UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2020
N° 3710

L'UTILISATION DES POLYPHENOLS DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES PARODONTALES, INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée
et soutenue publiquement par

CESBRON Lola

Le Lundi 12 Avril 2021 devant le jury ci-dessous

Président : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT
Assesseur : Monsieur le Docteur Alexis GAUDIN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle RENARD
Co-directeur de thèse : Monsieur le Docteur Samuel SERISIER

STATUT DES ENSEIGNANTS

Aide à la composition du jury de thèse

56-01 – Odontologie Pédiatrique et Orthopédie Dento-Faciale		56-02 – Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale
Odontologie Pédiatrique	**ODF**	
PU-PH ● Serena LOPEZ CAZAUX MCU-PH ● Sylvie DAJEAN TRUTAUD ● Tony PRUD'HOMME ● Elisabeth ROY AHU ● Lucas EVRARD PH ● Isabelle HYON	MCU-PH ● Madline HOUCHMAND CUNY ● Marc-Henri NIVET ● Stéphane RENAUDIN AHU ● Mathilde OYALLON *(à partir du 14/12/20)* Assistant Associé ● Aoula LOLAH	MCU-PH ● Gilles AMADOR DEL VALLE ● Frédéric DENIS

57-01 – Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale		
Parodontologie	**Chirurgie Orale**	**Sciences Biologiques**
PU-PH ● Assem SOUEIDAN MCU-PH ● Xavier STRUILLOU ● Christian VERNER AHU ● Charles ALLIOT ● Charles GUIAS	PU-PH ● Philippe LESCLOUS MCU-PH ● Alexandra CLOITRE AHU ● Emilie HASCOET ● Maxime GUILLEMIN ● Pierre KERIBIN	PU-PH ● Brigitte ALLIOT-LICHT MCU-PH ● Emmanuelle RENARD AHU ● Samuel SERISIER

58-01 – Dentisterie Restauratrice, Endodontie, Prothèses, Fonction-dysfonction, Imagerie, Biomatériaux		
OCE	**Prothèses**	**Sciences Anatomiques**
PU-PH ● Fabienne PEREZ MCU-PH ● Valérie ARMENGOL ● Bénédicte ENKEL ● Alexis GAUDIN AHU ● Cécile HEMMING ● Pierre OUVRARD ● Matthieu REMAUD ● Lise TISSERAND PH ● Cécile DUPAS	PU-PH ● Yves AMOURIQ ● Bernard GIUMELLI ● Laurent LE GUEHENNEC MCU-PH ● Pauline BLERY ● François BODIC ● Pierre LE BARS AHU ● Mathilde ARRONDEAU ● Roselyne CLOUET ● Charles HIBON	PU-PH ● Pierre WEISS MCU-PH Hospitalier ● Alain HOORNAERT ● Fabienne JORDANA AHU ● Gildas RÉTHORÉ AUTRES DISCIPLINES ● Jean-Michel BOULER ● Claire VINATIER **Implantologie** MCU-PH Hospitalier ● Alain HOORNAERT

26/11/2020

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 seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation

Remerciements

A Madame le professeur ALLIOT-LICHT Brigitte

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Habilitée à Diriger les Recherches -NANTES-

Pour me faire l'honneur de présider ce jury et pour votre grande expérience, je vous prie de croire en l'expression de ma haute considération et de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur RENARD Emmanuelle

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Département de Sciences Biologiques - NANTES-

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et pour m'avoir guidé dans l'élaboration de ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de mes remerciements.

A Monsieur le Docteur SERISIER Samuel

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires Département de Sciences Biologiques - NANTES -

Pour vos conseils avisés, pour votre expérience et votre soutien, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GAUDIN Alexis

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Ancien Interne des Hôpitaux de Toulouse

Département Odontologie Conservatrice - Endodontie - NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mes respectueux remerciements.

TABLE DES MATIERES :

Introduction **11**

1 Généralités sur les maladies parodontales 12

1.1 Définition des maladies parodontales **13**

1.2 Etiopathogénie des maladies parodontales **13**

1.2.1 Le biofilm 14
1.2.2 Le mécanisme d'action des bactéries 15
1.2.3 Les défenses immunitaires 16
1.2.4 Le stress oxydatif 17

1.3 Traitements actuels et perspectives d'avenir **18**

2 Généralités sur les polyphénols 19

2.1 Extraction des composés phénolique en vue de leur application clinique **22**

2.2 Application clinique **22**

2.2.1 Effets antioxydants 22
2.2.2 Effets anti-inflammatoires 24
2.2.3 Effets antibactériens 26

2.3 Limite d'action des polyphénols **28**

2.4 Conclusion **29**

3 Les polyphénols dans le traitement de la maladie parodontale : étude de la littérature 30

3.1 Études des propriétés antibactérienne et anti-biofilm des polyphénols sur les pathogènes parodontaux **31**

3.2 Études des effets anti-inflammatoire et antioxydant des polyphénols en parodontologie 41

3.3 Possibles utilisations en milieu clinique **54**

3.3.1 Les dentifrices 54
3.3.2 Les bains de bouche 54
3.3.3 Les gels à application locale 54
3.3.4 La forme brute 55

3.4 Conclusion **56**

GLOSSAIRE

LAD : Ligament alvéolo-dentaire

LPS : Lipopolysaccharide

IL : Interleukine

TNF-α : Facteur de nécrose tumorale type alpha

COX : Cyclooxygénase

MMP : Métalloprotéinase matricielle

PGE2 : Prostaglandine E2

HGF : Fibroblastes gingivaux humains

FimA : Fimbriae de type I

Hag A et Hag B : Hémagglutinine A et hémagglutinine B

NO : Oxyde nitrique

iNOS : Oxyde nitrique synthase

NF-kB : Facteur nucléaire kappa B

JAK-STAT : Janus kinases - Transducteurs de signaux et activateurs de transcription

RanK-L : Ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa-B

ICAM-1 : Molécules d'adhésion intercellulaire-1

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

ADN / ARNm : Acide désoxyribonucléique / acide ribonucléique messager

CFU : Unité formant une colonie

RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase à partir d'ARN

ELISA : Dosage immuno-enzymatique sur support solide

OH : Fonction hydroxyle

HPLC : Cellules du ligament parodontal humain

TAS : Capacité anti-oxydante totale

TOS : statut oxydant total

CLSM : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

PLA2 : Phospholipase A2

Introduction

On entend dire que manger un carreau de chocolat, boire un verre de vin rouge ou une tasse de thé vert chaque jour serait bénéfique pour la santé, mais pour quelles raisons ?
Au-delà des bienfaits des vitamines et minéraux présents dans la composition des végétaux on retrouve une classe de composés qui ont démontré des effets bénéfiques sur l'organisme : les polyphénols.

Mais que sont les polyphénols et d'où proviennent-ils ?

Quelles sont leurs propriétés et quelle utilisation pourrions-nous en faire en parodontologie ?

Dans la première partie, la physiopathologie de la maladie parodontale sera décrite.
En effet cette maladie est la principale cause de perte de dent ce qui en fait un réel enjeu de santé publique.

Aujourd'hui, la prévention a pris une place importante, cependant, quand la maladie est installée une élimination mécanique des bactéries est nécessaire.
Parfois des adjuvants thérapeutiques peuvent aider à réduire la charge bactérienne ou l'inflammation. Certains d'entre eux, de par leur activité à large spectre, peuvent avoir des effets indésirables et permettre la croissance d'espèces résistantes.
L'utilisation de composés permettant de réduire de manière ciblée les bactéries pathogènes et de réduire l'inflammation en même temps semble une perspective intéressante dans la prévention ou le maintien post-traitement parodontal.

Dans la deuxième partie il sera question des polyphénols : où les trouver ? Comment les utiliser et pour quelles raisons ?

Les polyphénols sont une source naturelle de composés aux nombreuses propriétés : des effets antioxydants, antibactériens et anti-inflammatoires sont mis en évidence ce qui ferait d'eux des candidats prometteurs.

Dans la troisième partie l'étude de la littérature sur les essais cliniques des 5 dernières années permettra d'étudier les avancées en termes d'utilisation des polyphénols en parodontologie.

Le but de cette thèse est donc de répondre à ces interrogations, pour mettre à jour les connaissances actuelles, grâce à une étude de la littérature.

1 Généralités sur les maladies parodontales

Le parodonte est l'ensemble des tissus qui entourent la dent et la maintiennent ancrée dans la cavité buccale. Le parodonte est divisé en parodonte superficiel et parodonte profond. (1) (*Figure 1)*

- Le parodonte superficiel est composé de la muqueuse gingivale. Elle recouvre le parodonte profond. Elle est composée d'un épithélium et d'un tissu conjonctif. Elle participe au système d'ancrage via l'épithélium de jonction adhérent à l'émail et l'attache conjonctive constituée de réseaux de fibres permettant d'assurer la tension de la muqueuse et son immobilisation.

