques / histologiques / bactériologiques | Réf |
|--------------|---|-----|
| Cas-témoin | - ↓ pathogènes parodontaux (P.g., T.f.,P.i.) | 424 |
| Cas-témoin | - ↓ douleurs - ↓ mobilités - ↓ PDP | 248 |
| Cas-témoin | - ↑ attache clinique - ↓ ROA | 149 |
| Cohorte | - ↓ perte des dents (à considérer avec précaution) | 148 |
| Cohorte | - ↓ perte des dents / ↓ risque d'être édenté / ↓ inconfort dentaire | 310 |
| Cas-témoin | - ↓ BoP / ↓ plaque - ↓ Capnocytophaga ssp. | 300 |

Abbréviations : BoP saignement au sondage / PDP profondeur de poche / P.g. Porphyromonas gingivalis / P.i. Prevotella intermedia / ROA résorption osseuse alvéolaire / T.f. Tanerella forsithia

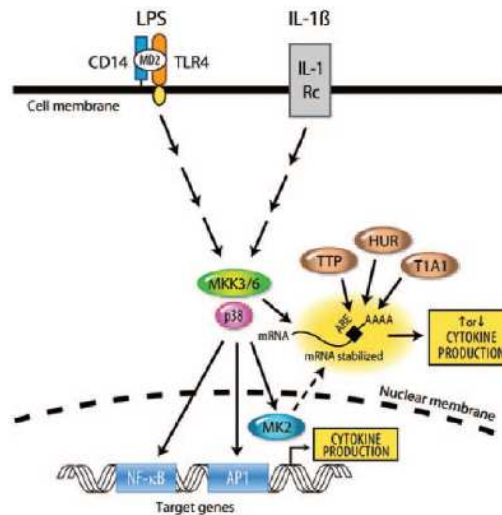
4.17. Les inhibiteurs de la p38 MAPK : empêchent la cascade inflammatoire

4.17.1. Généralités sur la voie de signalisation MAPK

La voie MAPK (protéine kinase mitogène-activée) fait partie des principales voies (avec NF- κ B, PI3 et Jak-STAT) de transduction du signal, activées par les cytokines et les bactéries. P38 MAPK peut être activée par les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α) et les facteurs induisant un stress cellulaire (tels que un choc thermique ou osmotique, les UV et les radicaux libres) (210).

Les MAPKs sont divisées en trois familles : les kinases régulées par des signaux extracellulaires (ERK1/2), c-jun N-terminal kinases (JNK) et p38. Les trois MAPKs contrôlent l'activation de nombreux facteurs de transcription tels que : AP-1 ou NF- κ B. Plus notablement, p38 active NF- κ B (210). Bien que les trois types de MAPK soient exprimés dans le parodonte, nous nous intéresserons plus précisément à la p38 MAPK qui est fortement activé dans les cellules impliquées dans le processus inflammatoire (210). L'activation de p38 induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1, -6 et -8) (171, 225, 328). De plus, p38 MAPK contrôle la synthèse d'autres molécules, comme les chémokines, les métalloprotéinases et les prostaglandines (231).

Figure 30 : Mécanisme d'action de la voie de signalisation p38 MAPK, reproduit avec l'autorisation de PATIL CS et KIRKWOOD KL. (329)



4.17.2. La voie MAPK et la parodontite

L'interaction du LPS bactérien avec les récepteurs toll-like 2 et 4 initie la majorité des voies pathologiques, notamment celles de MAPK et NF κ B. Cette interaction induit également la production d'oxyde nitrique et de PGE2, via la voie p38, par les fibroblastes gingivaux (329).

Succinctement, les médiateurs pro-inflammatoires sont, en grande partie, responsables de la progression de la maladie parodontale, et la majorité sont issus de la voie p38 MAPK (329).

4.17.3. Les inhibiteurs de p38 MAPK : les AISC

L'implication de p38 MAPK à différents stades de l'inflammation a conduit à la création de plusieurs composés imidazolés capables de l'inhiber.

Ces inhibiteurs sont des anti-inflammatoires suppresseurs de cytokines (AISC), responsables de l'inhibition de l'expression de TNF- α induite par le LPS (4).

Etant donné leur important potentiel thérapeutique, une multitude de compagnies pharmaceutiques développent des inhibiteurs de protéines kinases. Quelques inhibiteurs de p38 MAPK ont subi des essais cliniques et, actuellement, deux d'entre eux (BIRB-796 et SCIOS-469) sont testés chez l'homme pour le traitement du psoriasis et de l'arthrite rhumatoïde (210).

4.17.4. Possible application thérapeutique en parodontologie

Les quelques études effectuées sur modèle animal montrent que les inhibiteurs de p38 MAPK diminueraient significativement la résorption osseuse (101, 119, 211), action qui serait intéressante dans le traitement des parodontites.

Une étude, publiée en 2006, fut menée in vivo, sur un modèle de parodontite induite par le LPS de bactéries gram négatives, chez le rat (211). Il fut observé qu'un inhibiteur de p38 MAPK, le SD-282, pouvait induire une diminution:

- de l'infiltrat inflammatoire
- de l'expression de p38 phosphorylé par le LPS bactérien
- de la résorption osseuse alvéolaire
- de l'expression des cytokines inflammatoires induites par le LPS
- de l'ostéoclastogenèse induite par le LPS.

Jusqu'à présent, les thérapeutiques anti-cytokines, pour les maladies osseuses inflammatoire, telle que la parodontite, pouvaient ralentir le processus pathologique. Les récentes découvertes concernant l'identification des signaux de transduction pro-inflammatoires ont permis d'identifier d'autres cibles thérapeutiques. Ces voies de signalisation étant communes à plusieurs cytokines, leur inhibition sera probablement plus efficace que les traitements actuels ne ciblant qu'un type de cytokines (210).

Cependant, sachant que les voies de transduction du signal sont impliquées dans des processus physiologiques ne se limitant pas à l'inflammation, l'enthousiasme généré par ces nouvelles thérapeutiques pourrait être tempéré par l'apparition d'effets indésirables (210).

4.18. L'acide hypochlororique et la taurine-N-monochloramine

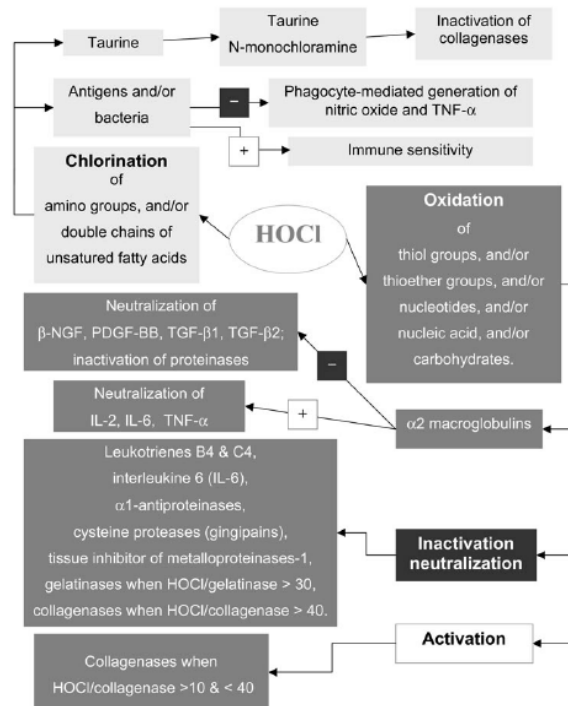
4.18.1. Généralités sur l'acide hypochlororique et la taurine-N-monochloramine

L'acide hypochlororique (HOCl : fait partie des ROS) et la taurine-N-monochloramine (TauCl) sont les produits terminaux des PMN altérés, impliqués dans bon nombre de parodontites (259). Après leur synthèse, l'HOCl réagit avec la taurine, via une réaction de réduction, pour former, entre autres, la TauCl. L'HOCl et la TauCl ont aussi la capacité d'oxyder (des groupes de protéines thiol et /ou thioether (336)) et de chloriner certaines protéines (259).

4.18.2. Effets de l'HOCl et de la TauCl dans l'organisme

4.18.2.1. Effets extracellulaires

Figure 31 : Activités extracellulaires de l'HOCl et de la TauCl, reproduit avec l'autorisation de MAINNEMARE A, MÉGARBANE B, SOUEIDAN A et coll. (259)



4.18.2.1.1. Action antibactérienne

De part leur capacité à oxyder et/ou chloriner certaines protéines (les LPS ou gingipains bactériens), l'HOCl et la TauCl ont une activité antibactérienne. Celle-ci se traduit par différents mécanismes : la bactéricidie (262, 347), la répulsion (244), la promotion de la présentation des antigènes (219), etc. Il a également été observé que la chlorination des bactéries Gram positif affectait l'activité sécrétoire des macrophages, ceux-ci synthétisant moins de TNF- α et de NO alors que leur production d'IL-6 et leur activité phagocytaire restait inchangée (263). Cependant, ces observations ont eu lieu *in vitro*. L'efficacité, *in vivo*, des propriétés oxydatives de HOCl et TauCl, reste à évaluer (259).

4.18.2.1.2. Modulation de l'inflammation

L'HOCl et la TauCl possèdent des propriétés anti- (qui semble prédominante) et pro-inflammatoire, qui sont résumées dans le tableau suivant (*tableau XXXI*) (259).

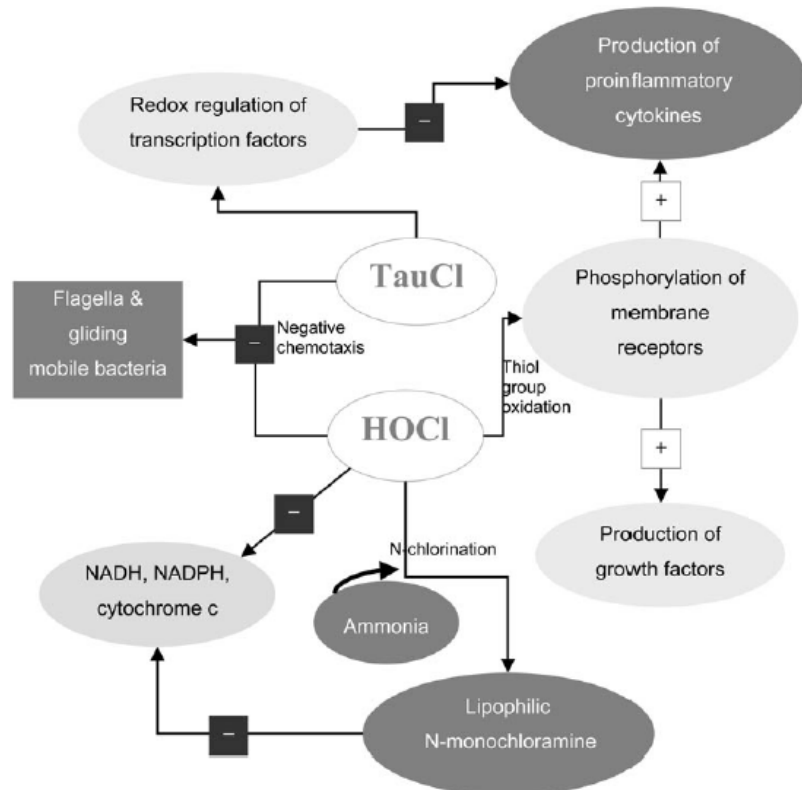
Tableau XXXI : Résumé des propriétés anti- et pro-inflammatoires de l'HOCl et de la TauCl

| PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES | PROPRIETES PRO-INFLAMMATOIRES |
|--|---|
| <p>1- HOCl : modulations de l'histamine dans les sites inflammatoires</p> <p>2- TauCl : ↓ perméabilité vasculaire</p> <p>3- ↑ adhérence et diapédèse des leucocytes</p> <p>4- HOCl et TauCl : neutralisation de cytokines et chémokines pro-inflammatoires (leucotriènes, TNFα, IL-1β, -2 et -6)</p> <p>5- HOCl et TauCl : régularisation des MMP</p> | <p>1- Faibles [HOCl] : activation des proformes de MMP, gélatinase B et collagénase</p> <p>2- HOCl : inhibition de la neutralisation des protéases cellulaire par l'α2-macroglobuline</p> <p>3- HOCl et TauCl : interfèrent dans la cascade du complément, aboutissant à son activation</p> <p>4- HOCl : favorise adhésion des macrophages à l'endothélium + ↑ sa perméabilité</p> <p>5- HOCl et TauCl : favorise la réponse immunitaire innée contre les bactéries Gram-</p> |

Ces effets modulateurs de l'inflammation, qui sont parfois dose-dépendant, méritent d'être explorés avec plus de précision, notamment *in vivo*, dans des modèles de parodontites (259).

4.18.2.2. **Effets intracellulaires**

Figure 32 : Actions intracellulaires de l'HOCl et de la TauCl, reproduit avec l'autorisation de MAINNEMARE A, MÉGARBANE B, SOUEIDAN A et coll. (259)



4.18.2.2.1. Action sur la synthèse de médiateurs

La TauCl et l'HOCl possèdent, tous deux la capacité à inhiber, *in vitro*, la production de médiateurs inflammatoires et de ROS (259).

Notamment, TauCl est capable :

- de réduire la synthèse d'IL-1 β , -6 et -8 et d'inhiber la prolifération des lymphocytes (322),
- d'interférer avec le signal de transduction générant MMP-9 (323),
- d'interférer partiellement ou complètement les voies de transcription NF- κ B et AP-1, aboutissant à l'inhibition de nombreux médiateurs inflammatoires (tels que TNF α , des IL, NO, PGE2, etc.) (219, 243).

4.18.2.2.2. Régulation des facteurs de transcription redox-sensibles

Deux des facteurs de transcription redox-sensibles les plus importants dans la modulation de l'hôte en parodontie sont NF- κ B et AP-1 (64).

Des études *in vitro*, sur différents types de cellules animales montrent que la TauCl a la capacité d'interférer avec la voie de transcription NF- κ B (notamment celle de l'iNOS, de TNF α ou COX-2) (32, 243).

La TauCl ne possède donc pas seulement un rôle antioxydant (en limitant l'excès de HOCl), mais aussi des capacités anti-inflammatoires (259).

4.18.2.2.3. Régénération tissulaire

Suite à différentes études, l'hypothèse selon laquelle l'administration de concentrations non toxiques de HOCl pourrait induire la prolifération cellulaire et la production de composant de la MEC par les fibroblastes, a été émise (166, 259).

4.18.3. Application potentielle en thérapie parodontale

Les activités complémentaires de l'HOCl et de la TauCl, à de faibles concentrations, semblent très intéressantes en ce qui concerne la modulation des phases clés du processus inflammatoire, du *turn-over* cellulaire et de la guérison des tissus parodontaux.

Des études plus approfondies sur leurs interactions pourraient aboutir à de nouvelles perspectives de thérapie parodontale chez les patients à risque (259).

5. CONCLUSION

Il existe, actuellement, de nombreuses pistes de recherches concernant les thérapeutiques modulant la réponse de l'hôte (notamment la réponse inflammatoire) en parodontologie, qu'elles soient abandonnées (tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui empêchent la formation de médiateurs inflammatoires mais qui possèdent des effets indésirables trop contraignants) ou en cours d'investigation.

Selon le workshop américain de 2008 (132) sur l'inflammation et les maladies parodontales, plusieurs traitements pourraient être utilisables à plus ou moins long terme (*tableau XXXII*), tout en sachant que la considération des ratios bénéfice/risque et bénéfice/coût pourrait empêcher l'application de certaines thérapeutiques.

Tableau XXXII: Délai d'application, en parodontologie, de certaines innovations thérapeutiques (selon le workshop sur l'inflammation et les maladies parodontales)(132)

| Court terme (1 à 2 ans) | Moyen terme (5 à 10 ans) | Long terme (> 10 ans) |
|---|--|---|
| - Les acides gras Ω 3 couplés à l'aspirine | - Une alimentation riche en acides gras Ω 3 | - La régulation de l'axe RANK / RANKL / OPG |
| - Les inhibiteurs des MMP-2, -8 et -9 | - Les protectines et résolvines | - La régulation de l'apoptose |
| | - La modulation épigénétique | - La vaccination contre les bactéries parodontopathogènes (+/- adjonction d'antagonistes des TLR) |
| | - Les biphosphonates | - L'inhibition de TNF- α |
| | - Les statines | |

Les pistes de recherche les plus prometteuses, à l'heure actuelle, concernent :

- les molécules promouvant la résolution de l'inflammation, c'est-à-dire les dérivés d'acides gras polyinsaturés oméga 3 et 6,
- les inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles, dont le chef de file est la doxycycline, administrée à doses sub-microbienne (20 à 40 mg par jour) sur le long terme.

Ces substances ont fait l'objet de très nombreuses études. Les tétracyclines étaient utilisées, depuis des dizaines d'années, pour leur fonction antimicrobienne (sur les pathogènes ciblés), ce qui présente l'avantage d'une connaissance approfondie de leur pharmacocinétique. L'usage des dérivés d'acides gras polyinsaturés est plus récent, cependant, leur rôle d'initiation de la résolution de l'inflammation a ouvert une nouvelle porte aux thérapeutiques parodontales, qui a enthousiasmé la communauté scientifique, ce qui explique la multiplication des études et des articles de revue.