- Le parodonte profond est constitué du :

    - Procès alvéolaire, qui correspond au tissu osseux qui entoure la dent.
    - Ligament alvéolo dentaire, qui relie par des fibres de collagènes le cément de la racine de la dent à la paroi de l'alvéole. (1)

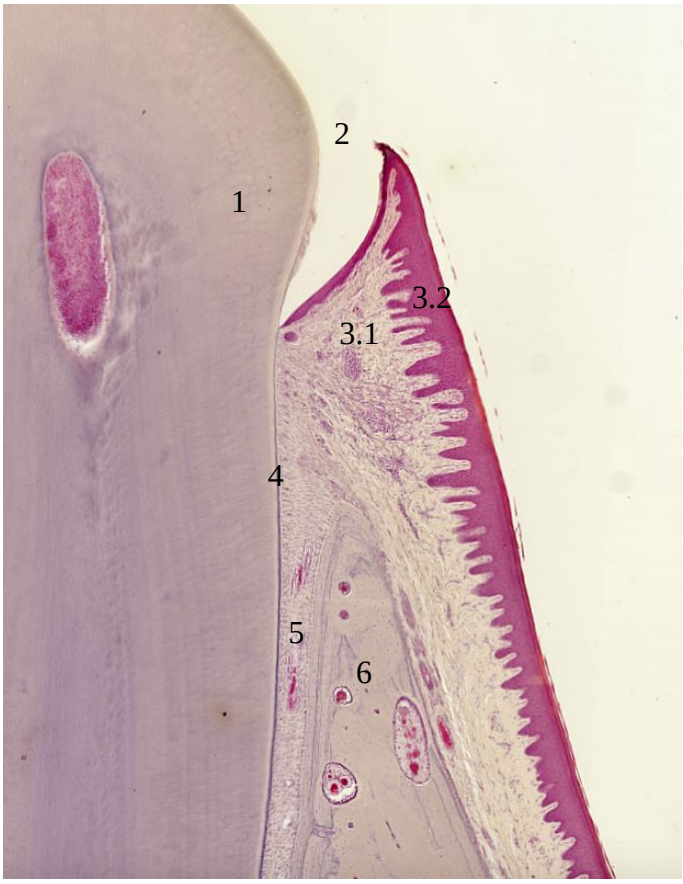

Figure 1 : Coupe histologique des éléments du parodonte :

1 Dentine, 2 Emplacement de l'émail, 3.1 Muqueuse gingivale – tissu conjonctif, 3.2 Muqueuse gingivale - épithélium oral gingival, 4 Cément, 5 Ligament alvéolo-dentaire, 6 Procès alvéolaire. (Photo du département de Biologie Orale UFR Odontologie de Nantes)

1.1 Définition des maladies parodontales

Les maladies parodontales sont définies comme des maladies inflammatoires d'origine infectieuse. Ces pathologies affectent les tissus de soutien des dents.
Elles sont les principales maladies bucco-dentaires pouvant entraîner la perte de dents, si elles ne sont pas contrôlées. De ce fait elles posent un réel problème de santé publique. (1)

Cliniquement, les maladies parodontales se manifestent par la présence d'un gonflement et d'un saignement des gencives. Au fur et à mesure de la progression de la maladie des migrations et des mobilités dentaires peuvent apparaître allant jusqu'à la perte des dents. (1)

Selon la *nouvelle classification des maladies parodontales de Chicago 2017* on différencie :

- **La santé parodontale**, une absence d'inflammation clinique. C'est-à-dire pas d'érythème, d'œdème, de symptômes, un saignement au sondage inférieur à 10% et une profondeur de sondage inférieure ou égale à 3 millimètres.

- **La gingivite,** une altération réversible des tissus mous sans perte d'attache clinique. Les signes suivants peuvent être retrouvés : œdème, douleur, saignement, halitose.

- **La parodontite**, une altération irréversible des tissus mous et durs. Les signes suivants peuvent être retrouvés : perte d'attache clinique, lyse osseuse radiographique, saignements gingivaux. Elle est définie par un stade (qui correspond au degré d'atteinte parodontale) et un grade (qui correspond à la rapidité de progression). Elle est localisée si elle touche moins de 30% des sites dentaires et généralisée si elle touche plus de 30% des sites.

1.2 Etiopathogénie des maladies parodontales

Le principal agent étiologique de ces maladies sont les bactéries de la plaque dentaire. En effet, lorsque les dents ne sont pas nettoyées, les bactéries s'accumulent à leur surface et forment un biofilm complexe appelé plaque bactérienne. (4)

A l'état sain, les bactéries ou leurs constituants sont présents en quantité limitée et la réponse à leur présence est physiologique. Au fur et à mesure de l'accumulation de plaque la réponse de l'hôte contre les agents pathogènes se mets en place au détriment des structures parodontales. En cas de déséquilibre en faveur de l'agent agresseur ou au niveau de la réponse de l'hôte, trop ou pas assez efficace, la pathologie apparait. (4) *(Figure 2)*

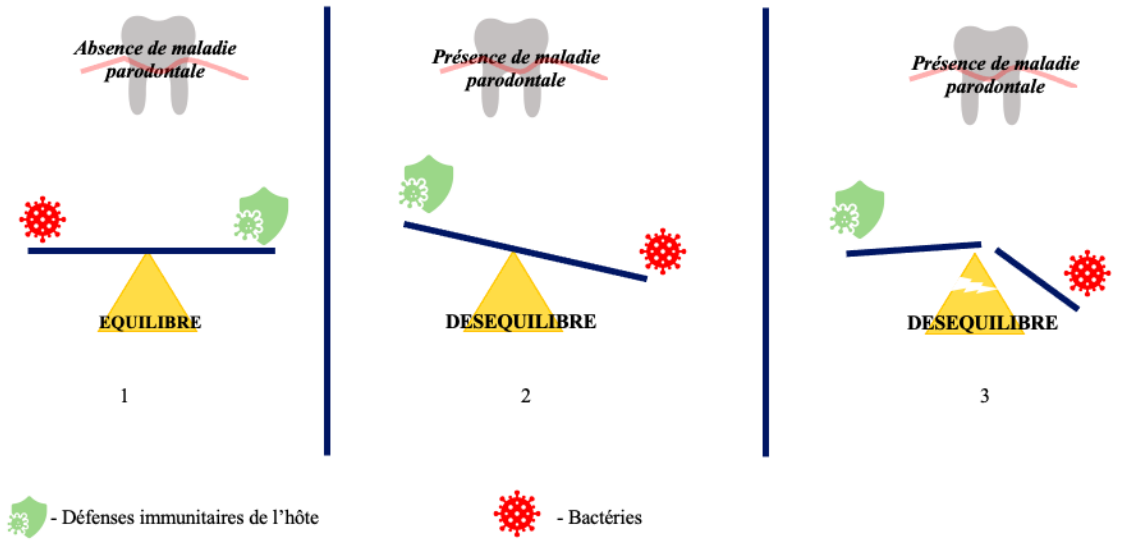

Figure 2 : Les maladies parodontales sont induites par un déséquilibre entre la virulence bactérienne et les défenses de l'hôte.

1-Équilibre, 2-Déséquilibre due à la virulence bactérienne, 3-Double déséquilibre due à la virulence bactérienne et aux défenses de l'hôte.

1.2.1 Le biofilm

Le développement d'un biofilm, d'une communauté organisée, est un processus complexe. Cela commence par l'adhésion de colonisateurs primaires sur les surfaces dentaires qui reconnaissent des récepteurs spécifiques produits par une pellicule appelée pellicule acquise d'origine exogène (PEA) composée de protéines salivaires. Les bactéries colonisatrices primaires comme *Streptococcus sp.* émettent ensuite des enzymes tel que des glucosyltransférases qui permettent aux colonisateurs secondaires de s'attacher. (6)

La formation du biofilm à proprement parler commence quand des couches successives de bactéries s'empilent et forment une colonie complexe. Par la suite le biofilm murît et s'épaissit jusqu'à devenir macroscopique et peut libérer une partie de ses bactéries pour qu'elles aillent coloniser d'autres sites. (6)

La communication inter-bactérienne se doit d'être efficace afin d'aider les bactéries à détecter la densité de population microbienne présente à un endroit. Cette communication s'appelle le quorum sensing, elle est liée à l'échange de signaux moléculaires.
Cela permet une action coordonnée des bactéries sur la virulence, la formation d'un biofilm et même la résistance microbienne. (6) *(Figure 3)*

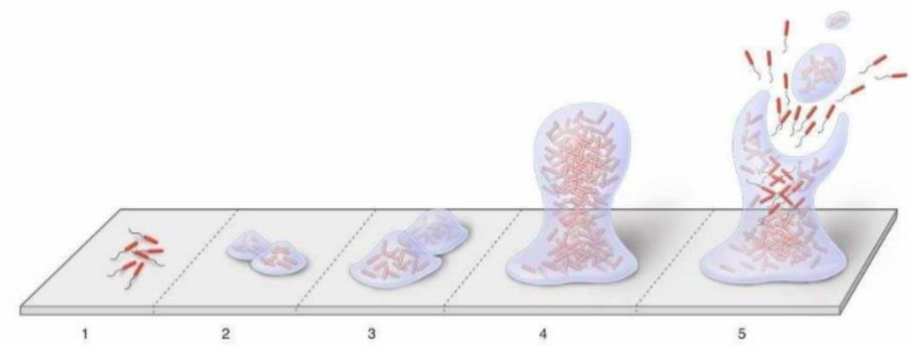

Figure 3 : Schéma de la formation du biofilm. (1)

1 : Attachement réversible, 2 : Attachement irréversible (formation d'une matrice), 3 : Maturation par couches successives, 4 : Maturation maximale 5 : Détachement.

Une vingtaine d'espèces bactérienne sont retrouvées dans les maladies parodontales. Des bactéries aérobies ou anaérobies facultatives forment des colonies qui servent secondairement de fixation à des bactéries anaérobies.
Les bactéries du complexe rouge *(Socransky & al., 1998),* sont les plus parodontopathogènes. Parmi elles, on retrouve : *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf) et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)
Ensemble elles induisent une production excessive de médiateurs immuno-inflammatoires et d'enzymes qui conduisent à la dégradation des tissus parodontaux. (1)

Il semble intéressant que la recherche se tourne vers des composés ayant des effets antiadhésifs, ce qui empêcherait la colonisation primaire. Ainsi que sur des composés qui auraient une action sur la communication inter-bactérienne ce qui inhiberait toute action coordonnée du biofilm et donc la fixation des parodontopathogènes.

1.2.2 Le mécanisme d'action des bactéries

Pour que le pouvoir pathogène des bactéries soit déclenché il faut tout d'abord que celles-ci adhèrent à une surface tissulaire puis à une cellule. Pour cela les bactéries possèdent des facteurs d'adhésions sur leur membrane externe. (2)

Les hémagglutinines (comme hag A et hag B) sont un exemple d'adhésines permettant aux bactéries de reconnaitre les cellules cibles, de s'y fixer et de fusionner avec elles. Suite à la fusion, le matériel génétique bactérien atterrit dans le cytoplasme de la cellule hôte.
Les hémagglutinines permettent aussi de s'accrocher aux érythrocytes (globules rouges) afin de libérer des composants essentiels à la croissance des bactéries. (2)

Afin de se disséminer dans les tissus, les bactéries peuvent produire des substances lytiques à partir de certains appendices protéiques de leur membrane tel que les fimbriaes.
Par exemple les gingipaïnes sont des protéases qui possèdent une activité protéolytique sur le collagène, la fibronectine, l'immunoglobuline G et le TNF-α conduisant à la destruction du tissu hôte. (2)
Certaines bactéries possèdent le pouvoir de produire des toxines contre les cellules hôtes. Le lipopolysaccharide (LPS) est une de ces toxines et est produite principalement par des bactéries à gram négatif. Son rôle est de permettre la survie des bactéries. Le LPS est reconnu par les cellules de l'hôte via le TLR4. L'activation de TLR4 induit une cascade de réaction cellulaire aboutissant à la production de molécules pro-inflammatoires. Ces molécules sont produites dans le but d'éliminer l'agent pathogène.

Une thérapie éliminant spécifiquement les bactéries parodontopathogènes (telle que *Porphyromonas Gingivalis*) permettrait de réduire les effets délétères sur les tissus. Plusieurs cibles sur les différents composants des membranes bactériennes peuvent permettre d'éliminer les bactéries. (6)

1.2.3 Les défenses immunitaires

De nombreux mécanismes de défenses coordonnés assurent une protection de l'organisme contre les infections. Leur but est de reconnaitre ce qui est étranger au corps et de l'éliminer. (6)

Lors de l'arrivée d'un agent pathogène le système immunitaire va être activé. Il se produira la libération de molécules pro-inflammatoires comme des cytokines ou des eicosanoïdes, la libération de ces molécules a pour but d'amplifier la réaction inflammatoire en stimulant l'arrivée de cellules de défenses sur le site de l'infection. (2)

Parmi les molécules pro-inflammatoires on retrouve le facteur de nécrose tumorale-a (TNF-a), l'interleukine IL-1β, l'interleukine IL-6, l'interleukine IL-8, la cyclooxigénase-2 (COX-2) et les prostaglandines PGE2.
La libération de ces molécules entraîne une rougeur, une douleur, une chaleur et un gonflement des tissus ainsi qu'une augmentation du flux vasculaire. (2)

Au cours du processus inflammatoire, les molécules d'adhésions, comme l'ICAM-1 et la P-sélectine sont activées pour permettre aux leucocytes (globules blancs) de se lier aux cellules endothéliales et migrer dans les tissus endommagés.
Des métallo protéinases matricielles (MMP) sont aussi produites en plus grandes quantité par rapport à l'état sain. Ces enzymes participent à l'homéostasie tissulaire, c'est-à-dire au renouvellement des composant de la matrice extracellulaire, en dégradant les éléments à renouveler. Il existe plusieurs sortes de MMPs, parmi lesquelles MMP-1 (collagénase-1) et MMP-2 (gélatinase-A).
En cas d'inflammation, elles sont produites en quantité pour induire une destruction tissulaire et faciliter le passage des cellules de l'inflammation vers les sites contaminés.
La COX-2 sera elle responsable spécifiquement du maintien de l'inflammation locale. (2)

La réponse inflammatoire participe à la réponse immunitaire innée. Cette réponse immunitaire est-dite non spécifique car elle ne fait pas appel aux cellules immunitaires mémoires, elle est activée rapidement pour permettre de supprimer l'agent pathogène.
Les cellules de l'immunité innée sont les monocytes, les macrophages, les polymorphonucléaires, les mastocytes, les cellules dendritiques, … La plupart d'entre elles ont la capacité d'éliminer les agents pathogènes par phagocytose. Certaines cellules comme les monocytes et les cellules dendritiques sont présentatrices d'antigènes, elles sont équipées d'une molécule de classe 2 du CMH sur lequel est présent l'antigène bactérien, qui permettra l'activation des cellules T dans les ganglions lymphatiques, c'est la réponse adaptative.
Cette réponse est plus puissante et plus spécifiques, elle permet de produire des cellules mémoires, qui permettront une réponse plus rapide ultérieurement. (2)

La réponse adaptative peut être activée selon deux voies, l'un à médiation cellulaire via les cellules T, l'autre à médiation humorale via les cellules B qui se différentient en plasmocyte et produisent des immunoglobulines capables de se fixer sur l'agent pathogène pour l'éliminer. (2)

Au cours de l'inflammation des voies de transcriptions intracellulaires peuvent être activées par les antigènes ou par les cytokines produites par d'autres cellules. L'activation de ces voies aboutit à la production de molécules participant au mécanisme d'inflammation. Parmi ces facteurs de transcription deux voies sont plus impliquées dans l'inflammation.

- La voie impliquant le facteur nucléaire kappa B (NF- kB) : cette voie régule la production de molécules pro-inflammatoires et la différenciation des ostéoclastes via l'activation du récepteur RanK-L.
- La voie JAK-STAT (Janus kinases - Transducteurs de signaux et activateurs de transcription) est une voie qui régule l'activation des cellules B et T dans la réponse immunitaire.

Les agents pathogènes cherchent à tromper les défenses de l'hôte afin d'infecter les tissus avec succès tout en échappant à la destruction. Pour cela ils induisent un déséquilibre des défenses immunitaires. Les voies de l'inflammation peuvent être suractivées et aboutir à la destruction du tissu via l'hôte lui-même.
Par exemple les bactéries parodontopathogènes peuvent induire une surproduction de MMP par les cellules de défenses et engendrer une destruction des constituants de la matrice extracellulaire.
De même, les pathogènes parodontaux peuvent induire une production excessive de molécules d'adhésion et attirer sur le site un très grand nombre de cellules phagocytaires qui produisent du COX-2 et maintiennent la réponse inflammatoire plus longtemps (2)

Une thérapeutique combinant un effet anti-inflammatoire et antibactérien est donc indispensable pour permettre la disparition de l'inflammation.

1.2.4 Le stress oxydatif

La production de radicaux libres est un mécanisme biologique indispensable au fonctionnement d'une cellule. Les radicaux libres sont des sous-produits de la respiration mitochondriale productrice d'énergie.

Des espèces réactives oxygénées et/ou azotées (appelées ROS (Reactive Oxygen Species) ou RNS (Reactive Nitrogen Species)) sont produites au cours de ces réactions métaboliques. Ces espèces réactives sont des radicaux libres, des ions oxygénés ou des peroxydes qui sont chimiquement très actifs puisqu'ils présentent des électrons non appariés à leurs surfaces, ce qui les rend instables et très cytotoxiques. (3)

Il existe naturellement des antioxydants endogènes qui permettent de réguler la production de ces ROS et RNS. Ces antioxydants sont des molécules possédant un excès d'électrons sur leurs couches externes, ils peuvent donc facilement en léguer aux molécules oxydées. (3)

Dès que le système de défense est submergé par les ROS et les RNS cela devient une situation pathologique puisque cela a un impact sur la cellule : c'est le stress oxydatif.

Les ROS recherchent dans la cellule un électron pour compléter leur couche externe, pour cela ils vont aller « oxyder » une autre molécule la rendant à son tour agressive. (3)

Au cours de la maladie parodontale des molécules pro oxydantes sont produites directement par les bactéries de la plaque dentaire ou bien par l'intermédiaire des leucocytes polymorphonucléaires (PMN) activés par la réponse immunitaire de l'hôte. En cas de déséquilibre la production se trouve augmentée. (3)

On retrouve chez les patients atteints de maladies parodontales un taux important d'espèces réactives oxygénées qui produisent des radicaux libres nocifs.
Ces molécules sont responsables des destructions parodontales par oxydation de l'ADN, des protéines et des lipides (peroxydation lipidique). Ils stimulent donc indirectement la résorption osseuse ostéoclastique qui provoque la perte osseuse alvéolaire. (3)

Dans un contexte pathologique le taux de molécules oxydées est trop important pour être régulé seulement par des antioxydants endogènes c'est pour cette raison que des antioxydants d'origine exogène sont requis. (3)

L'utilisation d'antioxydants exogènes constitue donc un outil de prévention et de traitement des maladies parodontales. En limitant le taux de radicaux libres formés comme le monoxyde d'azote (NO), ils permettent de stopper le stress oxydatif délétère à la cellule et aux tissus.