Du fait du risque d'induction d'ostéonécrose des maxillaires, l'utilisation des biphosphonates comme adjuvants aux traitements parodontaux n'est pas envisageable en pratique courante. Cependant, l'idée d'un biomatériau capable de délivrer des bisphosphonates, localement, semble être une option intéressante. Davantage d'études cliniques sont encore nécessaires avant un usage éventuel en pratique courante.

Un potentiel anti-inflammatoire, possiblement utilisable en thérapeutique parodontale, a été découvert chez les statines, il existe actuellement un nombre trop restreint d'études à ce sujet.

Avant une éventuelle application de la thérapie génique aux parodontopathies, une meilleure compréhension des mécanismes génétiques et épigénétiques impliqués est nécessaire. Il n'existe, à ce jour, aucune étude clinique sur la thérapie génique en parodontologie.

L'utilisation de vaccins permettant à l'hôte de mieux combattre les bactéries parodontopathogènes est une idée séduisante. Cependant, davantage de données sur l'efficacité et la sûreté de ces vaccins sont nécessaires. Les aléas, principalement d'ordre économique, freinent les recherches, ce qui explique que leur possible application est estimée à un futur éloigné.

L'inhibition de l'axe RANK/RANKL/OPG, la régulation de l'apoptose et l'inhibition de TNF- α semblent également être des voies prometteuses mais la complexité de leurs mécanismes fait que de plus amples recherches sont nécessaires avant une éventuelle utilisation en parodontologie.

Les autres traitements décrits dans cette thèse (tels que ceux agissant sur les IgG2, les PTH, les œstrogènes, les inhibiteurs de la p38 MAPK ou l'acide hypochlorique et la taurine-N-monochloramine), et non considérés par le workshop, sont également à approfondir avant une hypothétique application dans un futur lointain, la valeur scientifique ou le volume des études les concernant sont encore insuffisants.

En conclusion, l'idée de moduler la réponse inflammatoire en complément d'une élimination des pathogènes parodontaux par les traitements conventionnels, est séduisante. Cependant, la pathogénie de la parodontite est tellement complexe qu'il est difficile de trouver des traitements qui soient efficaces et sûrs (c'est-à-dire n'interférant pas avec d'autres voies induisant des effets délétères à d'autres niveaux). Une meilleure compréhension de toutes les subtilités des mécanismes inflammatoires est, à ce jour, nécessaire avant de pouvoir exploiter pleinement cette voie thérapeutique de modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ABIKO Y, OGURA N, MATSUDA U et coll.**
A human monoclonal antibody which inhibits the coaggregation activity of *Porphyromonas gingivalis*.
Infect Immun 1997;**65**(9):3966-3969.
2. **ACWORTH IN, BOGDANOV MB, MCCABE DR et coll.**
Estimation of hydroxyl free radical levels in vivo based on liquid chromatography with electrochemical detection.
Meth Enzymol 1999;**300**:297-313.
3. **ADAMI S, BHALLA AK, DORIZZI R et coll.**
The acute-phase response after bisphosphonate administration.
Calcif Tissue Int 1987;**41**(6):326-331.
4. **ADAMS JL, BADGER AM, KUMAR S et coll.**
P38 MAP kinase: molecular target for the inhibition of pro-inflammatory cytokines.
Prog Med Chem 2001;**38**:1-60.
5. **AGGARWAL BB, BHARDWAJ U et TAKADA Y.**
Regulation of TRAIL-induced apoptosis by ectopic expression of antiapoptotic factors.
Vitam Horm 2004;**67**:453-483.
6. **AGRAWAL S, AGRAWAL A, DOUGHTY B et coll.**
Cutting edge: different Toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos.
J Immunol 2003;**171**(10):4984-4989.
7. **AIGNER A.**
Gene silencing through RNA interference (RNAi) in vivo: strategies based on the direct application of siRNAs.
J Biotechnol 2006;**124**(1):12-25.
8. **AKGUL C, MOULDING DA et EDWARDS SW.**
Molecular control of neutrophil apoptosis.
FEBS Lett 2001;**487**(3):318-322.
9. **ALENCAR VBM, BEZERRA MM, LIMA V et coll.**
Disodium chlodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats.
J Periodontol 2002;**73**(3):251-256.
10. **AL-QUTUB MN, BRAHAM PH, KARIMI-NASER LM et coll.**
Hemin-dependent modulation of the lipid A structure of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide.
Infect Immun 2006;**74**(8):4474-4485.
11. **AMCHESLAVSKY A et BAR-SHAVIT Z.**
Interleukin (IL)-12 mediates the anti-osteoclastogenic activity of CpG-oligodeoxynucleotides.
J Cell Physiol 2006;**207**(1):244-250.
12. **AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS.**
American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.
J Oral Maxillofac Surg 2007;**65**(3):369-376.
13. **ANAND DV, LAHIRI A, LIM E et coll.**
The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects.
J Am Coll Cardiol 2006;**47**(9):1850-1857.

14. **AOKI M, ISHII T, KANAOKA M et coll.**
RNA interference in immune cells by use of osmotic delivery of siRNA.
Biochem Biophys Res Commun 2006;**341**(2):326-333.
15. **ARAMAKI M, NAGASAWA T, KOSEKI T et coll.**
Presence of activated B-1 cells in chronic inflamed gingival tissue.
J Clin Immunol 1998;**18**(6):421-429.
16. **ARITA M, BIANCHINI F, ALIBERTI J et coll.**
Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1.
J Exp Med 2005;**201**(5):713-722.
17. **ARITA M, CLISH CB et SERHAN CN.**
The contributions of aspirin and microbial oxygenase to the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids.
Biochem Biophys Res Commun 2005;**338**(1):149-157.
18. **ARITA M, OHIRA T, SUN Y et coll.**
Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation.
J Immunol 2007;**178**(6):3912-3917.
19. **ASHLEY RA.**
Clinical trials of a matrix metalloproteinase inhibitor in human periodontal disease. SDD Clinical Research Team.
Ann N Y Acad Sci 1999;**878**:335-346.
20. **ASMAN B, WIJKANDER P et HJERPE A.**
Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium.
J Clin Periodontol 1994;**21**(1):45-47.
21. **ASSUMA R, OATES T, COCHRAN D et coll.**
IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis.
J Immunol 1998;**160**(1):403-409.
22. **AUGÉ F, HORNEBECK W et LARONZE J.**
A novel strategy for designing specific gelatinase A inhibitors: potential use to control tumor progression.
Crit Rev Oncol Hematol 2004;**49**(3):277-282.
23. **BÄCKHED F, NORMARK S, SCHWEDA EKH et coll.**
Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications.
Microbes Infect 2003;**5**(12):1057-1063.
24. **BADRAN Z, KRAEHENMANN MA, GUICHEUX J et coll.**
Bisphosphonates in periodontal treatment: a review.
Oral Health Prev Dent 2009;**7**(1):3-12.
25. **BAILEY RL, LEDIKWE JH, SMICIKLAS-WRIGHT H et coll.**
Persistent oral health problems associated with comorbidity and impaired diet quality in older adults.
J Am Diet Assoc 2004;**104**(8):1273-1276.
26. **BAKER PJ, DIXON M, EVANS RT et coll.**
CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice.
Infect Immun 1999;**67**(6):2804-2809.

27. **BANBULA A, BUGNO M, KUSTER A et coll.**
Rapid and efficient inactivation of IL-6 gingipains, lysine- and arginine-specific proteinases from *Porphyromonas gingivalis*.
Biochem Biophys Res Commun 1999;**261**(3):598-602.
28. **BANCHEREAU J et STEINMAN RM.**
Dendritic cells and the control of immunity.
Nature 1998;**392**(6673):245-252.
29. **BANNENBERG GL, CHIANG N, ARIEL A et coll.**
Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins.
J Immunol 2005;**174**(7):4345-4355.
30. **BARROS SP, SILVA MAD, SOMERMAN MJ et coll.**
Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss.
J Dent Res 2003;**82**(10):791-795.
31. **BAR-SHAVIT Z.**
Taking a toll on the bones: regulation of bone metabolism by innate immune regulators.
Autoimmunity 2008;**41**(3):195-203.
32. **BARUA M, LIU Y et QUINN MR.**
Taurine chloramine inhibits inducible nitric oxide synthase and TNF-alpha gene expression in activated alveolar macrophages: decreased NF-kappaB activation and IkappaB kinase activity.
J Immunol 2001;**167**(4):2275-2281.
33. **BATEMAN TA, DUNSTAN CR, FERGUSON VL et coll.**
Osteoprotegerin mitigates tail suspension-induced osteopenia.
Bone 2000;**26**(5):443-449.
34. **BATTINO M, FERREIRO MS, ARMENI T et coll.**
In vitro antioxidant activities of antioxidant-enriched toothpastes.
Free Radic Res 2005;**39**(3):343-350.
35. **BATTINO M, FERREIRO MS, FATTORINI D et coll.**
In vitro antioxidant activities of mouthrinses and their components.
J Clin Periodontol 2002;**29**(5):462-467.
36. **BECKER BF, GILLES S, SOMMERHOFF CP et coll.**
Application of peptides containing the cleavage sequence of pro-TNFalpha in assessing TACE activity of whole cells.
Biol Chem 2002;**383**(11):1821-1826.
37. **BERGLUNDH T, LILJENBERG B, TARKOWSKI A et coll.**
The presence of local and circulating autoreactive B cells in patients with advanced periodontitis.
J Clin Periodontol 2002;**29**(4):281-286.
38. **BERGLUNDH T et DONATI M.**
Aspects of adaptive host response in periodontitis.
J Clin Periodontol 2005;**32** (Suppl 6):87-107.
39. **BERLAND R et WORTIS HH.**
Origins and functions of B-1 cells with notes on the role of CD5.
Annu Rev Immunol 2002;**20**:253-300.

40. **BEZERRA MM, DE LIMA V, ALENCAR VB et coll.**
Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats.
J Periodontol 2000;**71**(6):1009-1014.
41. **BINDERMAN I, ADUT M et YAFFE A.**
Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats.
J Periodontol 2000;**71**(8):1236-1240.
42. **BLAIR HC et ATHANASOU NA.**
Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption.
Histol Histopathol 2004;**19**(1):189-199.
43. **BLANDER JM et MEDZHITOV R.**
Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells.
Nature 2006;**440**(7085):808-812.
44. **BOOTH V, ASHLEY FP et LEHNER T.**
Passive immunization with monoclonal antibodies against Porphyromonas gingivalis in patients with periodontitis.
Infect Immun 1996;**64**(2):422-427.
45. **BOSTANCI N, ILGENLI T, EMINGIL G et coll.**
Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio.
J Clin Periodontol 2007;**34**(5):370-376.
46. **BOUMPAS DT, FURIE R, MANZI S et coll.**
A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis.
Arthritis Rheum 2003;**48**(3):719-727.
47. **BOUWMEESTER T, BAUCH A, RUFFNER H et coll.**
A physical and functional map of the human TNF-alpha/NF-kappa B signal transduction pathway.
Nat Cell Biol 2004;**6**(2):97-105.
48. **BOYLE WJ, SIMONET WS et LACEY DL.**
Osteoclast differentiation and activation.
Nature 2003;**423**(6937):337-342.
49. **BRAY TM et BETTGER WJ.**
The physiological role of zinc as an antioxidant.
Free Radic Biol Med 1990;**8**(3):281-291.
50. **BRESCHI L, MARTIN P, MAZZONI A et coll.**
Use of a specific MMP-inhibitor (galardin) for preservation of hybrid layer.
Dent Mater, mars 2010.
51. **BRUNSVOLD MA, CHAVES ES, KORNMAN KS et coll.**
Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys.
J Periodontol 1992;**63**(10):825-830.
52. **BUCAY N, SAROSI I, DUNSTAN CR et coll.**
Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification.
Genes Dev 1998;**12**(9):1260-1268.

- 53. BUDUNELI E, BUDUNELI N, VARDAR-SENGÜL S et coll.**
Systemic low-dose doxycycline and alendronate administration and serum interleukin-1beta, osteocalcin, and C-reactive protein levels in rats.
J Periodontol 2005;**76**(11):1927-1933
- 54. BUDUNELI E, VARDAR S, BUDUNELI N et coll.**
Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats.
J Periodontol 2004;**75**(11):1516-1523.
- 55. BUDUNELI N, VARDAR S, ATILLA G et coll.**
Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy.
J Periodontol 2002;**73**(1):103-109.
- 56. BURNS E, BACHRACH G, SHAPIRA L et coll.**
Cutting Edge: TLR2 is required for the innate response to Porphyromonas gingivalis: activation leads to bacterial persistence and TLR2 deficiency attenuates induced alveolar bone resorption.
J Immunol 2006;**177**(12):8296-8300.
- 57. CALIFANO JV, SCHIFFERLE RE, GUNSOLLEY JC et coll.**
Antibody reactive with Porphyromonas gingivalis serotypes K1-6 in adult and generalized early-onset periodontitis.
J Periodontol 1999;**70**(7):730-735.
- 58. CANALIS E, CENTRELLA M, BURCH W et coll.**
Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures.
J Clin Invest 1989;**83**(1):60-65.
- 59. CARPENTER S et O'NEILL LAJ.**
How important are Toll-like receptors for antimicrobial responses ?
Cell Microbiol 2007;**9**(8):1891-1901.
- 60. CATON JG, CIANCIO SG, BLIEDEN TM et coll.**
Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis.
J Periodontol 2000;**71**(4):521-532.
- 61. CETINKAYA BO, KELES GC, AYAS B et coll.**
Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis : a stereologic study in rats.
J Periodontol 2008;**79**(10):1950-1961.
- 62. CHAN JMK, VILLARREAL G, JIN WW et coll.**
Intraarticular gene transfer of TNFR : Fc suppresses experimental arthritis with reduced systemic distribution of the gene product.
Mol Ther 2002;**6**(6):727-736.
- 63. CHAPPLE ILC.**
Potential mechanisms underpinning the nutritional modulation of periodontal inflammation.
J Am Dent Assoc 2009;**140**(2):178-184.
- 64. CHAPPLE ILC, BROCK G, EFTIMIADI C et coll.**
Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease.
MP, Mol Pathol 2002;**55**(6):367-373.

65. **CHAPPLE ILC et MATTHEWS JB.**
The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction.
Periodontol 2000 2007;**43**:160-232.
66. **CHARON J et MOUTON C.**
Parodontie médicale.
Paris : Editions, 2003.
67. **CHEN R, KANZAKI H, CHIBA M et coll.**
Local osteoprotegerin gene transfer to periodontal tissue inhibits lipopolysaccharide-induced alveolar bone resorption.
J Periodont Res 2008;**43**(2):237-245.
68. **CHIANG N, TAKANO T, ARITA M et coll.**
A novel rat lipoxin A4 receptor that is conserved in structure and function.
Br J Pharmacol 2003;**139**(1):89-98.
69. **CHOI Y.**
Role of TRAF6 in the immune system.
Adv Exp Med Biol 2005;**560**:77-82.
70. **CHOI Y, WOO KM, KO SH et coll.**
Osteoclastogenesis is enhanced by activated B cells but suppressed by activated CD8(+) T cells.
Eur J Immunol 2001;**31**(7):2179-2188.
71. **CHRISTIE PE, SPUR BW et LEE TH.**
The effects of lipoxin A4 on airway responses in asthmatic subjects.
Am Rev Respir Dis 1992;**145**(6):1281-1284.
72. **CHU L, DONG Z, XU X et coll.**
Role of glutathione metabolism of *Treponema denticola* in bacterial growth and virulence expression.
Infect Immun 2002;**70**(3):1113-1120.
73. **CHUNG YL, LEE MY, WANG AJ et coll.**
A therapeutic strategy uses histone deacetylase inhibitors to modulate the expression of genes involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.
Mol Ther 2003;**8**(5):707-717.
74. **CIRELLI JA, PARK CH, MACKOOL K et coll.**
AAV2/1-TNFR:Fc gene delivery prevents periodontal disease progression.
Gene Ther 2009;**16**(3):426-436.
75. **CLARIA J et SERHAN CN.**
Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions.
Proc Natl Acad Sci USA 1995;**92**(21):9475-9479.
76. **COHEN ME et MEYER DM.**
Effect of dietary vitamin E supplementation and rotational stress on alveolar bone loss in rice rats.
Arch Oral Biol 1993;**38**(7):601-606.
77. **COLGAN SP, SERHAN CN, PARKOS CA et coll.**
Lipoxin A4 modulates transmigration of human neutrophils across intestinal epithelial monolayers.
J Clin Invest 1993;**92**(1):75-82.

78. **COREY LA, NANCE WE, HOFSTEDE P et coll.**
Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population.
J Periodontol 1993;**64**(12):1205-1208.
79. **CORSINI E, LUCCHI L, BINAGLIA M et coll.**
Cloricromene, a semi-synthetic coumarin derivative, inhibits tumor necrosis factor-alpha production at a pre-transcriptional level.
Eur J Pharmacol 2001;**418**(3):231-237.
80. **COUSE JF et KORACH KS.**
Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us ?
Endocr Rev 1999;**20**(3):358-417.
81. **CROTTI T, SMITH MD, HIRSCH R et coll.**
Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis.
J Periodont Res 2003;**38**(4):380-387.
82. **CUNHA-CRUZ J, SAVER B, MAUPOME G et coll.**
Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients.
J Periodontol 2006;**77**(6):1061-1066.
83. **CUTOLO M, SULLI A, SERIOLO B et coll.**
Estrogens, the immune response and autoimmunity.
Clin Exp Rheumatol 1995;**13**(2):217-226.
84. **DALY CG, SEYMOUR GJ et KIESER JB.**
Bacterial endotoxin: a role in chronic inflammatory periodontal disease ?
J Oral Pathol 1980;**9**(1):1-15.
85. **DARVEAU RP, CUNNINGHAM MD, BAILEY T et coll.**
Ability of bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion.
Infect Immun 1995;**63**(4):1311-1317.
86. **DARVEAU RP, PHAM TT, LEMLEY K et coll.**
Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptors 2 and 4.
Infect Immun 2004;**72**(9):5041-5051.
87. **DARVEAU RP, TANNER A et PAGE RC.**
The microbial challenge in periodontitis.
Periodontol 2000 1997;**14**:12-32.
88. **DAVID P, NGUYEN H, BARBIER A et coll.**
The bisphosphonate tiludronate is a potent inhibitor of the osteoclast vacuolar H(+)-ATPase.
J Bone Miner Res 1996;**11**(10):1498-1507.
89. **DE LIMA V, BEZERRA MM, DE MENEZES ALENCAR VB et coll.**
Effects of chlorpromazine on alveolar bone loss in experimental periodontal disease in rats.
Eur J Oral Sci 2000;**108**(2):123-129.
90. **DECARLO AA, HUANG Y, COLLYER CA et coll.**
Feasibility of an HA2 domain-based periodontitis vaccine.
Infect Immun 2003;**71**(1):562-566.

- 91. DELGADO MA, ELMAOUED RA, DAVIS AS et coll.**
Toll-like receptors control autophagy.
EMBO J 2008;**27**(7):1110-1121.
- 92. DELGUSTE C.**
Contribution à l'étude pharmacologique et clinique du tiludronate chez le cheval.
Thèse : 3^{ème} cycle Sci Vétérinaire, Liège, 2008.
- 93. DENG X, TAMAI R, ENDO Y et coll.**
Alendronate augments interleukin-1beta release from macrophages infected with periodontal pathogenic bacteria through activation of caspase-1.
Toxicol Appl Pharmacol 2009;**235**(1):97-104.
- 94. DENISSEN H, VAN BEEK E, MARTINETTI R et coll.**
Net-shaped hydroxyapatite implants for release of agents modulating periodontal-like tissues.
J Periodont Res 1997;**32**(1 Pt 1):40-46.
- 95. DEVERAUX QL et REED JC.**
IAP family proteins--suppressors of apoptosis.
Genes Dev 1999;**13**(3):239-252.
- 96. DI PAOLA R, MARZOCCO S, MAZZON E et coll.**
Effect of aminoguanidine in ligature-induced periodontitis in rats.
J Dent Res 2004;**83**(4):343-348.
- 97. DI PAOLA R, MAZZON E, MUIA C et coll.**
Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats.
Br J Pharmacol 2007;**150**(3):286-297.
- 98. DI PAOLA R, MAZZON E, ROTONDO F et coll.**
Reduced development of experimental periodontitis by treatment with M40403, a superoxide dismutase mimetic.
Eur J Pharmacol 2005;**516**(2):151-157.
- 99. DOGNE J, HANSON J, SUPURAN C et coll.**
Coxibs and cardiovascular side-effects: from light to shadow.
Curr Pharm Des 2006;**12**(8):971-975.
- 100. DOHERTY GM, JENSEN JC, ALEXANDER HR et coll.**
Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription.
Surgery 1991;**110**(2):192-198.
- 101. DOMINGUEZ C, POWERS DA et TAMAYO N.**
p38 MAP kinase inhibitors: many are made, but few are chosen.
Curr Opin Drug Discov Devel 2005;**8**(4):421-430.
- 102. DOMON H, HONDA T, ODA T et coll.**
Early and preferential induction of IL-1 receptor-associated kinase-M in THP-1 cells by LPS derived from Porphyromonas gingivalis.
J Leukoc Biol 2008;**83**(3):672-679.
- 103. DUARTE PM, DE ASSIS DR, CASATI MZ et coll.**
Alendronate may protect against increased periodontitis-related bone loss in estrogen-deficient rats.
J Periodontol 2004;**75**(9):1196-1202.

- 104. DUFFIELD JS, HONG S, VAIDYA VS et coll.**
Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury.
J Immunol 2006;**177**(9):5902-5911.
- 105. DURIE FH, FAVA RA, FOY TM et coll.**
Prevention of collagen-induced arthritis with an antibody to gp39, the ligand for CD40.
Science 1993;**261**(5126):1328-1330.
- 106. EBERSOLE JL, KRAIG E, BAUMAN G et coll.**
Molecular approaches to leucotoxin as a virulence component in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.
Arch Oral Biol 1990;**35** (Suppl):69S-78S.
- 107. EL-SHINNAWI UM et EL-TANTAWY SI.**
The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial).
J Int Acad Periodontol 2003;**5**(1):5-10.
- 108. ERNST CWO, LEE JE, NAKANISHI T et coll.**
Diminished forkhead box P3/CD25 double-positive T regulatory cells are associated with the increased nuclear factor-kappaB ligand (RANKL+) T cells in bone resorption lesion of periodontal disease.
Clin Exp Immunol 2007;**148**(2):271-280.
- 109. ESAU CC et MONIA BP.**
Therapeutic potential for microRNAs.
Adv Drug Deliv Rev 2007;**59**(2-3):101-114.
- 110. EVANS RT, KLAUSEN B, SOJAR HT et coll.**
Immunization with *Porphyromonas* (Bacteroides) *gingivalis* fimbriae protects against periodontal destruction.
Infect Immun 1992;**60**(7):2926-2935.
- 111. EZRA A et GOLOMB G.**
Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption.
Adv Drug Deliv Rev 2000;**42**(3):175-195.
- 112. FAN Q, SIMS T, SOJAR H et coll.**
Fimbriae of *Porphyromonas gingivalis* induce opsonic antibodies that significantly enhance phagocytosis and killing by human polymorphonuclear leukocytes.
Oral Microbiol Immunol 2001;**16**(3):144-152.
- 113. FARRUGIA MC, SUMMERLIN D, KROWIAK E et coll.**
Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates.
Laryngoscope 2006;**116**(1):115-120.
- 114. FIORE S et SERHAN CN.**
Lipoxin A4 receptor activation is distinct from that of the formyl peptide receptor in myeloid cells: inhibition of CD11/18 expression by lipoxin A4-lipoxin A4 receptor interaction.
Biochemistry 1995;**34**(51):16678-16686.
- 115. FIRATLI E, UNAL T, ONAN U et coll.**
Antioxidative activities of some chemotherapeutics. A possible mechanism in reducing gingival inflammation.
J Clin Periodontol 1994;**21**(10):680-683.
- 116. FITZGERALD KA, PALSSON-MCDERMOTT EM, BOWIE AG et coll.**
Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction.
Nature 2001;**413**(6851):78-83.

- 117. FLEMMIG TF, EPP B, FUNKENHAUSER Z et coll.**
Adjunctive supragingival irrigation with acetylsalicylic acid in periodontal supportive therapy.
J Clin Periodontol 1995;**22**(6):427-433.
- 118. FLEMMIG TF, RUMETSCH M et KLAIBER B.**
Efficacy of systemically administered acetylsalicylic acid plus scaling on periodontal health and elastase-alpha 1-proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid.
J Clin Periodontol 1996;**23**(3 Pt 1):153-159.
- 119. FORCE T, KUIDA K, NAMCHUK M et coll.**
Inhibitors of protein kinase signaling pathways: emerging therapies for cardiovascular disease.
Circulation 2004;**109**(10):1196-1205.
- 120. FOUQUE-AUBERT A et CHAPURLAT R.**
Influence of RANKL inhibition on immune system in the treatment of bone diseases.
Joint Bone Spine 2008;**75**(1):5-10.
- 121. FRAGA MF, BALLESTAR E, PAZ MF et coll.**
Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins.
Proc Natl Acad Sci USA 2005;**102**(30):10604-10609.
- 122. FREEMAN GJ, GRAY GS, GIMMI CD et coll.**
Structure, expression, and T cell costimulatory activity of the murine homologue of the human B lymphocyte activation antigen B7.
J Exp Med 1991;**174**(3):625-631.
- 123. FULLMER HM et GIBSON W.**
Collagenolytic activity in gingivae of man.
Nature 1966;**209**(5024):728-729.
- 124. GAFFEN SL et HAJISHENGALLIS G.**
A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17.
J Dent Res 2008;**87**(9):817-828.
- 125. GALARDY RE, GROBELNY D, KORTYLEWICZ ZP et coll.**
Inhibition of human skin fibroblast collagenase by phosphorus-containing peptides.
Matrix 1992;**1**(Suppl):259-262.
- 126. GAPSKI R, BARR JL, SARMENT DP et coll.**
Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair: a proof of concept trial.
J Periodontol 2004;**75**(3):441-452.
- 127. GEARING AJH.**
Targeting toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches.
Immunol Cell Biol 2007;**85**(6):490-494.
- 128. GEARING AJ, BECKETT P, CHRISTODOULOU M et coll.**
Processing of tumour necrosis factor-alpha precursor by metalloproteinases.
Nature 1994;**370**(6490):555-557.
- 129. GELMAN AE, ZHANG J, CHOI Y et coll.**
Toll-like receptor ligands directly promote activated CD4+ T cell survival.
J Immunol 2004;**172**(10):6065-6073.

- 130. GEMMELL E, BIRD PS, FORD PJ et coll.**
Modulation of the antibody response by Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum in a mouse model.
Oral Microbiol Immunol 2004;**19**(4):247-251.
- 131. GEMMELL E, YAMAZAKI K et SEYMOUR GJ.**
The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity.
Periodontol 2000 2007;**43**:14-40.
- 132. GENCO RJ.**
Clinical innovations in managing inflammation and periodontal diseases: the workshop on inflammation and periodontal diseases.
J Periodontol 2008;**79**(8 Suppl):1609-1611.
- 133. GIBSON FC, UKAI T et GENCO CA.**
Engagement of specific innate immune signaling pathways during Porphyromonas gingivalis induced chronic inflammation and atherosclerosis.
Front Biosci 2008;**13**:2041-2059.
- 134. GOLUB LM, CIANCIO S, RAMAMAMURTHY NS et coll.**
Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans.
J Periodont Res 1990;**25**(6):321-330.
- 135. GOLUB LM, LEE HM, LEHRER G et coll.**
Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action.
J Periodont Res 1983;**18**(5):516-526.
- 136. GOLUB LM, LEE HM, RYAN ME et coll.**
Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms.
Adv Dent Res 1998;**12**(2):12-26.
- 137. GOLUB LM, WOLFF M, LEE HM et coll.**
Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources.
J Periodont Res 1985;**20**(1):12-23.
- 138. GOODMAN GR, DISSANAYAKE IR, BOWMAN AR et coll.**
Transforming growth factor-beta administration modifies cyclosporine A-induced bone loss.
Bone 2001;**28**(6):583-588.
- 139. GOYA JA, PAEZ HA et MANDALUNIS PM.**
Effect of topical administration of monosodium olpadronate on experimental periodontitis in rats.
J Periodontol 2006;**77**(1):1-6.
- 140. GOZIOTIS A, SUKHU B, TORONTALI M et coll.**
Effects of bisphosphonates APD and HEBP on bone metabolism in vitro.
Bone 1995;**16**(4 Suppl):317S-327S.
- 141. GRAVES D.**
Cytokines that promote periodontal tissue destruction.
J Periodontol 2008;**79**(8 Suppl):1585-1591.

142. GRAZIANI F, CEI S, GUERRERO A et coll.

Lack of short-term adjunctive effect of systemic neridronate in non-surgical periodontal therapy of advanced generalized chronic periodontitis: an open label-randomized clinical trial.
J Clin Periodontol 2009;**36**(5):419-427.

143. GREENE GL, GILNA P, WATERFIELD M et coll.

Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA.
Science 1986;**231**(4742):1150-1154.

144. GREENWALD RA.

Tetracyclines may be therapeutically beneficial in rheumatoid arthritis.
J Clin Rheumatol 1995;**1**(3):185-189.

145. GREENWALD RA, GOLUB LM, RAMAMURTHY NS et coll.

In vitro sensitivity of the three mammalian collagenases to tetracycline inhibition: relationship to bone and cartilage degradation.
Bone 1998;**22**(1):33-38.

146. GREWAL IS et FLAVELL RA.

CD40 and CD154 in cell-mediated immunity.
Annu Rev Immunol 1998;**16**:111-135.

147. GRIMBLE RF, HOWELL WM, O'REILLY G et coll.

The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production.
Am J Clin Nutr 2002;**76**(2):454-459.

148. GRODSTEIN F, COLDITZ GA et STAMPFER MJ.

Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study.
J Am Dent Assoc 1996;**127**(3):370-377.

149. GROSSI SG.

Effect of estrogen supplementation on periodontal disease.
Compend Contin Educ Dent 1998;**22**(Suppl):30-36.

150. HACHICHA M, POULIOT M, PETASIS NA et coll.

Lipoxin (LX)A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 inhibit tumor necrosis factor 1alpha-initiated neutrophil responses and trafficking: regulators of a cytokine-chemokine axis.
J Exp Med 1999;**189**(12):1923-1930.

151. HAJISHENGALLIS G.

Toll gates to periodontal host modulation and vaccine therapy.
Periodontol 2000 2009;**51**:181-207.

152. HAJISHENGALLIS G, SHAKHATREH MK, WANG M et coll.

Complement receptor 3 blockade promotes IL-12-Mediated Clearance of Porphyromonas gingivalis and Negates Its Virulence In Vivo.
J Immunol 2007;**179**(4):2359-2367.

153. HAJISHENGALLIS G, WANG M, LIANG S et coll.

Pathogen induction of CXCR4/TLR2 cross-talk impairs host defense function.
Proc Natl Acad Sci USA 2008;**105**(36):13532-13537.

- 154. HAN X, KAWAI T, EASTCOTT JW et coll.**
Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption.
J Immunol 2006;**176**(1):625-631.
- 155. HAN X, KAWAI T et TAUBMAN MA.**
Interference with immune-cell-mediated bone resorption in periodontal disease.
Periodontol 2000 2007;**45**:76-94.
- 156. HANIOKA T, TANAKA M, OJIMA M et coll.**
Effect of topical application of coenzyme Q10 on adult periodontitis.
Mol Aspects Med 1994;**15** (Suppl):241-248.
- 157. HARDING FA, MCARTHUR JG, GROSS JA et coll.**
CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones.
Nature 1992;**356**(6370):607-609.
- 158. HASTURK H, KANTARCI A, GOGUET-SURMENIAN E et coll.**
Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo.
J Immunol 2007;**179**(10):7021-7029.
- 159. HASTURK H, KANTARCI A, OHIRA T et coll.**
RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis.
FASEB J 2006;**20**(2):401-403.
- 160. HEASMAN PA, BENN DK, KELLY PJ et coll.**
The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease.
J Clin Periodontol 1993;**20**(6):457-464.
- 161. HEATH WR et CARBONE FR.**
Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity.
Annu Rev Immunol 2001;**19**:47-64.
- 162. HEMMI H, TAKEUCHI O, KAWAI T et coll.**
A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA.
Nature 2000;**408**(6813):740-745.
- 163. HENDERSON B, POOLE S et WILSON M.**
Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis.
Microbiol Rev 1996;**60**(2):316-341.
- 164. HERMINAJENG E, ASMARA W, YUSWANTO A et coll.**
Protective humoral immunity induced by surface-associated material from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in mice.
Microbes Infect 2001;**3**(12):997-1003.
- 165. HERRERA BS, OHIRA T, GAO L et coll.**
An endogenous regulator of inflammation, resolvin E1, modulates osteoclast differentiation and bone resorption.
Br J Pharmacol 2008;**155**(8):1214-1223.
- 166. HIDALGO E et DOMINGUEZ C.**
Growth-altering effects of sodium hypochlorite in cultured human dermal fibroblasts.
Life Sci 2000;**67**(11):1331-1344.

- 167. HILL PA, DOCHERTY AJ, BOTTOMLEY KM et coll.**
Inhibition of bone resorption in vitro by selective inhibitors of gelatinase and collagenase.
Biochem J 1995;**308**(1):167-175.
- 168. HILLEMANN MR.**
Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries.
Vaccine 2000;**18**(15):1436-1447.
- 169. HODSMAN AB, FRAHER LJ, OSTBYE T et coll.**
An evaluation of several biochemical markers for bone formation and resorption in a protocol utilizing cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis.
J Clin Invest 1993;**91**(3):1138-1148.
- 170. HODSMAN AB, HANLEY DA, ETTINGER MP et coll.**
Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis.
J Clin Endocrinol Metab 2003;**88**(11):5212-5220.
- 171. HOFFMANN E, DITTRICH-BREIHZOLZ O, HOLTSMANN H et coll.**
Multiple control of interleukin-8 gene expression.
J Leukoc Biol 2002;**72**(5):847-855.
- 172. HOLZHAUSEN M, ROSSA JÚNIOR C, MARCANTONIO JÚNIOR E et coll.**
Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats.
J Periodontol 2002;**73**(9):1030-1036.
- 173. HORWITZ MJ, TEDESCO MB, GUNDBERG C et coll.**
Short-term, high-dose parathyroid hormone-related protein as a skeletal anabolic agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis.
J Clin Endocrinol Metab 2003;**88**(2):569-575.
- 174. HOSHINO K, TAKEUCHI O, KAWAI T et coll.**
Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product.
J Immunol 1999;**162**(7):3749-3752.
- 175. HOWELL TH et WILLIAMS RC.**
Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression.
Crit Rev Oral Biol Med 1993;**4**(2):177-196.
- 176. HUGHES DE, MACDONALD BR, RUSSELL RG et coll.**
Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow.
J Clin Invest 1989;**83**(6):1930-1935.
- 177. HUGHES DE, WRIGHT KR, UY HL et coll.**
Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo.
J Bone Miner Res 1995;**10**(10):1478-1487.
- 178. HUGHES A, ROGERS MJ, IDRIS AI et coll.**
A comparison between the effects of hydrophobic and hydrophilic statins on osteoclast function in vitro and ovariectomy-induced bone loss in vivo.
Calcif Tissue Int 2007;**81**(5):403-413.
- 179. IM G, QURESHI SA, KENNEY J et coll.**
Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates.
Biomaterials 2004;**25**(18):4105-4115.