1.3 Traitements actuels et perspectives d'avenir

Afin d'amorcer la cicatrisation parodontale il est impératif de diminuer la charge bactérienne, de contrôler l'inflammation pour permettre de régénérer ou réparer les tissus détruits et de retrouver une étanchéité parodontale.

La première technique utilisée pour diminuer la charge bactérienne est le brossage des dents, réalisé de manière biquotidienne. Le brossage doit être effectué sur les surfaces externes et inter-dentaire. Des détartrages réguliers doivent être effectués chez le dentiste pour éliminer le tartre qui aurait pu se développer malgré les brossages.
Lorsque le patient est atteint de parodontite, l'élimination du tartre et des bactéries sous gingivales devient nécessaire. Le chirurgien-dentiste réalise alors un surfaçage radiculaire ou un débridement selon les instruments utilisés. Cet assainissement peut être réalisé avec ou sans abord chirurgical selon la situation clinique.
Une fois la maladie parodontale stabilisée par les différents assainissements, il est nécessaire de réaliser des maintenances régulières. (3)

En complément des techniques mécaniques utilisées en première intention il peut être bénéfique dans certain cas d'ajouter des agents chimiques tels que :

- Des antibiotiques
- Des antiseptiques (comme la Chlorhexidine)

Ces agents chimiques, même s'ils sont efficaces, présentent l'inconvénient d'éliminer les bactéries de manière non sélective, les pathogènes et les non pathogènes. Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotiques perturbe la flore intestinale et peut permettre le développement de bactéries résistantes. (4)
Il devient important de développer de nouveaux agents antibactériens qui soient plus sélectifs dans leur activité antibactérienne.
L'agent thérapeutique adjuvant idéal devra être antibactérien, anti-inflammatoire et antioxydant, mais aussi ne pas présenter d'effets indésirables, dans le but de prévenir l'apparition de la maladie, d'aider au traitement parodontal et de prévenir la récidive de la maladie sur le long terme. (9)

Dans le cadre de la parodontite le développement d'un agent thérapeutique adjuvant doit en plus posséder les propriétés suivantes :

- Être facile à administrer
- Atteindre le fond de la poche parodontale et y persister suffisamment longtemps pour permettre d'être efficace.

Les polyphénols sont des composés naturels plus en plus connus pour leurs effets antibactériens, anti-inflammatoires et antioxydants. De part ces effets ils peuvent présenter un intérêt certain dans le traitement et la prévention de la maladie parodontale.
Nous allons maintenant présenter ces composés et leurs propriétés, puis rechercher dans la littérature les avancées en recherche sur leur utilisation en parodontologie. (13)

2 Généralités sur les polyphénols

Les polyphénols sont des molécules contenant au moins un cycle aromatique à 6 carbones (phénol) porteur d'une ou plusieurs fonctions hydroxyles (OH). (7) (*Figure 4*)

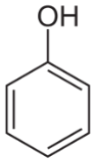

Figure 4 : Phénol - le plus simple des composés phénoliques

Ils sont retrouvés principalement dans les végétaux où ils participent à leur métabolisme secondaire. (7) Les métabolites secondaires participent à la vie relationnelle des plantes avec leur environnement, ils ont des rôles très variés. Ils peuvent servir de moyens de défense et produire des sécrétions amères ou toxiques pour les prédateurs, ou au contraire, attirer certaines espèces ayant des rôles bénéfiques comme les pollinisateurs. Ils peuvent également participer à la communication des plantes entre elles, par l'émissions de messages d'alerte par exemple, ou encore faire partie de la structure de la plante comme les tanins et la lignine. (7)

L'intérêt pour les polyphénols est croissant depuis plusieurs années, de par leurs effets bénéfiques sur la santé. En effet, les polyphénols sont des antioxydants naturels et suscitent de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer, des maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives. Ils sont également utilisés comme additifs pour l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique. (7)

Les polyphénols sont retrouvés dans de nombreux aliments que nous consommons régulièrement :

- **Les céréales** (riz, avoine, maïs, blé, orge)
- **Le café, le cacao et le thé**
- **Les fruits** (baies, agrumes, drupes, courges, légume tige (rhubarbe), fruits tropicaux (banane, kiwi, mangue, papaye, …))
- **Les boissons alcoolisées** (bière, cidre, liqueurs, spiritueux et vins) produits par le mélange de céréales et de fruits.
- **Les huiles**
- **Les assaisonnements** (herbes, épices)
- **Les graines** (fruits à coques, haricots, soja, lentilles)
- **Les légumes** (choux, oignons, légume gousse, légume racine (carotte), tubercules, légume tige (céleri))

Source : http://phenol-explorer.eu/

Ces aliments contiennent des mélanges complexes de polyphénols dont certains sont plus intéressants pour la santé que d'autre.
L'identification de leur substance active et les effets qu'elles peuvent produire sur les cellules et les tissus font actuellement l'objet de nombreuses études. (51)

Il existe une très grande variété de polyphénols liés à leur diversité de structures chimiques. Il est donc difficile d'en établir une classification précise. Néanmoins nous pouvons retenir qu'il existe les acides phénoliques, les flavonoïdes qui représentent la majorité des composés. (51) (*Figure 5*)

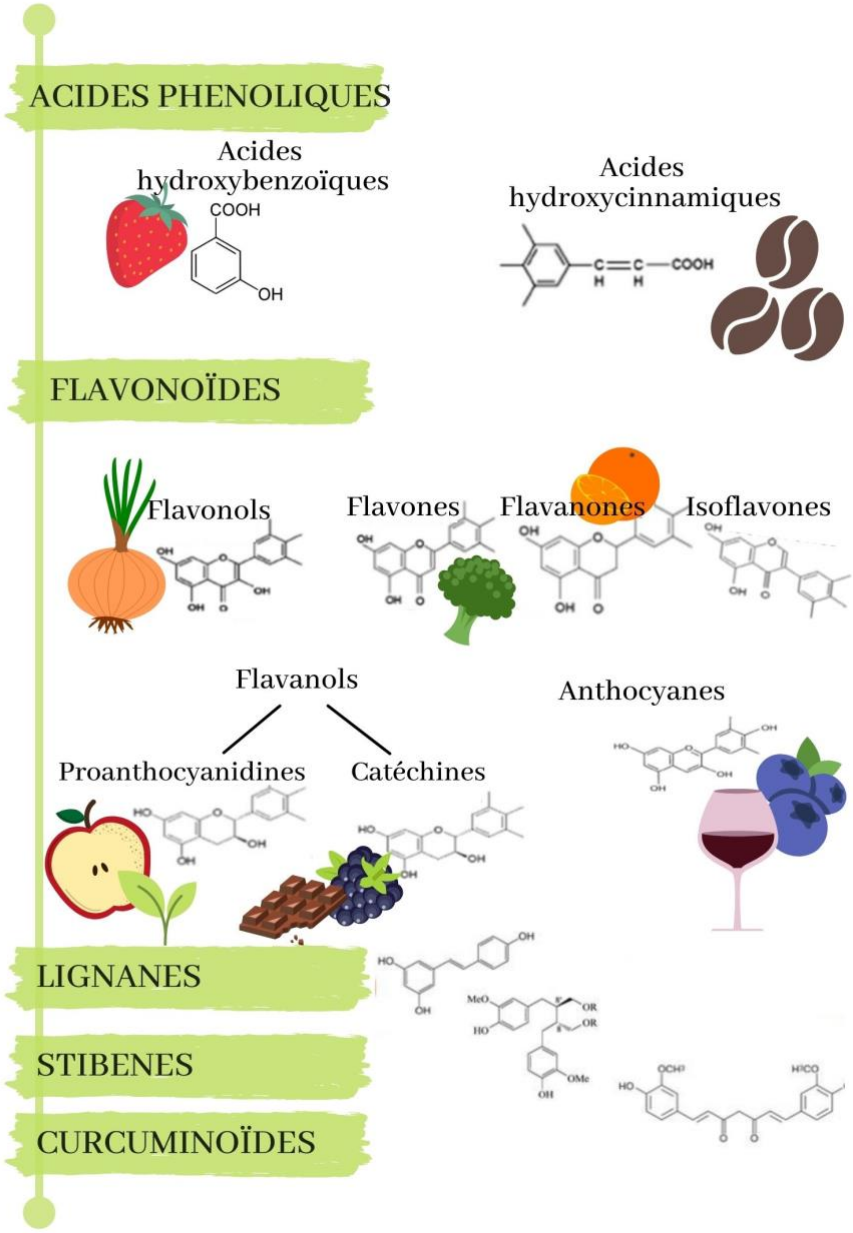

Figure 5 : Schéma de la diversité chimique des polyphénols. Les acides phénoliques et les flavonoïdes sont les plus retrouvé dans la nature.

Schéma inspiré de : https://www.sge-ssn.ch/media/Manach_SSN_Versionweb-1.pdf

Certains polyphénols sont spécifiques d'une source d'aliment (les flavanones par exemple ne sont retrouvés que dans les agrumes) alors que d'autres sont retrouvés dans plusieurs types d'aliments (les flavanols sont aussi très présents dans le chocolat et le vin rouge). (52) (*Figure 6*)

Figure 6 : Source des polyphénols : certains sont retrouvés dans plusieurs aliments alors que d'autres ne sont présents que dans un seul.