- 180. IWASAKI A et MEDZHITOV R.**
Toll-like receptor control of the adaptive immune responses.
Nat Immunol 2004;**5**(10):987-995.
- 181. JACKSON DC, LAU YF, LE T et coll.**
A totally synthetic vaccine of generic structure that targets Toll-like receptor 2 on dendritic cells and promotes antibody or cytotoxic T cell responses.
Proc Natl Acad Sci USA 2004;**101**(43):15440-15445.
- 182. JANEWAY CA et BOTTOMLY K.**
Signals and signs for lymphocyte responses.
Cell. 1994;**76**(2):275-285.
- 183. JARROSSAY D, NAPOLITANI G, COLONNA M et coll.**
Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells.
Eur J Immunol 2001;**31**(11):3388-3393.
- 184. JEFFCOAT MK, PAGE R, REDDY M et coll.**
Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis.
J Periodont Res 1991;**26**(5):415-421.
- 185. JEFFCOAT MK, REDDY MS, HAIGH S et coll.**
A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis.
J Periodontol 1995;**66**(5):329-338.
- 186. JEFFCOAT MK, WILLIAMS RC, REDDY MS et coll.**
Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism.
J Periodont Res 1988;**23**(6):381-385.
- 187. JIANG D, LIANG J, FAN J et coll.**
Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan.
Nat Med 2005;**11**(11):1173-1179.
- 188. JILKA RL, WEINSTEIN RS, BELLIDO T et coll.**
Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone.
J Clin Invest 1999;**104**(4):439-446.
- 189. JIN Q, CIRELLI JA, PARK CH et coll.**
RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis.
J Periodontol 2007;**78**(7):1300-1308.
- 190. JOHNSON IT et BELSHAW NJ.**
Environment, diet and CpG island methylation: epigenetic signals in gastrointestinal neoplasia.
Food Chem Toxicol 2008;**46**(4):1346-1359.
- 191. JÖNSSON D, ANDERSSON G, EKBLAD E et coll.**
Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor beta in human periodontal ligament cells.
Arch Oral Biol 2004;**49**(1):85-88.
- 192. JOSSE S, FAUCHEUX C, SOUEIDAN A et coll.**
Novel biomaterials for bisphosphonate delivery.
Biomaterials 2005;**26**(14):2073-2080.

- 193. KADOWAKI T, BABA A, ABE N et coll.**
Suppression of pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* by newly developed gingipain inhibitors.
Mol Pharmacol 2004;**66**(6):1599-1606.
- 194. KAIZUKA K, HOSOGI Y, HAYAKAWA M et coll.**
Human monoclonal antibody inhibits *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinin activity.
J Periodontol 2003;**74**(1):38-43.
- 195. KALUNIAN KC, DAVIS JC, MERRILL JT et coll.**
Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Arthritis Rheum 2002;**46**(12):3251-3258.
- 196. KANTARCI A, HASTURK H et VAN DYKE TE.**
Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases.
Periodontol 2000 2006;**40**:144-163.
- 197. KANTARCI A et VAN DYKE TE.**
Lipoxin signaling in neutrophils and their role in periodontal disease.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;**73**(3-4):289-299.
- 198. KATO M, SAITO S, TAKIGUCHI H et ABIKO Y.**
Bactericidal activity of a monoclonal antibody against a recombinant 40-kDa outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis*.
J Periodontol 2000;**71**(3):368-375.
- 199. KAWAI T, EISEN-LEV R, SEKI M et coll.**
Requirement of B7 costimulation for Th1-mediated inflammatory bone resorption in experimental periodontal disease.
J Immunol 2000;**164**(4):2102-2109.
- 200. KAWAI T, MATSUYAMA T, HOSOKAWA Y et coll.**
B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease.
Am J Pathol 2006;**169**(3):987-998.
- 201. KAWAI T, SHIMAUCHI H, EASTCOTT JW et coll.**
Antigen direction of specific T-cell clones into gingival tissues.
Immunology 1998;**93**(1):11-19.
- 202. KESAVALU L, BAKTHAVATCHALU V, RAHMAN MM et coll.**
Omega-3 fatty acid regulates inflammatory cytokine/mediator messenger RNA expression in *Porphyromonas gingivalis*-induced experimental periodontal disease.
Oral Microbiol Immunol 2007;**22**(4):232-239.
- 203. KEYSTONE EC, SCHIFF MH, KREMER JM et coll.**
Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Arthritis Rheum 2004;**50**(2):353-363.
- 204. KHOSLA S.**
Magic bullets to kill nasty osteoclasts.
Endocrinology 2005;**146**(8):3233-3234.
- 205. KIKKERT R, LAINE ML, AARDEN LA et coll.**
Activation of toll-like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria.
Oral Microbiol Immunol 2007;**22**(3):145-151.

- 206. KIM J, PARK JY, CHUNG W et coll.**
Polymorphisms in genes coding for enzymes metabolizing smoking-derived substances and the risk of periodontitis.
J Clin Periodontol 2004;**31**(11):959-964.
- 207. KIM K, CHO M, LEE S et coll.**
Human rheumatoid synovial fibroblasts promote osteoclastogenic activity by activating RANKL via TLR-2 and TLR-4 activation.
Immunol Lett 2007;**110**(1):54-64.
- 208. KINANE DF.**
Periodontitis modified by systemic factors.
Ann Periodontol 1999;**4**(1):54-64.
- 209. KINANE DF et MARK BARTOLD P.**
Clinical relevance of the host responses of periodontitis.
Periodontol 2000 2007;**43**:278-293.
- 210. KIRKWOOD KL, CIRELLI JA, ROGERS JE et coll.**
Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases.
Periodontol 2000 2007;**43**:294-315.
- 211. KIRKWOOD KL, LI F, ROGERS JE et coll.**
A p38alpha selective mitogen-activated protein kinase inhibitor prevents periodontal bone loss.
J Pharmacol Exp Ther 2007;**320**(1):56-63.
- 212. KLARESKOG L, VAN DER HEIJDE D, DE JAGER JP et coll.**
Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial.
Lancet 2004;**363**(9410):675-681.
- 213. KOBAYASHI A, HIRANO F et MAKINO I.**
The inhibitory effect of bisphosphonates on glucocorticoid-induced RANKL expression in human cells.
Scand J Rheumatol 2005;**34**(6):480-484.
- 214. KOBAYASHI-SAKAMOTO M, HIROSE K, NISHIKATA M et coll.**
Osteoprotegerin protects endothelial cells against apoptotic cell death induced by Porphyromonas gingivalis cysteine proteinases.
FEMS Microbiol Lett 2006;**264**(2):238-245.
- 215. KOH KK, JIN DK, YANG SH et coll.**
Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women.
Circulation 2001;**103**(15):1961-1966.
- 216. KOH KK, SON JW, AHN JY et coll.**
Effect of hormone replacement therapy on nitric oxide bioactivity and monocyte chemoattractant protein-1 levels.
Int J Cardiol 2001;**81**(1):43-50.
- 217. KOMAI-KOMA M, JONES L, OGG GS et coll.**
TLR2 is expressed on activated T cells as a costimulatory receptor.
Proc Natl Acad Sci USA 2004;**101**(9):3029-3034.

218. KONG YY, YOSHIDA H, SAROSI I et coll.

OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis.
Nature 1999;**397**(6717):315-323.

219. KONTNY E, MAŚLIŃSKI W et MARCINKIEWICZ J.

Anti-inflammatory activities of taurine chloramine: implication for immunoregulation and pathogenesis of rheumatoid arthritis.
Adv Exp Med Biol 2003;**526**:329-340.

220. KORNMAN KS.

Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look.
J Periodontol 2008;**79**(8 Suppl):1560-1568.

221. KORNMAN KS, CRANE A, WANG HY et coll.

The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease.
J Clin Periodontol 1997;**24**(1):72-77.

222. KORNMAN KS, MARTHA PM et DUFF GW.

Genetic variations and inflammation: a practical nutrigenomics opportunity.
Nutrition 2004;**20**(1):44-49.

223. KOTAKE S, UDAGAWA N, TAKAHASHI N et coll.

IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis.
J Clin Invest 1999;**103**(9):1345-1352.

224. KRUTZIK SR, TAN B, LI H et coll.

TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells.
Nat Med 2005;**11**(6):653-660.

225. KUMAR S, VOTTA BJ, RIEMAN DJ et coll.

IL-1- and TNF-induced bone resorption is mediated by p38 mitogen activated protein kinase.
J Cell Physiol 2001;**187**(3):294-303.

226. KWAK B, MULHAUPT F, MYIT S et coll.

Statins as a newly recognized type of immunomodulator.
Nat Med 2000;**6**(12):1399-1402.

227. LAM DK, SÁNDOR GKB, HOLMES HI et coll.

A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management.
J Can Dent Assoc 2007;**73**(5):417-422.

228. LANE N, ARMITAGE GC, LOOMER P et coll.

Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study.
J Periodontol 2005;**76**(7):1113-1122.

229. LANG TJ.

Estrogen as an immunomodulator.
Clin Immunol 2004;**113**(3):224-230.

230. LÉBOUDER E, REY-NORES JE, RUSHMERE NK et coll.

Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk.
J Immunol 2003;**171**(12):6680-6689.

- 231. LEE JC, KUMAR S, GRISWOLD DE et coll.**
Inhibition of p38 MAP kinase as a therapeutic strategy.
Immunopharmacology 2000;**47**(2-3):185-201.
- 232. LEE TH, HORTON CE, KYAN-AUNG U et coll.**
Lipoxin A4 and lipoxin B4 inhibit chemotactic responses of human neutrophils stimulated by leukotriene B4 and N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine.
Clin Sci 1989;**77**(2):195-203.
- 233. LEKOVIC V, CAMARGO PM, KLOKKEVOLD PR et coll.**
Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes.
J Periodontol 1998;**69**(9):1044-1049.
- 234. LEONARDI C, STROBER B, GOTTLIEB AB et coll.**
Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study.
J Drugs Dermatol 2010;**9**(8):928-937.
- 235. LEVY BD, CLISH CB, SCHMIDT B et coll.**
Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution.
Nat Immunol 2001;**2**(7):612-619.
- 236. LEVY BD, KOHLI P, GOTTLINGER K et coll.**
Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness.
J Immunol 2007;**178**(1):496-502.
- 237. LIANG L, YU J, WANG Y et coll.**
Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta.
J Periodontol 2008;**79**(9):1745-1751.
- 238. LIEW FY, XU D, BRINT EK et coll.**
Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses.
Nat Rev Immunol 2005;**5**(6):446-458.
- 239. LIMA V, VIDAL FDP, ROCHA FAC et coll.**
Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats.
J Periodontol 2004;**75**(1):162-168.
- 240. LINDY O, SUOMALAINEN K, MÄKELÄ M et coll.**
Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study.
BMC Oral Health 2008;**8**:16.
- 241. LIU H, KOMAI-KOMA M, XU D et coll.**
Toll-like receptor 2 signaling modulates the functions of CD4+ CD25+ regulatory T cells.
Proc Natl Acad Sci USA 2006;**103**(18):7048-7053.
- 242. LIU J, CAO Z et LI C.**
Intermittent PTH administration: a novel therapy method for periodontitis-associated alveolar bone loss.
Med Hypotheses 2009;**72**(3):294-296.
- 243. LIU Y, BARUA M, SERBAN V et coll.**
Production of inflammatory mediators by activated C6 cells is attenuated by taurine chloramine inhibition of NF-kappaB activation.
Adv Exp Med Biol 2003;**526**:365-372.

- 244. LIU ZX et FRIDOVICH I.**
Negative chemotaxis in *Cytophaga johnsonae*.
Can J Microbiol 1996;**42**(5):515-518.
- 245. LOCKLIN RM, KHOSLA S, TURNER RT et coll.**
Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone.
J Cell Biochem 2003;**89**(1):180-190.
- 246. LOIARRO M, CAPOLUNGI F, FANTÒ N et coll.**
Pivotal Advance: Inhibition of MyD88 dimerization and recruitment of IRAK1 and IRAK4 by a novel peptidomimetic compound.
J Leukoc Biol 2007;**82**(4):801-810
- 247. LOIARRO M, SETTE C, GALLO G et coll.**
Peptide-mediated interference of TIR domain dimerization in MyD88 inhibits interleukin-1-dependent activation of NF- κ B.
J Biol Chem 2005;**280**(16):15809-15814.
- 248. LÓPEZ-MARCOS JF, GARCÍA-VALLE S et GARCÍA-IGLESIAS AA.**
Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;**10**(2):132-141.
- 249. LU H, WANG M, GUNSOLLEY JC et coll.**
Serum immunoglobulin G subclass concentrations in periodontally healthy and diseased individuals.
Infect Immun 1994;**62**(5):1677-1682.
- 250. LUAN Z, CHASE AJ et NEWBY AC.**
Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;**23**(5):769-775.
- 251. LUCAS H, BARTOLD PM, DHARMAPATNI AASSK et coll.**
Inhibition of apoptosis in periodontitis.
J Dent Res 2010;**89**(1):29-33.
- 252. LYNCH CC, HIKOSAKA A, ACUFF HB et coll.**
MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL.
Cancer Cell 2005;**7**(5):485-496.
- 253. LYNN M, WONG YN, WHEELER JL et coll.**
Extended in vivo pharmacodynamic activity of E5564 in normal volunteers with experimental endotoxemia.
J Pharmacol Exp Ther 2004;**308**(1):175-181.
- 254. MACAGNO A, MOLTENI M, RINALDI A et coll.**
A cyanobacterial LPS antagonist prevents endotoxin shock and blocks sustained TLR4 stimulation required for cytokine expression.
J Exp Med 2006;**203**(6):1481-1492.
- 255. MAEDA T, MATSUNUMA A, KAWANE T et coll.**
Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells.
Biochem Biophys Res Commun 2001;**280**(3):874-877.

- 256. MAEDA T, KAWANE T et HORIUCHI N.**
Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation.
Endocrinology 2003;**144**(2):681-692.
- 257. MAHAMED DA, MARLEAU A, ALNAEELI M et coll.**
G(-) anaerobes-reactive CD4+ T-cells trigger RANKL-mediated enhanced alveolar bone loss in diabetic NOD mice.
Diabetes 2005;**54**(5):1477-1486.
- 258. MAHANONDA R et PICHYANGKUL S.**
Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease.
Periodontol 2000 2007;**43**:41-55.
- 259. MAINNEMARE A, MÉGARBANE B, SOUEIDAN A et coll.**
Hypochlorous acid and taurine-N-monochloramine in periodontal diseases.
J Dent Res 2004;**83**(11):823-831.
- 260. MALYANKAR UM, SCATENA M, SUCHLAND KL et coll.**
Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells.
J Biol Chem 2000;**275**(28):20959-20962.
- 261. MARCHESELLI VL, HONG S, LUKIW WJ et coll.**
Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression.
J Biol Chem 2003;**278**(44):43807-43817.
- 262. MARCINKIEWICZ J, CHAIN B, NOWAK B et coll.**
Antimicrobial and cytotoxic activity of hypochlorous acid: interactions with taurine and nitrite.
Inflamm Res 2000;**49**(6):280-289.
- 263. MARCINKIEWICZ J, CZAJKOWSKA B, GRABOWSKA A et coll.**
Differential effects of chlorination of bacteria on their capacity to generate NO, TNF-alpha and IL-6 in macrophages.
Immunology 1994;**83**(4):611-616.
- 264. MARQUES MR, DA SILVA MAD, MANZI FR et coll.**
Effect of intermittent PTH administration in the periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats.
Arch Oral Biol 2005;**50**(4):421-429.
- 265. MARTIN M, REHANI K, JOPE RS et coll.**
Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3.
Nat Immunol 2005;**6**(8):777-784.
- 266. MASARACHIA P, WEINREB M, BALENA R et coll.**
Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones.
Bone 1996;**19**(3):281-290.
- 267. MAVROKOKKI T, CHENG A, STEIN B et coll.**
Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia.
J Oral Maxillofac Surg 2007;**65**(3):415-423.
- 268. MAYADAS TN, MENDRICK DL, BRADY HR et coll.**
Acute passive anti-glomerular basement membrane nephritis in P-selectin-deficient mice.
Kidney Int 1996;**49**(5):1342-1349.

- 269. MCMAHON B, MITCHELL S, BRADY HR et coll.**
Lipoxins: revelations on resolution.
Trends Pharmacol Sci 2001;**22**(8):391-395.
- 270. MEDZHITOV R.**
Toll-like receptors and innate immunity.
Nat Rev Immunol 2001;**1**(2):135-145.
- 271. MENEZES AMA, ROCHA FAC, CHAVES HV et coll.**
Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats.
J Periodontol 2005;**76**(11):1901-1909.
- 272. MENG G, RUTZ M, SCHIEMANN M et coll.**
Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes.
J Clin Invest 2004;**113**(10):1473-1481.
- 273. MICHALOWICZ BS, AEPPLI DP, KUBA RK et coll.**
A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height.
J Dent Res 1991;**70**(11):1431-1435.
- 274. MICHALOWICZ BS, AEPPLI D, VIRAG JG et coll.**
Periodontal findings in adult twins.
J Periodontol 1991;**62**(5):293-299.
- 275. MICHALOWICZ BS, DIEHL SR, GUNSOLLEY JC et coll.**
Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis.
J Periodontol 2000;**71**(11):1699-1707.
- 276. MIGLIORATI CA.**
Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis.
J Clin Oncol 2003;**21**(22):4253-4254.
- 277. MITCHELL S, THOMAS G, HARVEY K et coll.**
Lipoxins, aspirin-triggered epi-lipoxins, lipoxin stable analogues, and the resolution of inflammation: stimulation of macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils in vivo.
J Am Soc Nephrol 2002;**13**(10):2497-2507.
- 278. MITSUTA T, HORIUCHI H et SHINODA H.**
Effects of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis.
J Periodontol 2002;**73**(5):479-486.
- 279. MITSUZAWA H, NISHITANI C, HYAKUSHIMA N et coll.**
Recombinant soluble forms of extracellular TLR4 domain and MD-2 inhibit lipopolysaccharide binding on cell surface and dampen lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in mice.
J Immunol 2006;**177**(11):8133-8139.
- 280. MIZUNO A, KANNO T, HOSHI M et coll.**
Transgenic mice overexpressing soluble osteoclast differentiation factor (sODF) exhibit severe osteoporosis.
J Bone Miner Metab 2002;**20**(6):337-344.
- 281. MOMBELLI A, GUSBERTI FA, VAN OOSTEN MA et coll.**
Gingival health and gingivitis development during puberty. A 4-year longitudinal study.
J Clin Periodontol 1989;**16**(7):451-456.

- 282. MOREIRA AL, SAMPAIO EP, ZMUIDZINAS A et coll.**
Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation.
J Exp Med 1993;**177**(6):1675-1680.
- 283. MORI Y, YOSHIMURA A, UKAI T et coll.**
Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis.
Oral Microbiol Immunol 2003;**18**(1):54-58.
- 284. MORITZ AJ, CAPPELLI D, LANTZ MS et coll.**
Immunization with Porphyromonas gingivalis cysteine protease: effects on experimental gingivitis and ligature-induced periodontitis in Macaca fascicularis.
J Periodontol 1998;**69**(6):686-697.
- 285. MOSSELMAN S, POLMAN J et DIJKEMA R.**
ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor.
FEBS Lett 1996;**392**(1):49-53.
- 286. MUIA C, MAZZON E, ZITO D et coll.**
Cloricromene, a coumarine derivative, reduced the development of periodontitis in rats. Naunyn Schmiedebergs
Arch Pharmacol 2006;**373**(1):51-59.
- 287. MUNDY G, GARRETT R, HARRIS S et coll.**
Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins.
Science 1999;**286**(5446):1946-1949.
- 288. NABBE KCAM, VAN LENT PLEM, HOLTHUYSEN AEM et coll.**
Local IL-13 gene transfer prior to immune-complex arthritis inhibits chondrocyte death and matrix-metalloproteinase-mediated cartilage matrix degradation despite enhanced joint inflammation.
Arthritis Res Ther 2005;**7**(2):392-401.
- 289. NAGAI Y, HATTORI S, ODAKE S et coll.**
Preparation of peptidyl hydroxamic acid derivatives which inhibit interstitial collagenases.
Matrix 1992;**1**(Suppl):313.
- 290. NAGASAWA T, ARAMAKI M, TAKAMATSU N et coll.**
Oral administration of Porphyromonas gingivalis fimbriae with cholera toxin induces anti-fimbriae serum IgG, IgM, IgA and salivary IgA antibodies.
J Periodont Res 1999;**34**(3):169-174.
- 291. NAGASAWA T, KIJI M, YASHIRO R et coll.**
Roles of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease.
Periodontol 2000 2007;**43**:65-84.
- 292. NAGATA S.**
Apoptosis by death factor.
Cell 1997;**88**(3):355-365.
- 293. NAKAYA H, OSAWA G, IWASAKI N et coll.**
Effects of bisphosphonate on matrix metalloproteinase enzymes in human periodontal ligament cells.
J Periodontol 2000;**71**(7):1158-1166.

- 294. NASSAR CA, NASSAR PO, ABI RACHED RSG et coll.**
Effect of cyclosporin A on alveolar bone homeostasis in a rat periodontitis model.
J Periodont Res 2004;**39**(3):143-148.
- 295. NASSAR PO, NASSAR CA, GUIMARÃES MR et coll.**
Simvastatin therapy in cyclosporine A-induced alveolar bone loss in rats.
J Periodont Res 2009;**44**(4):479-488.
- 296. NEER RM, ARNAUD CD, ZANCHETTA JR et coll.**
Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.
N Engl J Med 2001;**344**(19):1434-1441.
- 297. NILSSON B.**
Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes.
Inflamm Res 2007;**56**(7):269-273.
- 298. NILSSON S, MÄKELÄ S, TREUTER E et coll.**
Mechanisms of estrogen action.
Physiol Rev 2001;**81**(4):1535-1565.
- 299. NOGUCHI K, ISHIKAWA I.**
The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease.
Periodontol 2000. 2007;**43**:85-101.
- 300. NORDERYD OM, GROSSI SG, MACHTEI EE et coll.**
Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation.
J Periodontol 1993;**64**(10):957-962.
- 301. NUMEROF RP et ASADULLAH K.**
Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis.
BioDrugs 2006;**20**(2):93-103.
- 302. NYMAN S.**
Studies on the influence of estradiol and progesterone on granulation tissue.
J Periodont Res 1971;**7**(Suppl):1-24.
- 303. OBENDORF M et PATCHEV VK.**
Interactions of sex steroids with mechanisms of inflammation.
Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004;**3**(4):425-433.
- 304. OFFENBACHER S, HEASMAN PA et COLLINS JG.**
Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression.
J Periodontol 1993;**64**(5 Suppl):432-444.
- 305. OKADA N, MORI N, KORETOMO R et coll.**
Augmentation of the migratory ability of DC-based vaccine into regional lymph nodes by efficient CCR7 gene transduction.
Gene Ther 2005;**12**(2):129-139.
- 306. O'NEILL LAJ et BOWIE AG.**
The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling.
Nat Rev Immunol 2007;**7**(5):353-364.

- 307. O'UCHI N, NISHIKAWA H, YOSHINO T et coll.**
Inhibitory effects of YM175, a bisphosphonate, on the progression of experimental periodontitis in beagle dogs.
J Periodont Res 1998;**33**(4):196-204.
- 308. OXLUND H, DALSTRA M et ANDREASSEN TT.**
Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength.
Calcif Tissue Int 2001;**69**(5):299-304.
- 309. PAGANINI-HILL A.**
The risks and benefits of estrogen replacement therapy: Leisure World.
Int J Fertil Menopausal Stud 1995a;**40**(Suppl 1):54-62.
- 310. PAGANINI-HILL A.**
The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World cohort.
Arch Intern Med 1995b;**155**(21):2325-2329.
- 311. PAGE DM, ROBERTS EM, PESCHON JJ et coll.**
TNF receptor-deficient mice reveal striking differences between several models of thymocyte negative selection.
J Immunol 1998;**160**(1):120-133.
- 312. PAGE RC et KORNMAN KS.**
The pathogenesis of human periodontitis: an introduction.
Periodontol 2000 1997;**14**:9-11.
- 313. PAGE RC, OFFENBACHER S, SCHROEDER HE et coll.**
Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions.
Periodontol 2000 1997;**14**:216-248.
- 314. PAGEAU SC.**
Denosumab.
MAbs 2009;**1**(3):210-215.
- 315. PALMQVIST P, LUNDBERG P, PERSSON E et coll.**
Inhibition of hormone and cytokine-stimulated osteoclastogenesis and bone resorption by interleukin-4 and interleukin-13 is associated with increased osteoprotegerin and decreased RANKL and RANK in a STAT6-dependent pathway.
J Biol Chem 2006;**281**(5):2414-2429.
- 316. PAN G, NI J, WEI YF et coll.**
An antagonist decoy receptor and a death domain-containing receptor for TRAIL.
Science 1997;**277**(5327):815-818.
- 317. PANKHURST CL, WAITE IM, HICKS KA et coll.**
The influence of oral contraceptive therapy on the periodontium--duration of drug therapy.
J Periodontol 1981;**52**(10):617-620.
- 318. PAPADEA C et CHECK IJ.**
Human immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses: biochemical, genetic, and clinical aspects.
Crit Rev Clin Lab Sci 1989;**27**(1):27-58.
- 319. PAPAYIANNI A, SERHAN CN et BRADY HR.**
Lipoxin A4 and B4 inhibit leukotriene-stimulated interactions of human neutrophils and endothelial cells.
J Immunol 1996;**156**(6):2264-2272.

- 320. PAQUETTE DW, LAWRENCE HP, MCCOMBS GB et coll.**
Pharmacodynamic effects of ketoprofen on crevicular fluid prostanoids in adult periodontitis.
J Clin Periodontol 2000;**27**(8):558-566.
- 321. PARFITT AM.**
Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone.
J Cell Biochem 1994;**55**(3):273-286.
- 322. PARK E, JIA J, QUINN MR et coll.**
Taurine chloramine inhibits lymphocyte proliferation and decreases cytokine production in activated human leukocytes.
Clin Immunol 2002;**102**(2):179-184.
- 323. PARK E, QUINN MR et SCHULLER-LEVIS G.**
Taurine chloramine attenuates the hydrolytic activity of matrix metalloproteinase-9 in LPS-activated murine peritoneal macrophages.
Adv Exp Med Biol 2000;**483**:389-398.
- 324. PARKAR MH, NEWMAN HN et OLSEN I.**
Polymerase chain reaction analysis of oestrogen and androgen receptor expression in human gingival and periodontal tissue.
Arch Oral Biol 1996;**41**(10):979-983.
- 325. PASARE C et MEDZHITOV R.**
Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells.
Science 2003;**299**(5609):1033-1036.
- 326. PASARE C et MEDZHITOV R.**
Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity.
Adv Exp Med Biol 2005;**560**:11-18.
- 327. PASCALE D, GORDON J, LAMSTER I et coll.**
Concentration of doxycycline in human gingival fluid.
J Clin Periodontol 1986;**13**(9):841-844.
- 328. PATIL C, ZHU X, ROSSA C et coll.**
p38 MAPK regulates IL-1beta induced IL-6 expression through mRNA stability in osteoblasts.
Immunol Invest 2004;**33**(2):213-233.
- 329. PATIL CS et KIRKWOOD KL.**
p38 MAPK signaling in oral-related diseases.
J Dent Res 2007;**86**(9):812-825.
- 330. PENDYALA G, THOMAS B et KUMARI S.**
The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis.
J Indian Soc Periodontol 2008;**12**(3):79-83.
- 331. PENG G, GUO Z, KINIWA Y et coll.**
Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function.
Science 2005;**309**(5739):1380-1384.
- 332. PERRETTI M, CHIANG N, LA M et coll.**
Endogenous lipid- and peptide-derived anti-inflammatory pathways generated with glucocorticoid and aspirin treatment activate the lipoxin A4 receptor.
Nat Med 2002;**8**(11):1296-1302.

333. PERSSON GR.

Immune responses and vaccination against periodontal infections.
J Clin Periodontol 2005;**32** (Suppl 6):39-53.

334. PERSSON GR, ENGEL D, WHITNEY C et coll.

Immunization against Porphyromonas gingivalis inhibits progression of experimental periodontitis in nonhuman primates.
Infect Immun 1994;**62**(3):1026-1031.

335. PERVIN S, SINGH R, ROSENFELD ME et coll.

Estradiol suppresses MCP-1 expression In vivo : implications for atherosclerosis.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;**18**(10):1575-1582.

336. PESKIN AV et WINTERBOURN CC.

Kinetics of the reactions of hypochlorous acid and amino acid chloramines with thiols, methionine, and ascorbate.
Free Radic Biol Med 2001;**30**(5):572-579.

337. PETELIN M, PAVLICA Z, IVANUSA T et coll.

Local delivery of liposome-encapsulated superoxide dismutase and catalase suppress periodontal inflammation in beagles.
J Clin Periodontol 2000;**27**(12):918-925.

338. PINKUS R, WEINER LM et DANIEL V.

Role of oxidants and antioxidants in the induction of AP-1, NF-kappaB, and glutathione S-transferase gene expression.
J Biol Chem 1996;**271**(23):13422-13429.

339. POULIOT M, CLISH CB, PETASIS NA et coll.

Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to Porphyromonas gingivalis: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease.
Biochemistry 2000;**39**(16):4761-4768.

340. PRADEEP AR et THORAT MS.

Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial.
J Periodontol 2010;**81**(2):214-222.

341. PRESHAW PM.

Host response modulation in periodontics.
Periodontol 2000 2008;**48**:92-110.

342. PRESHAW PM, LAUFFART B, BROWN P et coll.

Effects of ketorolac tromethamine mouthrinse (0.1%) on crevicular fluid prostaglandin E2 concentrations in untreated chronic periodontitis.
J Periodontol 1998;**69**(7):777-783.

343. PRESHAW PM, HEFTI AF, NOVAK MJ et coll.

Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis: a multicenter trial.
J Periodontol 2004;**75**(8):1068-1076.

344. PRESHAW PM, HEFTI AF, JEPSEN S et coll.

Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review.
J Clin Periodontol 2004;**31**(9):697-707.

- 345. PRESHAW PM, NOVAK MJ, MELLONIG J et coll.**
Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing in subjects with periodontal disease.
J Periodontol 2008;**79**(3):440-452.
- 346. PRITZKER LB, SCATENA M et GIACHELLI CM.**
The role of osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human microvascular endothelial cell survival.
Mol Biol Cell 2004;**15**(6):2834-2841.
- 347. PRÜTZ WA, KISSNER R, NAUSER T et coll.**
On the oxidation of cytochrome c by hypohalous acids.
Arch Biochem Biophys 2001;**389**(1):110-122.
- 348. RAJAPAKSE PS, O'BRIEN-SIMPSON NM, SLAKESKI N et coll.**
Immunization with the RgpA-Kgp proteinase-adhesin complexes of *Porphyromonas gingivalis* protects against periodontal bone loss in the rat periodontitis model.
Infect Immun 2002;**70**(5):2480-2486.
- 349. RATEITSCHAK KH, RATEITSCHAK EM et WOLF HF.**
Parodontologie.
Paris : Masson, 2005.
- 350. RE F et STROMINGER JL.**
Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human dendritic cells.
J Biol Chem 2001;**276**(40):37692-37699.
- 351. REDDY MS, PALCANIS KG, BARNETT ML et coll.**
Efficacy of meclufenamate sodium (Meclomen) in the treatment of rapidly progressive periodontitis.
J Clin Periodontol 1993;**20**(9):635-640.
- 352. REDDY MS, WEATHERFORD TW, SMITH CA et coll.**
Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs.
J Periodontol 1995;**66**(3):211-217.
- 353. REDDY MS, GEURS NC et GUNSOLLEY JC.**
Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review.
Ann Periodontol 2003;**8**(1):12-37.
- 354. REYNOLDS JJ et MEIKLE MC.**
Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis.
Periodontol 2000. 1997;**14**:144-157.
- 355. RIDKER PM, RIFAI N, PFEFFER MA et coll.**
Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators.
Circulation 1999;**100**(3):230-235.
- 356. ROBERTS FA, HOUSTON LS, LUKEHART SA et coll.**
Periodontitis vaccine decreases local prostaglandin E2 levels in a primate model.
Infect Immun 2004;**72**(2):1166-1168.

- 357. ROCHA M, NAVA LE, VAZQUEZ DE LA TORRE C et coll.**
Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial.
J Periodontol. 2001;**72**(2):204-209.
- 358. ROGERS JE, LI F, COATNEY DD et coll.**
A p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor arrests active alveolar bone loss in a rat periodontitis model.
J Periodontol 2007;**78**(10):1992-1998.
- 359. ROGERS MJ, FRITH JC, LUCKMAN SP et coll.**
Molecular mechanisms of action of bisphosphonates.
Bone 1999;**24**(Suppl 5):73S-79S.
- 360. ROGERS MJ, GORDON S, BENFORD HL et coll.**
Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates.
Cancer 2000;**88**(12 Suppl):2961-2978.
- 361. ROMANO M, CHEN XS, TAKAHASHI Y et coll.**
Lipoxin synthase activity of human platelet 12-lipoxygenase.
Biochem J 1993;**296**:127-133.
- 362. ROSENSON RS, TANGNEY CC et CASEY LC.**
Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin.
Lancet 1999;**353**(9157):983-984.
- 363. ROYACK GA, NGUYEN MP, TONG DC et coll.**
Response of human oral epithelial cells to oxidative damage and the effect of vitamin E.
Oral Oncol 2000;**36**(1):37-41.
- 364. RUPRECHT CR et LANZAVECCHIA A.**
Toll-like receptor stimulation as a third signal required for activation of human naive B cells.
Eur J Immunol 2006;**36**(4):810-816.
- 365. RUSSELL RGG.**
Bisphosphonates: mode of action and pharmacology.
Pediatrics 2007;**119** (Suppl 2):S150-162.
- 366. RYAN ME et GOLUB LM.**
Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy.
Periodontol 2000 2000;**24**:226-238.
- 367. RYAN ME, RAMAMURTHY S et GOLUB LM.**
Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment.
Curr Opin Periodontol 1996;**3**:85-96.
- 368. SACRE SM, ANDREAKOS E, KIRIAKIDIS S et coll.**
The Toll-like receptor adaptor proteins MyD88 and Mal/TIRAP contribute to the inflammatory and destructive processes in a human model of rheumatoid arthritis.
Am J Pathol 2007;**170**(2):518-525.
- 369. SAKAGUCHI S.**
Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self.
Nat Immunol 2005;**6**(4):345-352.