Schéma inspiré de : https://www.sge-ssn.ch/media/Manach_SSN_Versionweb-1.pdf

Il faut retenir que les flavonoïdes représentent la famille de polyphénols la plus abondante. Ce qui peut amener à une classification simplifiée à flavonoïdes et non-flavonoïdes. (11)

2.1 Extraction des composés phénolique en vue de leur application clinique

Les polyphénols sont des composés hydrophiles et sont donc extraits à l'aide d'eau ou de solvant organique polaires (méthanol, éthanol, acétone) afin d'étudier leurs effets. (11)

Du fait de leurs propriétés hydrophiles ils sont difficilement absorbés après ingestion orale. Pourtant leur biodisponibilité se doit d'être efficace afin d'établir des preuves concluantes sur leur possible activité biologique. (51)

La biodisponibilité correspond à la quantité de polyphénols ingérés capable d'exercer un effet sur l'organisme.
De nombreux facteurs modulent cette biodisponibilité. Parmi eux on retrouve :

- Des facteurs environnementaux (l'exposition au soleil, le degré de maturation de la source, …)
- Des facteurs liés à la transformation des aliments (la consommation crue, les différents types de cuisson, le type de stockage…)
- Des facteurs liés à l'alimentation (la présence de composants alimentaires supplémentaires : graisses, sucre, …)
- Des facteurs physiologiques (l'établissement de liaisons avec des protéines spécifiques comme l'albumine) (51)

2.2 Application clinique

Comme dit précédemment les polyphénols possèdent de nombreuses propriétés et sont déjà utilisés dans le traitement de certaines maladies comme des cancers, des maladies cardiovasculaires et de nombreuses maladies neurodégénératives. Ce sont leurs effets antioxydants qui sont le plus utilisés aujourd'hui mais il a aussi été rapporté des actions antibactériennes et anti-inflammatoires. (7)

2.2.1 Effets antioxydants

Les polyphénols sont célèbres pour leur activité anti-oxydante. Ils neutralisent les radicaux libres comme les ions superoxydes (O^{2-}), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le monoxyde d'azote (NO) et les molécules oxydées comme l'ADN, les lipides et les protéines en faisant don d'un électron ou d'un atome d'hydrogène. Ils inhibent donc la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) toxiques pour l'organisme. (8)

Leur groupe fonctionnel phénolique leur permet de réaliser un transfert d'atome d'hydrogène sur le radical libre. Pour cela le radical libre (R•) réalise une dissociation de la liaison OH du polyphénol et récupère l'atome d'hydrogène libre (H). Une énergie de dissociation élevée est primordiale à l'action anti-oxydante. (56)
La stabilisation du radical phénoxy (qui est inoffensif) se fait ensuite par une molécule donatrice d'hydrogène. (56) *(Figure 7)*

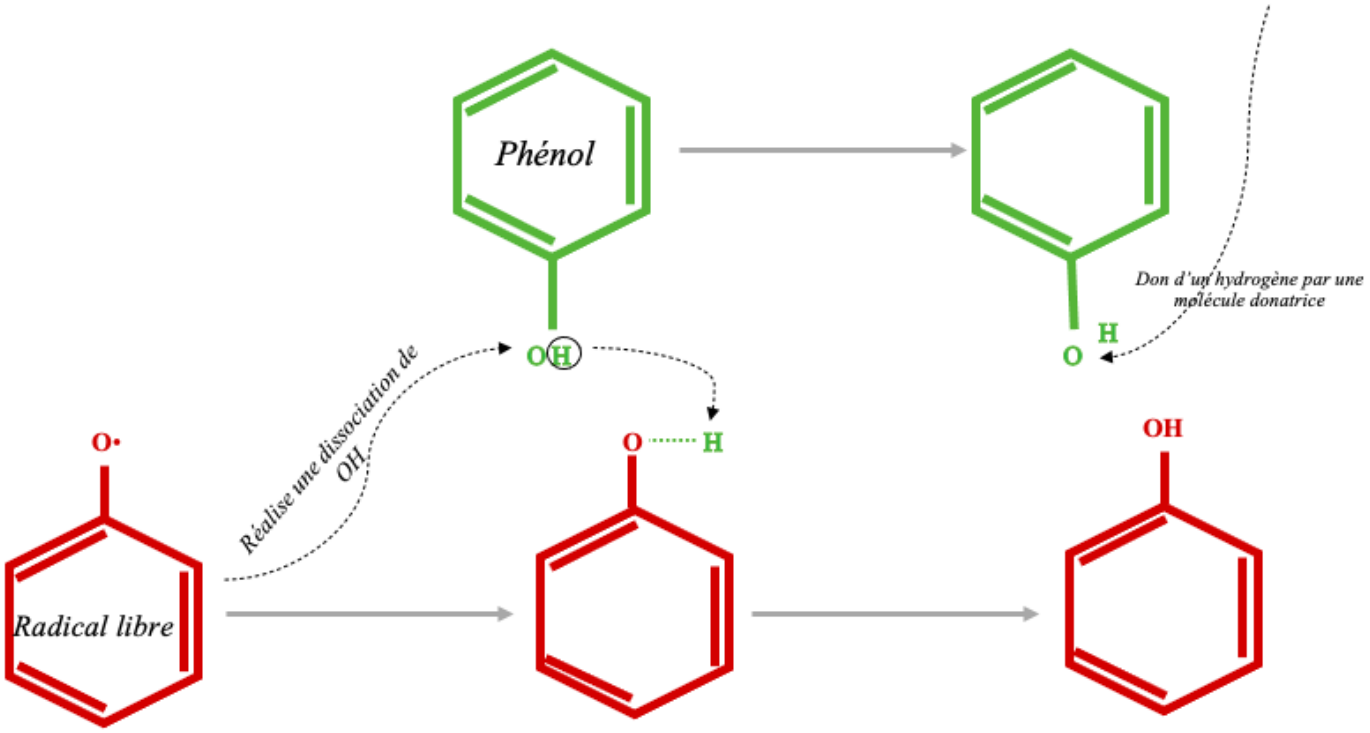

Figure 7 : Schéma de l'effet antioxydant des polyphénols sur les radicaux libres. Propriétés anti oxydantes par transfert d'atome d'hydrogène.

ArOH + R • —> ArO • + RH (Ar = cycle aromatique, • = radical)

Leur groupe fonctionnel phénolique leur permet également de réaliser le transfert d'un électron sur le radical libre. Pour cela le phénol (ArOH) subit une ionisation pour faire don d'un électron au radical libre (R •) qui devient stabilisé. Un potentiel d'ionisation faible du phénol facilite la libération d'électron ce qui est primordial à l'action anti-oxydante. Le phénol sera transformé en radical cationique inoffensif qui recevra rapidement un électron d'une molécule donatrice. (56) (*Figure 8)*

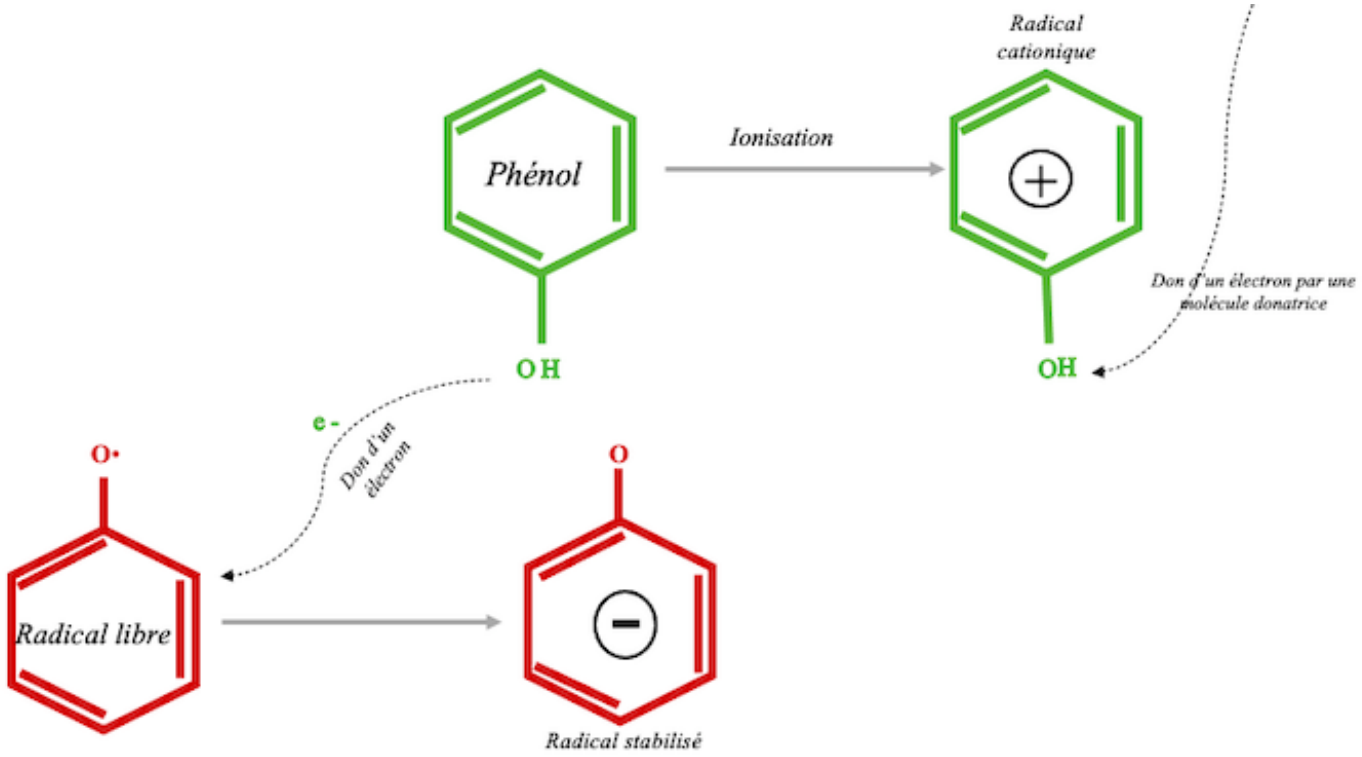

Figure 8 : Schéma de l'effet antioxydant des polyphénols sur les radicaux libres. Propriétés anti oxydantes par transfert d'électrons.

ArOH + R • —> (ArOH + •) + (R-) (Ar = cycle aromatique, • = radical)

2.2.2 Effets anti-inflammatoires

De plus en plus de preuves scientifiques montrent qu'un régime alimentaire riche en polyphénol peut influencer l'inflammation en modulant la réponse de l'hôte.
Par exemple les polyphénols sont capables de limiter la réaction inflammatoire en bloquant les récepteurs cellulaires, en neutralisant les molécules pro-inflammatoires et en agissant sur les voies de signalisation intra cellulaires. Nous allons illustrer ici ces différentes possibilités. (94)

- Les polyphénols ont la capacité d'inhiber des enzymes impliquées dans la synthèse de l'acide arachidonique responsable de la production de molécules pro-inflammatoires.

Au cours d'un épisode inflammatoire l'acide arachidonique est libéré de la membrane plasmique par la phospholipase A2 (PLA2) et est ensuite métabolisé par différentes oxygénases, telles que la cyclooxygénase (COX) afin de produire des eiconasoides impliqués dans l'inflammation (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes). Le blocage de la PLA2 par les polyphénols permet d'inhiber la libération de l'acide arachidonique et donc la production de molécules pro-inflammatoires. (94)

Certains polyphénols peuvent diminuer la libération d'histamine ou de prostaglandine par les mastocytes ou inhiber la production de cytokines ou de chimiokines pro-inflammatoires dans les mastocytes, les neutrophiles et d'autres cellules immunitaires. (94) (*Figure 9)*

- Les polyphénols ont la capacité de contrôler l'action les cellules dendritiques en régulantleurs marqueurs de maturation (CD80 et CD86). Ces marqueurs sont essentiels pour activer la différentiation et la prolifération des lymphocytes T CD4 +.

En modulant la maturation des cellules dendritiques les polyphénols ont un effet inhibiteur dans la sécrétion des cytokines et la prolifération des cellules T CD4 + (94)

- Les polyphénols ont la capacité d'inhiber l'activation de la voie NF-kB responsable de la production de molécules de l'inflammation et de la sécrétion de Rank-L.

Le processus d'activation de la voie NF-kB est médié par des signaux extracellulaires qui provoquent le relâchement d'IKK. Cette sous-unité libère NF-kB en phosphorylant IkB (sa molécule inhibitrice) et permet la translocation de NF-kB dans le noyau. NF-kB pourra alors induire l'expression de gènes pro-inflammatoires. Les polyphénols régulent l'activité d'IkB en empêchant sa phosphorylation. NF-kB est donc retenu dans le cytoplasme et les cytokines pro-inflammatoires ne sont pas produites. (94) (*Figure 10)*

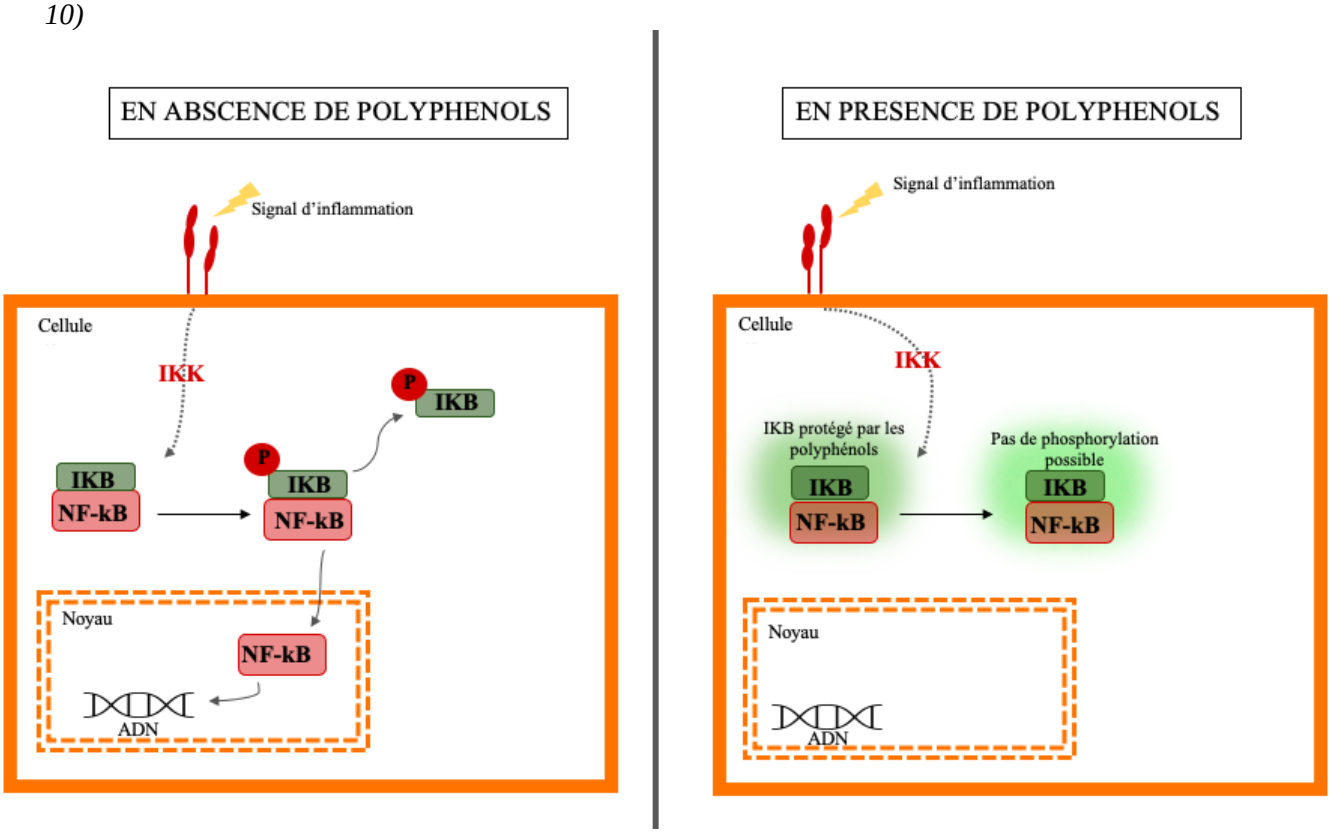

Figure 10 : Schéma de la régulation de l'inflammation par les polyphénols. Inhibition de l'activation de la voie NF-kB en protégeant sa molécule inhibitrice IkB.

- Les polyphénols ont la capacité d'inhiber l'activation de la voie JAK-STAT responsable entre autres de la production de molécules pro-inflammatoires mais aussi de la production de NO.

La signalisation JAK-STAT est composée d'un récepteur de surface, du Janus kinases (JAK) et du transducteur de signal activateur de transcription (STAT). Lorsqu'une molécule se lie au récepteur, cela induit un changement de conformation et active l'enzyme JAK. Cette activation provoque la phosphorylation de la protéine STAT. Cette phosphorylation induit une cascade de messages qui aboutit

à la transduction de gènes spécifiques notamment ceux impliqués dans la production de molécules pro-inflammatoires.
Il a été montré que certains polyphénols ont la capacité d'inhiber la phosphorylation de JAK sur STAT bloquant par ce biais la production de NO. (95) (*Figure 11)*