- 370. SAKELLARI D, GOODSON JM, KOLOKOTRONIS A et coll.**
Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva.
J Clin Periodontol 2000;**27**(1):53-60.
- 371. SAKODA K, YAMAMOTO M, NEGISHI Y et coll.**
Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells.
J Dent Res 2006;**85**(6):520-523.
- 372. SALEM N, LITMAN B, KIM HY et coll.**
Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system.
Lipids 2001;**36**(9):945-959.
- 373. SALVI GE et LANG NP.**
Host response modulation in the management of periodontal diseases.
J Clin Periodontol 2005;**32** (Suppl 6):108-129.
- 374. SANDALON Z, BRUCKHEIMER EM, LUSTIG KH et coll.**
Long-term suppression of experimental arthritis following intramuscular administration of a pseudotyped AAV2/1-TNFR:Fc Vector.
Mol Ther 2007;**15**(2):264-269.
- 375. SATO M, GRASSER W, ENDO N et coll.**
Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure.
J Clin Invest 1991;**88**(6):2095-2105.
- 376. SAVER BG, HUJOEL PP, CUNHA-CRUZ J et coll.**
Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis ?
J Clin Periodontol 2007;**34**(3):214-219.
- 377. SAWA T, NISHIMURA F, OHYAMA H et coll.**
In vitro induction of activation-induced cell death in lymphocytes from chronic periodontal lesions by exogenous Fas ligand.
Infect Immun 1999;**67**(3):1450-1454.
- 378. SAXLIN T, SUOMINEN-TAIPALE L, KNUUTTILA M et coll.**
Dual effect of statin medication on the periodontium.
J Clin Periodontol 2009;**36**(12):997-1003.
- 379. SCHJETNE KW, THOMPSON KM, NILSEN N et coll.**
Cutting edge: link between innate and adaptive immunity: Toll-like receptor 2 internalizes antigen for presentation to CD4+ T cells and could be an efficient vaccine target.
J Immunol 2003;**171**(1):32-36.
- 380. SCHMIDT A, RUTLEDGE SJ, ENDO N et coll.**
Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate.
Proc Natl Acad Sci USA 1996;**93**(7):3068-3073.
- 381. SCHÖNBECK U et LIBBY P.**
Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents ?
Circulation 2004;**109**(21 Suppl 1):II18-26.
- 382. SCHULZ O, DIEBOLD SS, CHEN M et coll.**
Toll-like receptor 3 promotes cross-priming to virus-infected cells.
Nature 2005;**433**(7028):887-892.

- 383. SCHWARTZ MA, VENKATARAMAN S, LIBBY A et coll.**
Sulfur-based inhibitors for matrix metalloproteinases.
Matrix 1992;1(Suppl):309-310.
- 384. SCHWEITZER DH, OOSTENDORP-VAN DE RUIT M, VAN DER PLUIJM G et coll.**
Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate.
J Bone Miner Res 1995;10(6):956-962.
- 385. SEKI H, TANI Y et ARITA M.**
Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1.
Prostaglandins Other Lipid Mediat 2009;89(3-4):126-130.
- 386. SERHAN CN.**
Novel omega -- 3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution.
Pharmacol Ther 2005a;105(1):7-21.
- 387. SERHAN CN.**
Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005b;73(3-4):141-162.
- 388. SERHAN CN.**
Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators.
J Periodontol 2008;79(Suppl 8):1520-1526.
- 389. SERHAN CN et CHIANG N.**
Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus.
Br J Pharmacol 2008;153 (Suppl 1):200-215.
- 390. SERHAN CN, GOTLINGER K, HONG S et coll.**
Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes.
J Immunol 2006;176(3):1848-1859.
- 391. SERHAN CN, HAMBERG M et SAMUELSSON B.**
Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes.
Proc Natl Acad Sci USA 1984;81(17):5335-5339.
- 392. SERHAN CN, HONG S, GRONERT K et coll.**
Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals.
J Exp Med 2002;196(8):1025-1037.
- 393. SERHAN CN, JAIN A, MARLEAU S et coll.**
Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators.
J Immunol 2003;171(12):6856-6865.
- 394. SERHAN CN, MADDOX JF, PETASIS NA et coll.**
Design of lipoxin A4 stable analogs that block transmigration and adhesion of human neutrophils.
Biochemistry 1995;34(44):14609-14615.

- 395. SETO H, OHBA H, TOKUNAGA K et coll.**
Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats.
J Periodont Res 2008;**43**(3):261-267.
- 396. SHARMA A, HONMA K, SOJAR HT et coll.**
Expression of saliva-binding epitopes of the Porphyromonas gingivalis FimA protein on the surface of Streptococcus gordonii.
Biochem Biophys Res Commun 1999;**258**(1):222-226.
- 397. SHARPE AH et FREEMAN GJ.**
The B7-CD28 superfamily.
Nat Rev Immunol 2002;**2**(2):116-126.
- 398. SHERIDAN JP, MARSTERS SA, PITTI RM et coll.**
Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors.
Science 1997;**277**(5327):818-821.
- 399. SHIBUTANI T, INUDUKA A, HORIKI I et coll.**
Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs.
Clin Oral Implants Res 2001;**12**(2):109-114.
- 400. SHIN E, LEE J, KIM T et coll.**
Synthesis and assembly of an adjuvanted Porphyromonas gingivalis fimbrial antigen fusion protein in plants.
Protein Expr Purif 2006;**47**(1):99-109.
- 401. SHINODA H, TAKEYAMA S, SUZUKI K et coll.**
Pharmacological topics of bone metabolism: a novel bisphosphonate for the treatment of periodontitis.
J Pharmacol Sci 2008;**106**(4):555-558.
- 402. SHOJI K, HORIUCHI H et SHINODA H.**
Inhibitory effects of a bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats.
J Periodont Res 1995;**30**(4):277-284.
- 403. SIMONCINI T, MAFFEI S, BASTA G et coll.**
Estrogens and glucocorticoids inhibit endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by different transcriptional mechanisms.
Circ Res 2000;**87**(1):19-25.
- 404. SIMONET WS, LACEY DL, DUNSTAN CR et coll.**
Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density.
Cell 1997;**89**(2):309-319.
- 405. SIOUD M.**
RNA interference and innate immunity.
Adv Drug Deliv Rev 2007;**59**(2-3):153-163.
- 406. SKOGLUND B, FORSLUND C et ASPENBERG P.**
Simvastatin improves fracture healing in mice.
J Bone Miner Res 2002;**17**(11):2004-2008.
- 407. SLOTS J et CONTRERAS A.**
Herpesviruses: a unifying causative factor in periodontitis ?
Oral Microbiol Immunol 2000;**15**(5):277-280.

- 408. SMALLEY JW.**
Pathogenic mechanisms in periodontal disease.
Adv Dent Res 1994;**8**(2):320-328.
- 409. SMITH GN, BRANDT KD et HASTY KA.**
Procollagenase is reduced to inactive fragments upon activation in the presence of doxycycline.
Ann N Y Acad Sci 1994;**732**:436-438.
- 410. SMITH GN, MICKLER EA, HASTY KA et coll.**
Specificity of inhibition of matrix metalloproteinase activity by doxycycline: relationship to structure of the enzyme.
Arthritis Rheum 1999;**42**(6):1140-1146.
- 411. SOCRANSKY SS et HAFFAJEE AD.**
The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts.
J Periodontol 1992;**63**(Suppl 4):322-331.
- 412. SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD, CUGINI MA et coll.**
Microbial complexes in subgingival plaque.
J Clin Periodontol 1998;**25**(2):134-144.
- 413. SOILEAU KM.**
Oral post-surgical complications following the administration of bisphosphonates given for osteopenia related to malignancy.
J Periodontol 2006;**77**(4):738-743.
- 414. SOUBRIER M, MATHIEU S, PAYET S et coll.**
Elderly-onset rheumatoid arthritis.
Joint Bone Spine 2010;**77**(4):290-296.
- 415. STAAL A, FRITH JC, FRENCH MH et coll.**
The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity.
J Bone Miner Res 2003;**18**(1):88-96.
- 416. SUGAWARA S, NEMOTO E, TADA H et coll.**
Proteolysis of human monocyte CD14 by cysteine proteinases (gingipains) from Porphyromonas gingivalis leading to lipopolysaccharide hyporesponsiveness.
J Immunol 2000;**165**(1):411-418.
- 417. SUZUKI T et SULLIVAN DA.**
Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells.
Cornea 2005;**24**(8):1004-1009.
- 418. TAKAISHI Y, IKEO T, MIKI T et coll.**
Suppression of alveolar bone resorption by etidronate treatment for periodontal disease: 4- to 5-year follow-up of four patients.
J Int Med Res 2003;**31**(6):575-584.
- 419. TAKAISHI Y, MIKI T, NISHIZAWA Y et coll.**
Clinical effect of etidronate on alveolar pyorrhoea associated with chronic marginal periodontitis: report of four cases.
J Int Med Res 2001;**29**(4):355-365.

- 420. TAKANO T, FIORE S, MADDOX JF et coll.**
Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 (LXA4) and LXA4 stable analogues are potent inhibitors of acute inflammation: evidence for anti-inflammatory receptors.
J Exp Med; **185**(9):1693-1704.
- 421. TAKEICHI O, HABER J, KAWAI T et coll.**
Cytokine profiles of T-lymphocytes from gingival tissues with pathological pocketing.
J Dent Res 2000; **79**(8):1548-1555.
- 422. TANAKA S, BARBOUR SE, BEST AM et coll.**
Prostaglandin E2-mediated regulation of immunoglobulin G2 via interferon gamma.
J Periodontol 2003; **74**(6):771-779.
- 423. TANI-ISHII N, MINAMIDA G, SAITOH D et coll.**
Inhibitory effects of incadronate on the progression of rat experimental periodontitis by porphyromonas gingivalis infection.
J Periodontol 2003; **74**(5):603-609.
- 424. TARKKILA L, KARI K, FURUHOLM J et coll.**
Periodontal disease-associated micro-organisms in peri-menopausal and post-menopausal women using or not using hormone replacement therapy. A two-year follow-up study.
BMC Oral Health 2010; **10**:10.
- 425. TAUBMAN MA et KAWAI T.**
Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption.
Crit Rev Oral Biol Med 2001; **12**(2):125-135.
- 426. TAUBMAN MA, KAWAI T et HAN X.**
The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies.
J Clin Periodontol 2007; **34**(5):367-369.
- 427. TENENBAUM HC, SHELEMAY A, GIRARD B et coll.**
Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses.
J Periodontol 2002; **73**(7):813-822.
- 428. TENENBAUM HC, TORONTALI M et SUKHU B.**
Effects of bisphosphonates and inorganic pyrophosphate on osteogenesis in vitro.
Bone 1992; **13**(3):249-255.
- 429. TERONEN O, HEIKKILÄ P, KONTTINEN YT et coll.**
MMP inhibition and downregulation by bisphosphonates.
Ann N Y Acad. Sci 1999; **878**:453-465.
- 430. TERONEN O, KONTTINEN YT, LINDQVIST C et coll.**
Inhibition of matrix metalloproteinase-1 by dichloromethylene bisphosphonate (clodronate).
Calcif Tissue Int 1997a; **61**(1):59-61.
- 431. TERONEN O, KONTTINEN YT, LINDQVIST C et coll.**
Human neutrophil collagenase MMP-8 in peri-implant sulcus fluid and its inhibition by clodronate.
J Dent Res 1997b; **76**(9):1529-1537.
- 432. TESHIROGI K, HAYAKAWA M, IKEMI T et coll.**
Production of monoclonal antibody inhibiting dipeptidylaminopeptidase IV activity of Porphyromonas gingivalis.
Hybrid Hybridomics 2003; **22**(3):147-151.

- 433. THEILL LE, BOYLE WJ et PENNINGER JM.**
RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution.
Annu Rev Immunol 2002;**20**:795-823.
- 434. THOMAS JG, METHENY RJ, KARAKIOZIS JM et coll.**
Long-term sub-antimicrobial doxycycline (Periostat) as adjunctive management in adult periodontitis: effects on subgingival bacterial population dynamics.
Adv Dent Res 1998;**12**(2):32-39.
- 435. TJONAHEN E, OH SF, SIEGELMAN J et coll.**
Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis.
Chem Biol 2006;**13**(11):1193-1202.
- 436. TOKER H, OZDEMIR H, EREN K et coll.**
N-acetylcysteine, a thiol antioxidant, decreases alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats.
J Periodontol 2009;**80**(4):672-678.
- 437. TOMOFUJI T, EKUNI D, IRIE K et coll.**
Preventive effects of a cocoa-enriched diet on gingival oxidative stress in experimental periodontitis.
J Periodontol 2009;**80**(11):1799-1808.
- 438. TORALDO G, ROGGIA C, QIAN W et coll.**
IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha from T cells.
Proc Natl Acad Sci USA 2003;**100**(1):125-130.
- 439. TOSHCHAKOV VY, FENTON MJ et VOGEL SN.**
Cutting Edge: Differential inhibition of TLR signaling pathways by cell-permeable peptides representing BB loops of TLRs.
J Immunol 2007;**178**(5):2655-2660.
- 440. TRENT JO, WANG Z, MURRAY JL et coll.**
Lipid bilayer simulations of CXCR4 with inverse agonists and weak partial agonists.
J Biol Chem 2003;**278**(47):47136-47144.
- 441. TRIANTAFILOU M, BRANDENBURG K, GUTSMANN T et coll.**
Innate recognition of bacteria: engagement of multiple receptors.
Crit Rev Immunol 2002;**22**(4):251-268.
- 442. TSURUOKA S, SCHWARTZ GJ, IOKA T et coll.**
Citrate reverses cyclosporin A-induced metabolic acidosis and bone resorption in rats.
Am J Nephrol 2005;**25**(3):233-239.
- 443. UDAGAWA N, TAKAHASHI N, YASUDA H et coll.**
Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function.
Endocrinology 2000;**141**(9):3478-3484.
- 444. UITTO VJ, FIRTH JD, NIP L et coll.**
Doxycycline and chemically modified tetracyclines inhibit gelatinase A (MMP-2) gene expression in human skin keratinocytes.
Ann N Y Acad Sci 1994;**732**:140-151.

- 445. UKAI T, YUMOTO H, GIBSON FC et coll.**
Macrophage-elicited osteoclastogenesis in response to bacterial stimulation requires Toll-like receptor 2-dependent tumor necrosis factor-alpha production.
Infect Immun 2008;**76**(2):812-819.
- 446. VALVERDE P, KAWAI T et TAUBMAN MA.**
Selective blockade of voltage-gated potassium channels reduces inflammatory bone resorption in experimental periodontal disease.
J Bone Miner Res 2004;**19**(1):155-164.
- 447. VALVERDE P, KAWAI T et TAUBMAN MA.**
Potassium channel-blockers as therapeutic agents to interfere with bone resorption of periodontal disease.
J Dent Res 2005;**84**(6):488-499.
- 448. VAN DYKE TE.**
Control of inflammation and periodontitis.
Periodontol 2000 2007;**45**:158-166.
- 449. VAN DYKE TE.**
The management of inflammation in periodontal disease.
J Periodontol 2008;**79**(Suppl 8):1601-1608.
- 450. VAN DYKE TE et SERHAN CN.**
Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases.
J Dent Res 2003;**82**(2):82-90.
- 451. VAN KOOTEN C et BANCHEREAU J.**
Functions of CD40 on B cells, dendritic cells and other cells.
Curr Opin Immunol 1997;**9**(3):330-337.
- 452. VAN TILBURG ML, KOZAROV EV, PROGULSKE-FOX A et coll.**
The effect of monoclonal antibody and route of immunization on the humoral immune response against *Porphyromonas gingivalis*.
Oral Microbiol Immunol 2001;**16**(3):153-162.
- 453. VANE JR et BOTTING RM.**
The mechanism of action of aspirin.
Thromb Res 2003;**110**(5-6):255-258.
- 454. VARDAR S, BAYLAS H et HUSEYINOV A.**
Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis.
J Periodontol 2003;**74**(1):57-63.
- 455. VARDAR-SENGUL S, BUDUNELI E, TURKOGLU O et coll.**
The effects of selective COX-2 inhibitor/celecoxib and omega-3 fatty acid on matrix metalloproteinases, TIMP-1, and laminin-5gamma2-chain immunolocalization in experimental periodontitis.
J Periodontol 2008;**79**(10):1934-1941.
- 456. VAZIRI H, NASERHOJJATI-ROODSARI R, TAHSILI-FAHADAN N et coll.**
Effect of simvastatin administration on periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats.
J Periodontol 2007;**78**(8):1561-1567.