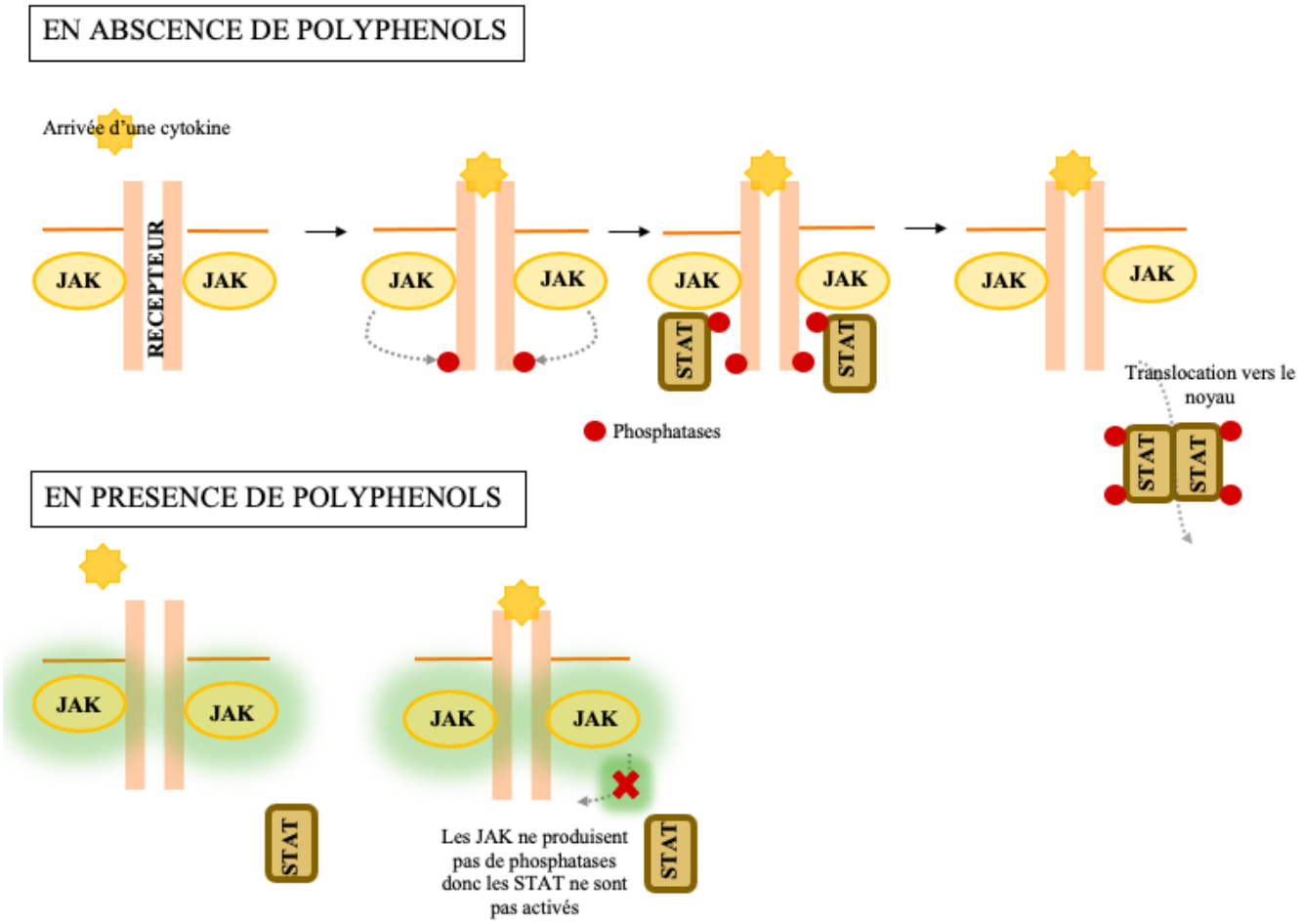

Figure 11 : Schéma de la régulation de l'inflammation par les polyphénols. Inhibition de la voie JAK-STAT empêchant la production de phosphate par les JAK.

2.2.3 Effets antibactériens

Au-delà de leurs propriétés immunomodulatrices les polyphénols se trouvent aussi être de bons agents antimicrobiens. D'après les études ce sont les flavan-3-ols, les flavonols et les tanins qui auraient le plus large spectre d'action sur les bactéries. (11)

Les polyphénols ont une action directe sur les bactéries en augmentant la perméabilité de la membrane plasmique, celle-ci est essentielle à leur croissance et à leur survie.
Cette perméabilisation induit une fuite de cytoplasme qui contient les métabolites et les ions. Ces fuites entrainent un déséquilibre du gradient de proton qui alimente la synthèse d'ATP, la source d'énergie de la bactérie. Ces déséquilibres auront pour conséquence d'induire la mort de la bactérie. (11) (*Figure 12*)

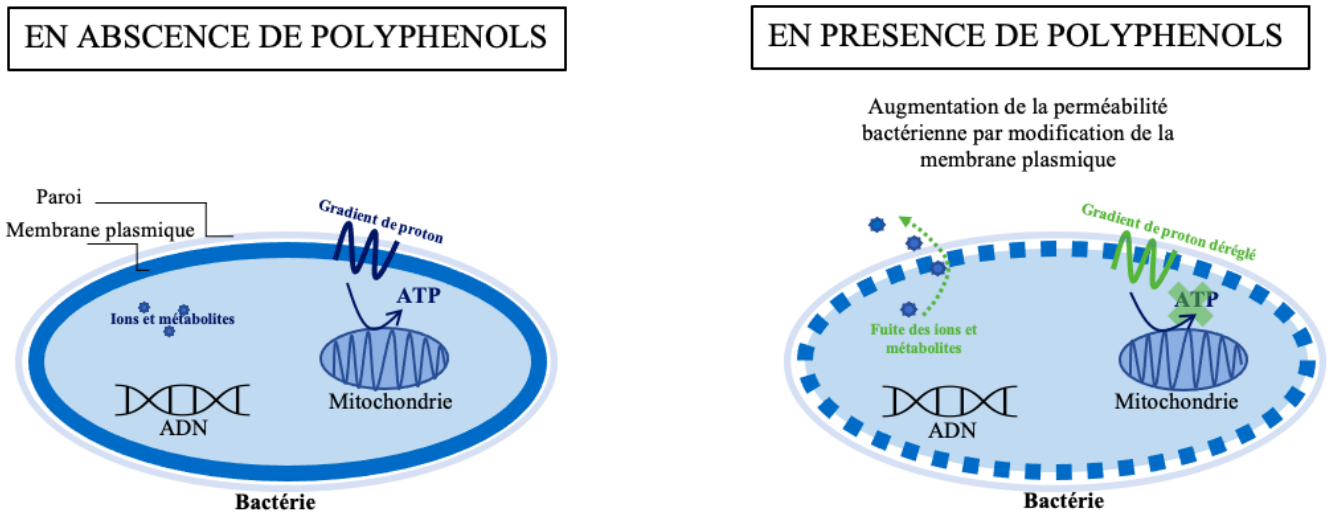

Figure 12 : Schéma de l'action antibactérienne des polyphénols. Augmentation de la perméabilité bactérienne par modification de la membrane plasmique.

Les polyphénols ont une action indirecte sur les bactéries en inhibant la formation du biofilm bactérien sans déranger la flore bactérienne résidente et sans développer de résistances.
Ils peuvent inhiber l'activité de certaines protéines présentes à la surface des bactéries. Ce sont des protéines responsables de l'adhésion (les adhésines) et de la reconnaissance de l'hôte.
Ils peuvent inhiber la communication inter bactérienne (le quorum sensing) en inhibant le relargage d'enzymes de signalisation et en modifiant ces enzymes pour qu'elles n'envoient pas le bon message. (11) (*Figure 13*)

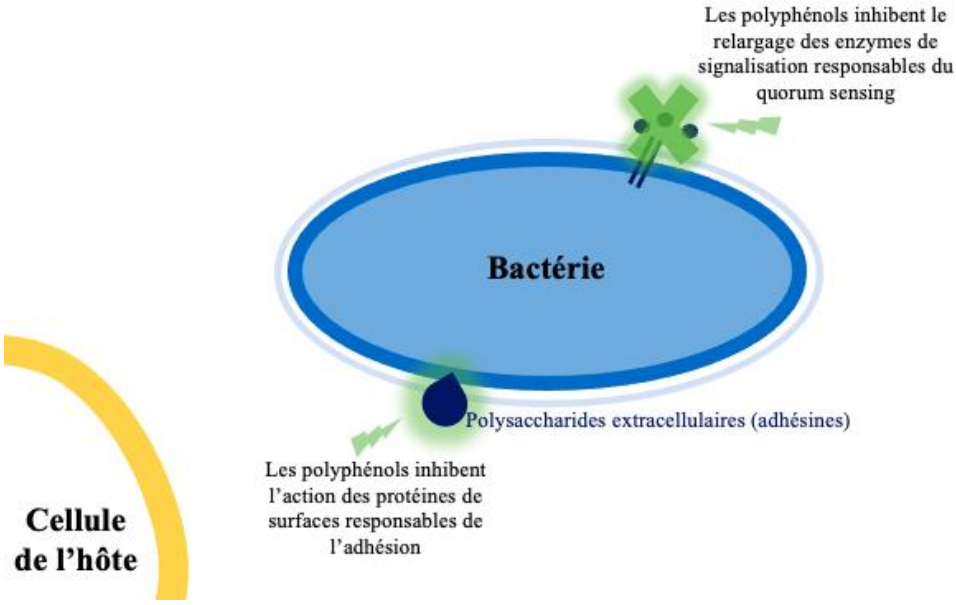

Figure 13 : Schéma de l'action antibactérienne des polyphénols. Inhibition de la capacité d'adhésion et du quorum sensing.

Les polyphénols ont montré une action synergique avec divers antibiotiques contre des microorganismes multi résistants.
Les recherches doivent néanmoins se poursuivre pour confirmer ou non cette activité *in vivo*. (11)

2.3 Limite d'action des polyphénols

Les polyphénols sont donc d'excellents candidats dans le traitement de maladies inflammatoires et particulièrement des maladies inflammatoires chroniques, cependant ils possèdent des limites qui se doivent d'être contournées afin d'exercer pleinement leurs rôles. (51)

1

La première préoccupation sur l'utilisation des polyphénols réside dans sa ***faible biodisponibilité***.