- 457. VERMA JN, RAO M, AMSELEM S et coll.**
Adjuvant effects of liposomes containing lipid A: enhancement of liposomal antigen presentation and recruitment of macrophages.
Infect Immun 1992;**60**(6):2438-2444.
- 458. VERNAL R, DUTZAN N, HERNANDEZ M et coll.**
High expression levels of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand associated with human chronic periodontitis are mainly secreted by CD4+ T lymphocytes.
J Periodontol 2006;**77**(10):1772-1780.
- 459. VERNILLO AT et RIFKIN BR.**
Effects of tetracyclines on bone metabolism.
Adv Dent Res 1998;**12**(2):56-62.
- 460. VÍTKO S et VIKLICKÝ O.**
Cyclosporine renal dysfunction.
Transplant Proc 2004;**36**(Suppl 2):243S-247S.
- 461. VITTÉ C, FLEISCH H et GUENTHER HL.**
Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption.
Endocrinology 1996;**137**(6):2324-2333.
- 462. VONDRACEK SF.**
Managing osteoporosis in postmenopausal women.
Am J Health Syst Pharm 2010;**67**(Suppl 3):S9-19.
- 463. WALKER L, LEVINE H et JUCKER M.**
Koch's postulates and infectious proteins.
Acta Neuropathol 2006;**112**(1):1-4.
- 464. WANG M, SHAKHATREH MK, JAMES D et coll.**
Fimbrial proteins of porphyromonas gingivalis mediate in vivo virulence and exploit TLR2 and complement receptor 3 to persist in macrophages.
J Immunol 2007;**179**(4):2349-2358.
- 465. WANG R, ZHANG L, ZHANG X et coll.**
Differential regulation of the expression of CD95 ligand, receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), and TNF-alpha during T cell activation.
J Immunol 2001;**166**(3):1983-1990.
- 466. WANG R, ZHANG L, ZHANG X et coll.**
Regulation of activation-induced receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) expression in T cells.
Eur J Immunol 2002;**32**(4):1090-1098.
- 467. WANG Y, FEI L, JIN C et coll.**
Effect of estrogen-deficiency on expression of osteoprotegerin in alveolar bone: experiment with rats with periodontitis.
Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2008;**88**(24):1715-1718.
- 468. WEINREB M, QUARTUCCIO H, SEEDOR JG et coll.**
Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys.
J Periodont Res 1994;**29**(1):35-40.

- 469. WEITZ-SCHMIDT G, WELZENBACH K, BRINKMANN V et coll.**
Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site.
Nat Med 2001;**7**(6):687-692.
- 470. WHITNEY C, ANT J, MONCLA B et coll.**
Serum immunoglobulin G antibody to Porphyromonas gingivalis in rapidly progressive periodontitis: titer, avidity, and subclass distribution.
Infect Immun 1992;**60**(6):2194-2200.
- 471. WILEY SR, SCHOOLEY K, SMOLAK PJ et coll.**
Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis.
Immunity 1995;**3**(6):673-682.
- 472. WILLIAMS RC.**
Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future.
J Periodontol 2008;**79**(8 Suppl):1552-1559.
- 473. WILLIAMS RC, JEFFCOAT MK, HOWELL TH et coll.**
Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen.
J Periodontol 1989;**60**(9):485-490.
- 474. WILSON AG.**
Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases.
J Periodontol 2008;**79**(Suppl 8):1514-1519.
- 475. WILSON ME et HAMILTON RG.**
Immunoglobulin G subclass response of localized juvenile periodontitis patients to Actinobacillus actinomycetemcomitans Y4 lipopolysaccharide.
Infect Immun 1992;**60**(5):1806-1812.
- 476. WOODS JM, KATSCHKE KJ, VOLIN MV et coll.**
IL-4 adenoviral gene therapy reduces inflammation, proinflammatory cytokines, vascularization, and bony destruction in rat adjuvant-induced arthritis.
J Immunol 2001;**166**(2):1214-1222.
- 477. YAFFE A, BINDERMAN I, BREUER E et coll.**
Disposition of alendronate following local delivery in a rat jaw.
J Periodontol 1999;**70**(8):893-895.
- 478. YAFFE A, IZTKOVICH M, EARON Y et coll.**
Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats.
J Periodontol 1997;**68**(9):884-889.
- 479. YAMAMOTO M, KAWABATA K, FUJIHASHI K et coll.**
Absence of exogenous interleukin-4-induced apoptosis of gingival macrophages may contribute to chronic inflammation in periodontal diseases.
Am J Pathol 1996;**148**(1):331-339.
- 480. YANG Y, HUANG C, HUANG X et coll.**
Persistent Toll-like receptor signals are required for reversal of regulatory T cell-mediated CD8 tolerance.
Nat Immunol 2004;**5**(5):508-515.

- 481. YASUDA H, SHIMA N, NAKAGAWA N et coll.**
A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function.
Bone 1999;**25**(1):109-113.
- 482. ZAMORE PD, TUSCHL T, SHARP PA et coll.**
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals.
Cell 2000;**101**(1):25-33.
- 483. ZANGER D, YANG BK, ARDANS J et coll.**
Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management.
J Am Coll Cardiol 2000;**36**(6):1797-1802.
- 484. ZHANG W, LI JL, HOSAKA M et coll.**
Cyclosporine A-induced hypertension involves synapsin in renal sensory nerve endings.
Proc Natl Acad Sci USA 2000;**97**(17):9765-9770.
- 485. ZHANG Z et SCHLUESENER HJ.**
Mammalian toll-like receptors: from endogenous ligands to tissue regeneration.
Cell Mol Life Sci 2006;**63**(24):2901-2907.
- 486. ZHENG H, YU X, COLLIN-OSDOBY P et coll.**
RANKL stimulates inducible nitric-oxide synthase expression and nitric oxide production in developing osteoclasts. An autocrine negative feedback mechanism triggered by RANKL-induced interferon-beta via NF-kappaB that restrains osteoclastogenesis and bone resorption.
J Biol Chem 2006;**281**(23):15809-15820.

TABLE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : La pathogénèse de la maladie parodontale humaine..... | 3 |
| Figure 2 : Les complexes microbiens..... | 4 |
| Figure 3 : Métabolisme de l'acide arachidonique..... | 9 |
| Figure 4 : Diagramme sur le rôle des ROS dans la pathogénie des maladies parodontales..... | 11 |
| Figure 5 : Plan de traitement conventionnel en parodontologie..... | 13 |
| Figure 6 : Exemples de sites d'actions pour des thérapeutiques de modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie..... | 15 |
| Figure 7 : Formation endogène des lipoxines..... | 16 |
| Figure 8 : Synthèse des lipoxines..... | 17 |
| Figure 9 : Structures de la LXA4 et de la 15-epi-LXA4..... | 17 |
| Figure 10 : Rôles antagonistes des dérivés de l'acide arachidonique..... | 17 |
| Figure 11 : Les dérivés des acides gras oméga 3 et 6..... | 20 |
| Figure 12 : Formation des résolvines..... | 21 |
| Figure 13 : Synthèse des docosatriènes..... | 21 |
| Figure 14 : Les différentes AT-RvD..... | 21 |
| Figure 15 : Méta-analyse d'études cliniques randomisées utilisant des SDD (20 mg de doxycycline), concernant les changements de niveaux d'attache clinique, pour des profondeurs de poche initiales de 4 à 6 mm..... | 31 |
| Figure 16 : Méta-analyse d'études cliniques randomisées utilisant des SDD (20 mg de doxycycline), concernant les changements de niveaux d'attache clinique, pour des profondeurs de poche initiales ≥ 7 mm..... | 31 |
| Figure 17 : Structures chimiques des pyrophosphates et biphosphonates..... | 32 |
| Figure 18 : Mécanisme d'action d'un ostéoclaste..... | 33 |
| Figure 19 : La voie du mévalonate..... | 39 |
| Figure 20 : Schéma descriptif de la synthèse de RANKL par les lymphocytes T et B..... | 42 |
| Figure 21 : Influence des LT sur la résorption osseuse ostéoclastique..... | 43 |

| | |
|---|----|
| Figure 22 : Schéma de l'apoptose induite par la voie Fas/FasL..... | 50 |
| Figure 23 : La transformation métabolique de l'acide arachidonique via la voie COX..... | 61 |
| Figure 24 : Biosynthèse de l'ATL (lipoxine ciblée par l'aspirine ou 15-épi-lipoxine)..... | 62 |
| Figure 25 : Expression des récepteurs toll-like dans le parodonte..... | 64 |
| Figure 26 : Voies de signalisation des récepteurs toll-like..... | 64 |
| Figure 27 : P.g. exploite le signal "inside-out" du TLR-2 pour manipuler l'immunité innée..... | 66 |
| Figure 28 : Facteurs environnementaux affectant l'épigénome..... | 71 |
| Figure 29 : Structure du glutathione..... | 73 |
| Figure 30 : Mécanisme d'action de la voie de signalisation p38 MAPK..... | 79 |
| Figure 31 : Activités extracellulaires de l'HOCl et de la TauCl..... | 81 |
| Figure 32 : Actions intracellulaires de l'HOCl et de la TauCl..... | 82 |

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : Les facteurs de virulence microbiens..... | 6 |
| Tableau II : Les différentes défaillances des PMN..... | 7 |
| Tableau III : Les différentes cytokines impliquées dans les parodontopathies..... | 8 |
| Tableau IV : Quelques ROS trouvées dans les parodontopathies..... | 11 |
| Tableau V : Action cellulaire des lipoxines..... | 18 |
| Tableau VI : Effets de l'administration de lipoxines sur les parodontopathies, modèles animal..... | 19 |
| Tableau VII : Actions cellulaires des RvE1..... | 22 |
| Tableau VIII : Etudes in vivo, modèle animal, sur les effets des omega 3 PUFA en parodontologie..... | 23 |
| Tableau IX : Etudes in vivo, modèle animal, sur les effets des RvE en parodontologie..... | 24 |
| Tableau X : Les différentes TC et analogues..... | 26 |
| Tableau XI : Récapitulatif des différents rôles et mécanismes d'inhibition de la dégradation de la MEC attribués aux TC..... | 27 |
| Tableau XII : Structure de différents biphosphonates..... | 32 |
| Tableau XIII : Modulation du métabolisme osseux par les biphosphonates..... | 34 |
| Tableau XIV : Récapitulatif de différentes études chez l'animal..... | 36 |
| Tableau XV : Récapitulatif de différentes études chez l'animal..... | 37 |
| Tableau XVI : Récapitulatif de différentes études chez l'humain..... | 38 |
| Tableau XVII : Etudes in vivo, modèle animal, sur les effets des statines sur le parodonte..... | 41 |
| Tableau XVIII : Etudes in vivo, modèle humain, sur les effets des statines sur le parodonte..... | 41 |
| Tableau XIX(1) : Etudes, sur modèle animal, sur l'inhibition de l'axe RANK/RANKL/OPG en parodontologie..... | 46 |
| Tableau XIX(2) : Etudes, sur modèle animal, sur l'inhibition de l'axe RANK/RANKL/OPG en parodontologie..... | 47 |
| Tableau XX : Vaccination contre les bactéries parodontopathogènes, études in vivo, modèle animal..... | 56 |
| Tableau XXI : Médications ayant des propriétés anti-TNF- α | 59 |

| | |
|--|----|
| Tableau XXII : Les inhibiteurs de TNF- α en parodontologie (in vivo, modèle animal)..... | 60 |
| Tableau XXII : Etudes, modèle humain, sur les effets des AINS sur la parodontite..... | 63 |
| Tableau XXIII : Molécules auxquelles réagissent les différents récepteurs toll-like..... | 65 |
| Tableau XXIV : Différences entre les TLR 2 et 4..... | 65 |
| Tableau XXV : Rôles des récepteurs toll-like..... | 66 |
| Tableau XXVI : Les différentes approches testées pour la régulation négative des TLR..... | 67 |
| Tableau XXVII : Résumé des différentes contre-stratégies imaginées..... | 69 |
| Tableau XXVIII : Exemples d'études testant la PTH et la tériparatide, in vivo, sur modèle humain, dans le cadre de l'ostéoporose..... | 76 |
| Tableau XXIX : PTH testée in vivo, sur modèle animal, dans le cadre de parodontopathies..... | 76 |
| Tableau XXX : Effets parodontaux de la supplémentation en œstrogène, chez la femme ménopausée.... | 78 |
| Tableau XXXI : Résumé des propriétés anti- et pro-inflammatoires de l'HOCl et de la TauCl..... | 82 |
| Tableau XXXII : Délai d'application, en parodontologie, de certaines innovations thérapeutiques..... | 84 |

AUTORISATIONS DE REUTILISATION DES FIGURES

AUTORISATION FIGURE 1 :

-----Original Message-----

From: PermissionsUK@wiley.com on eu.wiley.com [mailto:webmaster@wiley.com]

Sent: 30 January 2011 16:32

To: Permission Requests - UK

Subject: Republication Request Form

A00_Salutation: Miss

A01_Initials: M

A02_Last_Name: MOGLIA

A03_Company_Name:

A04_Address: 90 rue Nicolas Appert

A05_Address_Line_2:

A06_City: NANTES

A07_State:

A08_Zip: 44100

A09_Country: FRANCE

A10_Contact_Phone_Number: 0673346867

A11_Fax:

A12_Emails: morgane.moglia@gmail.com

A13_Reference:

A14_Book_Title: periodontology 2000

A15_Book_Author:

A16_Book_ISBN:

A17_Journal_Month: Jun

A18_Journal_Year: 1997

A19_Journal_Volume: 14

A20_Journal_Issue_Number:

A21_Copy_Pages: fig 1

A22_Maximum_Copies: 5

A23_Your_Publisher:

A24_Your_Title: La modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie

A25_Publication_Date: Apr 2011

A26_Format: print

A27_If_WWW_URL: http://

A28_If_WWW_From_Adopted_Book: No

A29_If_WWW_Password_Access: No

A30_If_WWW_Material_Posted_From:

A31_If_WWW_Material_Posted_To:

A32_Print_Run_Size:

A33_If_Intranet_From_Adopted_Book: No

A34_If_Intranet_Password_Access: No

A35_If_Intranet_Material_Posted_From:

A36_If_Intranet_Material_Posted_To:

A37_If_Software_Print_Run:

A38_Comments_For_Request: For a thesis to be dental surgeon

AUTORISATION FIGURE 2 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

| | |
|---------------------------------------|--|
| License Number | 2603550879366 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | John Wiley and Sons |
| Licensed content publication | Journal of Clinical Periodontology |
| Licensed content title | Microbial complexes in subgingival plaque |
| Licensed content author | S.S. Socransky,A.D. Haffajee,M.A. Cugini,C. Smith,R. L. Kent |
| Licensed content date | Feb 1, 1998 |
| Start page | 134 |
| End page | 144 |
| Type of use | Dissertation/Thesis |
| Requestor type | University/Academic |
| Format | Print |
| Portion | Figure/table |
| Number of figures/tables | 14 |
| Original Wiley figure/table number(s) | FIGURE 14 |
| Will you be translating? | No |

AUTORISATION FIGURE 4 :

Pas besoin d'autorisation pour les utilisations non commerciales.

AUTORISATION FIGURE 6 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

| | |
|---------------------------------------|---|
| License Number | 2603551504061 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | John Wiley and Sons |
| Licensed content publication | Periodontology 2000 |
| Licensed content title | Clinical relevance of the host responses of periodontitis |
| Licensed content author | Denis F. Kinane,P. Mark Bartold |
| Licensed content date | Feb 1, 2007 |
| Start page | 278 |
| End page | 293 |
| Type of use | Dissertation/Thesis |
| Requestor type | University/Academic |
| Format | Print |
| Portion | Figure/table |
| Number of figures/tables | 1 |
| Original Wiley figure/table number(s) | FIGURE 1 |
| Will you be translating? | No |

AUTORISATION FIGURE 7 :

--Original Message-----

From: American Academy of Periodontology [mailto:jperio@perio.org]
Sent: Monday, February 07, 2011 7:24 AM
To: Orders
Subject: Permissions Request

The following permissions request was submitted for your consideration.

From

=====
Name: MOGLIA
Organization: NA
Address 1: 90 rue Nicolas Appert
Address 2: NA
City: NANTES
State: FRANCE
Zip: 44100
Country: France
Phone: 0673346867
Fax: NA
Email: morgane.moglia@gmail.com

Article to be reproduced

=====
Title: The management of inflammation in periodontal disease
Lead author: VAN DYKE TE
Year: 2008
Volume: 79
Pages: 1601-1608

Specific materials to be reproduced

=====
Figure(s): 1
Table(s): NA
Material will be used as published in the Journal of Periodontology or Annals of Periodontology? true
Modifications:

If materials are to be included in a publication

=====
Title: La modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie
Author/Editor: MOGLIA M
Publisher: NA
Expected date of publication: April 2011
Type of publication: NA

If materials are to be included in a presentation

=====
thesis to be dental-surgeon
5 copies
For april 2011

AUTORISATION FIGURE 8 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

| | |
|--|---|
| Supplier | Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK |
| Registered Company Number | 1982084 |
| Customer name | Morgane MOGLIA |
| Customer address | 90 rue Nicolas Appert NANTES, other 44100 |
| License number | 2603630157653 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | Elsevier |
| Licensed content publication | Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids |
| Licensed content title | Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution |
| Licensed content author | Charles N. Serhan |
| Licensed content date | September-October 2005 |
| Licensed content volume number | 73 |
| Licensed content issue number | 3-4 |
| Number of pages | 22 |
| Start Page | 141 |
| End Page | 162 |
| Type of Use | reuse in a thesis/dissertation |
| Portion | figures/tables/illustrations |
| Number of figures/tables/illustrations | 1 |
| Format | print |
| Are you the author of this Elsevier article? | No |
| Will you be translating? | No |
| Order reference number | |
| Title of your thesis/dissertation | La modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie |
| Expected completion date | Apr 2011 |
| Estimated size (number of pages) | 85 |
| Elsevier VAT number | GB 494 6272 12 |

AUTORISATION FIGURE 9 :

PAS BESOIN DE PERMISSION POUR LES PUBLICATIONS NON COMMERCIALES

AUTORISATION FIGURE 10 :

-----Original Message-----

From: American Academy of Periodontology [mailto:jperio@perio.org]
Sent: Monday, February 07, 2011 8:16 AM
To: Orders
Subject: Permissions Request

The following permissions request was submitted for your consideration.

From

=====
Name: MOGLIA
Organization: NA
Address 1: 90 rue Nicolas Appert
Address 2: NA
City: NANTES
State: FRANCE
Zip: 44100
Country: France
Phone: 0673346867
Fax: NA
Email: morgane.moglia@gmail.com

Article to be reproduced

=====
Title: Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators
Lead author: SERHAN CN
Year: 2008
Volume: 79
Pages: 1520-1526

Specific materials to be reproduced

=====
Figure(s): 1
Table(s): NA
Material will be used as published in the Journal of Periodontology or Annals of Periodontology? true
Modifications:

If materials are to be included in a publication

=====
Title: LA MODULATION DE LA REPONSE DE L'HOTE EN PARODONTOLOGIE
Author/Editor: MOGLIA M
Publisher: NA
Expected date of publication: April 20011
Type of publication: other
Publication type specifics: thesis

If materials are to be included in a presentation

=====
Thesis to be a dental-surgeon
5 copies

AUTORISATIONS FIGURES 11 ET 12 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

| | |
|---------------------------------------|---|
| License Number | 2603721251855 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | John Wiley and Sons |
| Licensed content publication | British Journal of Pharmacology |
| Licensed content title | Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus |
| Licensed content author | C N Serhan,N Chiang |
| Licensed content date | Mar 1, 2008 |
| Start page | S200 |
| End page | S215 |
| Type of use | Dissertation/Thesis |
| Requestor type | University/Academic |
| Format | Print |
| Portion | Figure/table |
| Number of figures/tables | 2 |
| Original Wiley figure/table number(s) | figure 1a figure 2 |
| Will you be translating? | No |

AUTORISATIONS FIGURES 13 ET 14 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

| | |
|--|---|
| Supplier | Elsevier Limited The Boulevard,Langford Lane Kidlington,Oxford,OX5 1GB,UK |
| Registered Company N° | 1982084 |
| Customer name | Morgane MOGLIA |
| Customer address | 90 rue Nicolas Appert NANTES, other 44100 |
| License number | 2603650745669 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | Elsevier |
| Licensed content publication | Pharmacology & Therapeutics |
| Licensed content title | Novel ω – 3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution |
| Licensed content author | Charles N. Serhan |
| Licensed content date | January 2005 |
| Licensed content volume number | 105 |
| Licensed content issue number | 1 |
| Number of pages | 15 |
| Start Page | 7 |
| End Page | 21 |
| Type of Use | reuse in a thesis/dissertation |
| Intended publisher of new work | other |
| Portion | figures/tables/illustrations |
| Number of figures/tables/illustrations | 2 |
| Format | print |
| Are you the author of this Elsevier article? | No |
| Will you be translating? | No |
| Order reference number | |
| Title of your thesis/dissertation | La modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie |
| Expected completion date | Apr 2011 |
| Estimated size (pages) | 85 |
| Elsevier VAT number | GB 494 6272 12 |

AUTORISATION FIGURES 15 ET 16 :

-----Original Message-----

From: American Academy of Periodontology [mailto:jperio@perio.org]
Sent: Tuesday, February 15, 2011 2:18 PM
To: Orders
Subject: Permissions Request

The following permissions request was submitted for your consideration.

From

=====
Name: MOGLIA
Organization: NA
Address 1: 90 rue Nicolas Appert
Address 2: NA
City: NANTES
State: FRANCE
Zip: 44100
Country: France
Phone: 0673346867
Fax: NA
Email: morgane.moglia@gmail.com

Article to be reproduced

=====
Title: Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review
Lead author: REDDY MS
Year: 2003
Volume: 8
Pages: 12-37

Specific materials to be reproduced

=====
Figure(s): 2 - 3
Table(s): NA
Material will be used as published in the Journal of Periodontology or Annals of Periodontology? true
Modifications:

If materials are to be included in a publication

=====
Title: La modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie
Author/Editor: MOGLIA M
Publisher: NA
Expected date of publication: April 2011

AUTORISATION FIGURE 17 :

Dear Ms Morgane,

Referring to your below request we herewith grant you permission to use Fig 3 from

**Badran Z, Kraehenmann MA, Guicheux J, Soueidan A.
Bisphosphonate in Periodontal Treatment: A review.
Oral Health & Preventive Dentistry 2009;7:3-12**

in your thesis. This permission is granted for one time use only and on condition that full acknowledgement will be given to the source and Quintessence Publishing Co Ltd as the copyright holder.

Good luck with your thesis.

Kind regards,
Gerda Steinmeyer
Quintessenz Verlags-GmbH
Komturstr. 18
D-12099 Berlin
Fon: +49 (0) 30 761 80-612
Fax: + 49 (0) 30 761 80-694
steinmeyer@quintessenz.de

Quintessenz Verlags-GmbH
Geschäftsführer: Dr. h. c. H.-W. Haase / C. W. Haase / A. Ammann
Sitz/Registergericht: Berlin 93 HRB 15.582

AUTORISATION FIGURE 18 :

Miss MOGLIA Morgane
90 rue Nicolas Appert
44100 NANTES
FRANCE
+33673346867
morgane.moglia@gmail.com

March 17, 2011

Miss Moglia Morgane,

You have our permission to reuse in a thesis to be dental-surgeon (Apr 2011) the following material:

Licensed content publication : HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY

Licensed content title : Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption.

Licensed content author : Blair HC et Athanasou NA.

Licensed content date : 2004

Licensed content volume number : 19

Licensed content issue number : 1

Licensed content pages : 189-199

Figure number : 4

Type of use : reuse in a thesis to be dental-surgeon (Apr 2011)

Format : Print

Translation : No

The article in Histology and Histopathology should be properly cited.

Yours sincerely,

AUTORISATION FIGURE 19 :

Title: Simvastatin Decreases IL-6 and IL-8 Production in Epithelial Cells

Author: K. Sakoda, M. Yamamoto, Y. Negishi, J.K. Liao, K. Node, Y. Izumi

Publication: Journal of Dental Research

Publisher: Sage Publications

Date: 06/01/2006

Copyright © 2006, International & American Associations for Dental Research

Gratis

Permission is granted at no cost for sole use in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation. Additional permission is also granted for the selection to be included in the printing of said scholarly work as part of UMI's "Books on Demand" program. For any further usage or publication, please contact the publisher.

AUTORISATION FIGURE 20 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

| | |
|---------------------------------------|---|
| License Number | 2603690755904 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | John Wiley and Sons |
| Licensed content publication | Periodontology 2000 |
| Licensed content title | Interference with immune-cell-mediated bone resorption in periodontal disease |
| Licensed content author | Xiaozhe Han, Toshihisa Kawai, Martin A. Taubman |
| Licensed content date | Oct 1, 2007 |
| Start page | 76 |
| End page | 94 |
| Type of use | Dissertation/Thesis |
| Requestor type | University/Academic |
| Format | Print |
| Portion | Figure/table |
| Number of figures/tables | 1 |
| Original Wiley figure/table number(s) | figure 3 |
| Will you be translating? | No |

AUTORISATION FIGURE 21 :

Title: Involvement of T-Lymphocytes in Periodontal Disease and in Direct and Indirect Induction of Bone Resorption
Author: M.A. Taubman, T. Kawai
Publication: Critical Reviews in Oral Biology & Medicine
Publisher: Sage Publications
Date: 01/01/2001

Copyright © 2001, International & American Associations for Dental Research

Logged in as:
Morgane MOGLIA
Account #:
3000381001

LOGOUT

Gratis

Permission is granted at no cost for sole use in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation. Additional permission is also granted for the selection to be included in the printing of said scholarly work as part of UMI's "Books on Demand" program. For any further usage or publication, please contact the publisher.

AUTORISATION FIGURE 22 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

| | |
|--|---|
| Supplier | Elsevier Limited The Boulevard,Langford Lane Kidlington,Oxford,OX5 1GB,UK |
| Registered Company Number | 1982084 |
| Customer name | Morgane MOGLIA |
| Customer address | 90 rue Nicolas Appert NANTES, other 44100 |
| License number | 2603701385611 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | Elsevier |
| Licensed content publication | Cell |
| Licensed content title | Apoptosis by Death Factor |
| Licensed content author | Shigekazu Nagata |
| Licensed content date | 7 February 1997 |
| Licensed content volume number | 88 |
| Licensed content issue number | 3 |
| Number of pages | 11 |
| Start Page | 355 |
| End Page | 365 |
| Type of Use | reuse in a thesis/dissertation |
| Intended publisher of new work | other |
| Portion | figures/tables/illustrations |
| Number of figures/tables/illustrations | 1 |
| Format | print |
| Are you the author of this Elsevier article? | No |
| Will you be translating? | No |
| Order reference number | |
| Title of your thesis/dissertation | La modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie |
| Expected completion date | Apr 2011 |
| Estimated size (number of pages) | 85 |
| Elsevier VAT number | GB 494 6272 12 |

AUTORISATION FIGURE 23 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

| | |
|---------------------------------------|---|
| License Number | 2603691112743 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | John Wiley and Sons |
| Licensed content publication | Periodontology 2000 |
| Licensed content title | The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease |
| Licensed content author | Kazuyuki Noguchi, Isao Ishikawa |
| Licensed content date | Feb 1, 2007 |
| Start page | 85 |
| End page | 101 |
| Type of use | Dissertation/Thesis |
| Requestor type | University/Academic |
| Format | Print |
| Portion | Figure/table |
| Number of figures/tables | 1 |
| Original Wiley figure/table number(s) | FIGURE 1 |
| Will you be translating? | No |

AUTORISATION FIGURE 24 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

| | |
|--|---|
| Supplier | Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK |
| Registered Company Number | 1982084 |
| Customer name | Morgane MOGLIA |
| Customer address | 90 rue Nicolas Appert NANTES, other 44100 |
| License number | 2603710470806 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | Elsevier |
| Licensed content publication | Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids |
| Licensed content title | Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution |
| Licensed content author | Charles N. Serhan |
| Licensed content date | September-October 2005 |
| Licensed content volume number | 73 |
| Licensed content issue number | 3-4 |
| Number of pages | 22 |
| Start Page | 141 |
| End Page | 162 |
| Type of Use | reuse in a thesis/dissertation |
| Intended publisher of new work | other |
| Portion | figures/tables/illustrations |
| Number of figures/tables/illustrations | 1 |
| Format | print |
| Are you the author of this Elsevier article? | No |
| Will you be translating? | No |
| Order reference number | |
| Title of your thesis/dissertation | La modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie |
| Expected completion date | Apr 2011 |
| Estimated size (number of pages) | 85 |
| Elsevier VAT number | GB 494 6272 12 |

AUTORISATIONS FIGURES 25 ET 26 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

| | |
|---------------------------------------|--|
| License Number | 2603691370943 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | John Wiley and Sons |
| Licensed content publication | Periodontology 2000 |
| Licensed content title | Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease |
| Licensed content author | Rangsini Mahanonda,Sathit Pichyangkul |
| Licensed content date | Feb 1, 2007 |
| Start page | 41 |
| End page | 55 |
| Type of use | Dissertation/Thesis |
| Requestor type | University/Academic |
| Format | Print |
| Portion | Figure/table |
| Number of figures/tables | 2 |
| Original Wiley figure/table number(s) | FIGURE 1 FIGURE 2 |
| Will you be translating? | No |

AUTORISATION FIGURE 27 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

| | |
|---------------------------------------|---|
| License Number | 2603700113455 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | John Wiley and Sons |
| Licensed content publication | Periodontology 2000 |
| Licensed content title | Toll gates to periodontal host modulation and vaccine therapy |
| Licensed content author | George Hajishengallis |
| Licensed content date | Oct 1, 2009 |
| Start page | 181 |
| End page | 207 |
| Type of use | Dissertation/Thesis |
| Requestor type | University/Academic |
| Format | Print |
| Portion | Figure/table |
| Number of figures/tables | 1 |
| Original Wiley figure/table number(s) | FIGURE 1 |
| Will you be translating? | No |

AUTORISATION FIGURE 28 :

-----Original Message-----

From: American Academy of Periodontology [mailto:jperio@perio.org]
Sent: Monday, February 07, 2011 8:23 AM
To: Orders
Subject: Permissions Request

The following permissions request was submitted for your consideration.

From

=====
Name: MOGLIA
Organization: NA
Address 1: 90 rue Nicolas Appert
Address 2: NA
City: NANTES
State: FRANCE
Zip: 44100
Country: France
Phone: 0673346867
Fax: NA
Email: morgane.moglia@gmail.com

Article to be reproduced

=====
Title: Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases
Lead author: Wilson AG
Year: 2008
Volume: 79
Pages: 15141519

Specific materials to be reproduced

=====
Figure(s): 1
Table(s): NA
Quote(s): NA
Material will be used as published in the Journal of Periodontology or Annals of Periodontology? true
Modifications:

If materials are to be included in a publication

=====
Title: LA MODULATION DE LA REPONSE DE L'HOTE EN PARODONTOLOGIE
Author/Editor: MOGLIA M
Publisher: NA
Expected date of publication: April 2011
Type of publication: other
Publication type specifics: THESIS

If materials are to be included in a presentation

=====
for thesis to be dental-surgeon
5 copies

AUTORISATION FIGURE 29 :

This is a License Agreement between Morgane MOGLIA ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

| | |
|---------------------------------------|---|
| License Number | 2603700364218 |
| License date | Feb 07, 2011 |
| Licensed content publisher | John Wiley and Sons |
| Licensed content publication | Periodontology 2000 |
| Licensed content title | The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction |
| Licensed content author | Iain L. C. Chapple, John B. Matthews |
| Licensed content date | Feb 1, 2007 |
| Start page | 160 |
| End page | 232 |
| Type of use | Dissertation/Thesis |
| Requestor type | University/Academic |
| Format | Print |
| Portion | Figure/table |
| Number of figures/tables | 1 |
| Original Wiley figure/table number(s) | FIGURE 10 |
| Will you be translating? | No |

AUTORISATION FIGURE 30 :

Title: p38 MAPK Signaling in Oral-related Diseases
Author: C.S. Patil, K.L. Kirkwood
Publication: Journal of Dental Research
Publisher: Sage Publications
Date: 09/01/2007

Copyright © 2007, International & American Associations for Dental Research

Logged in as:
Morgane MOGLIA
Account #:
3000381001

LOGOUT

Gratis

Permission is granted at no cost for sole use in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation. Additional permission is also granted for the selection to be included in the printing of said scholarly work as part of UMI's "Books on Demand" program. For any further usage or publication, please contact the publisher.

AUTORISATIONS FIGURES 31 ET 32 :

Title: Hypochlorous Acid and Taurine-
N-Monochloramine in
Periodontal Diseases

Author: A. Mainnemaire, B. Mégarbane,
A. Soueidan, A. Daniel, I.L.C.
Chapple

Publication: Journal of Dental Research

Publisher: Sage Publications

Date: 11/01/2004

Copyright © 2004, International & American
Associations for Dental Research

Gratis

Permission is granted at no cost for sole use in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation. Additional permission is also granted for the selection to be included in the printing of said scholarly work as part of UMI's "Books on Demand" program. For any further usage or publication, please contact the publisher.

MOGLIA (Morgane). - La modulation de la réponse de l'hôte en parodontologie.
- 64 f. ; ill. ; tabl. ; 486 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2005)

RESUME

La parodontite est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse et multifactorielle, faisant intervenir des mécanismes étiopathogéniques complexes. Les thérapeutiques actuelles agissent principalement sur l'élimination de la plaque dentaire contenant les bactéries pathogènes. Mais qu'en est-il des recherches sur les traitements modulant la réponse inflammatoire déficiente ? Ces médications, utilisées en tant qu'adjuvants aux thérapeutiques conventionnelles, pourraient permettre un contrôle plus efficace, plus rapide et plus pérenne des maladies parodontales. L'objet de cette thèse est de faire le point sur les thérapeutiques pouvant être utilisées à des fins de modulation de la réponse de l'hôte, dans le cadre de la parodontologie.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie

MOTS CLES MESH

Parodontie - Periodontics

Acides gras insaturés - Fatty Acids, Unsaturated

Lipoxines - Lipoxins

Tétracyclines - Tetracyclines

Vaccins antibactériens - Bacterial vaccines

Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Anti inflammatory Agents, Non Steroidal

Récepteurs de type Toll - Toll-Like Receptors

JURY

Président : Professeur Soueidan A.

Directeur : Docteur Verner C.

Assesseur : Docteur Badran Z.

Assesseur : Demoersman J.