Le métabolisme des tissus humains est rapide et les polyphénols possèdent un haut poids moléculaire. Le passage de la barrière intestinale est donc compliqué, de plus des enzymes et sucs gastriques les dégradent facilement.
Comme dit précédemment, lors d'une utilisation locale de polyphénols cela ne pose aucun problème. Mais lorsque l'action se fait au niveau systémique alors les difficultés apparaissent. (53)

Les auteurs rapportent que l'utilisation de formulations spéciales avec du saccharose, de l'acide ascorbique, de la vitamine C et du xylitol améliorerait la biodisponibilité en facilitant la phase d'absorption.
Puligundla & al ont utilisés la nanotechnologie (utilisation de nanoparticules à base de polymère) pour l'encapsulation des polyphénols afin de contrer les limites de biodisponibilité et de stabilité. Cela permet une libération prolongée des polyphénols en améliorant la perméabilité intestinale et l'absorption. (53)

2

Une seconde préoccupation est la ***mauvaise stabilité*** des polyphénols.

Lorsqu'ils sont mis en relation avec des fluides corporels au PH supérieur à 7,4 alors les polyphénols deviennent instables et n'arrivent pas toujours à leur but. De même, la lumière et la chaleur peuvent influer sur leur stabilité moléculaire (53)

L'incorporation dans des supports lipidiques a été recommandé pour surmonter ce problème de stabilité. Ce sont des supports très stables qui ne peuvent pas se dissoudre facilement puisqu'ils possèdent un cœur de lipides solides qui contient entre ses chaines d'acides gras le principe actif. Grâce à ces nanoparticules lipidiques la libération du principe actif se fait de façon prolongée. (53) (*Figure 14)*

Figure 14 : Nanoparticule lipidique à cœur solide contenant le principe actif.

2.4 Conclusion

Les polyphénols ont prouvé leurs effets bénéfiques sur des maladies comme l'arthrose, les maladies cardiovasculaires et le diabète en ayant un effet protecteur sur ces pathologies chroniques.
Les propriétés anti oxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes font des polyphénols des candidats prometteurs pour le traitement des maladies parodontales. (9)

3 Les polyphénols dans le traitement de la maladie parodontale : étude de la littérature

Notre but a été de réaliser une revue de la littérature sur les effets antibactériens et anti-inflammatoires des polyphénols dans le traitement des maladies parodontales.
Pour cela des recherches ont été faites sur Pubmed.
Nous avons choisi les termes MeSH suivant : « ***periodontitis + flavonoids*** » (les flavonoides étant les polyphénols les plus étudiés)**,** « ***periodontal disease + polyphenols*** **»,** « ***periodontitis + polyphenols + inflammatory*** **»,** « ***periodontitis + polyphenols + antibacterial*** **».** Toutes les études *in vitro* et *in vivo* ont été sélectionnées.

Puis nous avons décidé de ne pas sélectionner les articles suivants :

- Les revues
- Les articles traitant de l'utilisation des polyphénols dans les maladies parodontales associées au diabète (puisqu'une autre thèse est en cours sur ce sujet).
- Les articles citant la maladie parodontale mais dont le sujet principal est une autre maladie inflammatoire.
- Les articles sur les méthodes d'extractions des polyphénols, les méthodes de mesure des effets sur les maladies parodontales et leur formulation.
- Les articles traitant de l'utilisation des polyphénols pour des techniques de régénération tissulaire, de différenciation ostéogénique et ostéoblastique des cellules souches parodontales, des maladies carieuses et de l'utilisation dans les traitements endodontiques.

Cette synthèse de la littérature nous permettra de mettre en évidence l'intérêt des recherches actuelles sur les polyphénols ainsi que les thérapeutiques prometteuses qui pourraient en découler.

Nous avons décidé de choisir les publications **datant de moins de 5 ans (> au 01/2016)** puisque les résultats étaient trop nombreux sur les 10 dernières années ; par exemple dans la première recherche (termes MeSH « ***periodontitis + flavonoids*** ») 411 résultats étaient obtenus sur 10 ans. Cela montre un réel attrait des groupes de recherches envers l'utilisation des polyphénols.

En tout **70** articles ont été sélectionnés et ont été classés en fonction de leurs actions en deux groupes : **Antibactérien** et **anti-inflammatoire**.

Les articles sur les effets **antibactérien** comprennent 22 études *in vitro*, et 3 études *in vivo* tandis que les articles faisant état des effets **anti-inflammatoire** contre les agents pathogènes parodontaux comprennent 18 études *in vitro* et 27 études *in vivo*.

3.1 Études des propriétés antibactérienne et anti-biofilm des polyphénols sur les pathogènes parodontaux

Les études scientifiques sur les propriétés antibactériennes et anti-biofilm sont majoritairement au stade d'études *in vitro*. En effet peu d'articles sont retrouvés sur des essais *in vivo* pour le moment et leurs résultats sont non concluant.

Les effets antibactériens et anti-biofilm ont été mis en évidence par la capacité des polyphénols à :

- Inhiber l'adhésion des bactéries aux cellules orales et donc inhiber la formation d'un biofilm.
- Éradiquer quasi complètement un biofilm déjà formé.
- Réduire l'activité enzymatique de certaines bactéries (par exemple ils inhibent la production de gingipaïne une protéine destructrice produite par *Porphyromonas Gingivalis*).
- Inhiber la croissance de certaines bactéries (via une action sur l'expression de plusieurs gènes bactériens ou par des dommages fait directement à leurs membranes)
- Inhiber le quorum-sensing (les études restent à mener sur ce dernier point).

(Tableau 1 et Tableau 2)

Tableau 1 : Effets de la modulation bactérienne in vitro des polyphénols sur les maladies parodontales

	Groupe d'étude et année	Plante et / ou composé actif	Méthode	Cellule/Tissu	Résultats	N°
1	Schmuch & al. - 2015	***Extrait enrichi en pro anthocyanidine de Rumex acetosa L.*** (à 1mg/ml)	**Mesure de l'adhésion bactérienne** (par dénombrement des CFU)	Culture de cellules épithéliales humaines mis en relation avec *P.gingivalis* puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-biofilm** : Réduction de la capacité d'adhésion de *P. gingivalis* aux protéines de surfaces des cellules épithéliales humaines.	20
2	Löhr & al. - 2015	***Taxifoline contenue dans un extrait de feuilles de Rhododendron ferrugineum*** (à 1mg/ml)	**Mesure de l'activité bactérienne** (par RT-PCR) **Mesure de l'adhésion bactérienne** (par cytométrie en flux)	Culture de cellules épithéliales humaines mis en relation avec *P.gingivalis* puis recevant le composé actif.	**-Effet anti-biofilm :** Inhibition de la capacité d'adhésion de *P. gingivalis* aux cellules épithéliales humaines.	44
3	Kong & al. - 2015	***Théaflavines de thé noir*** (à 20 mg/ml)	**Mesure de l'effet antibactérien (mesure de l'activité et de l'adhérence bactérienne)** (par dosage de dilution sur microplaque et coloration)	Culture de fibroblastes gingivaux humains (HGF) mis en relation avec *P.gingivalis* puis recevant le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Réduction de l'adhérence et de l'activité de *P.gingivalis*.	45
4	Fournier-Larente & al. - 2016	***Extrait de thé vert contenant de l'épigallocatéchine-3-gallate (EGCG)*** (à 125 à 500 mg/ml)	**Mesure de l'effet antibactérien** (par test de microdilution en bouillon et RT-PCR) **Mesure de l'adhérence bactérienne** (par test de fluorescence) **Mesure de la capacité d'inhibition du quorum sensing** (par le test de rapporteur *Vibrio harveyi*)	Culture de fibroblastes gingivaux humains (HGF) mis en relation avec *P.gingivalis* puis recevant le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Inhibition de la croissance de *P.gingivalis* (par suppression de l'expression de plusieurs gènes codant pour des facteurs de virulence impliqués dans la colonisation de l'hôte et la destruction des tissus) **- Effet anti-biofilm** : Inhibition de la capacité d'adhérence de *P.gingivalis.*	46

					Inhibition de la communication cellulaire sur l'autoinducteur de *Vibrio harveyi* (quorum-sensing), les études doivent être continuées pour transposer ces résultats à des bactéries parodontopathogènes.	
5	Ben Lagha & al - 2016	***Théaflavine de thé noir*** *(20 mg/ml)*	**Mesure de l'effet anti-bactérien** (par RT-PCR, calcul de l'expression des gènes codant pour des facteurs de virulence de *P.gingivalis*) **Mesure de l'adhérence bactérienne** (par test de fluorescence)	Culture de kératinocytes du tissu gingival humain mis en relation avec *P. gingivalis* puis recevant le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Inhibition de la croissance de *P.gingivalis* (par suppression de l'expression de plusieurs gènes codant pour des facteurs de virulence impliqués dans la colonisation de l'hôte et la destruction des tissus) **- Effet anti-biofilm** : Inhibition de la capacité d'adhérence de *P.gingivalis.*	17
6	Cham-Fai Leung & al. - 2016	***Scutellaria baicalensis : Scutellaire du Baïkal –*** *Encapsulées dans des nanoparticules (Nano-SB) + Chlorhexidine encapsulée dans des nano particules (Nano-CHX).* ***Mélange des deux*** *(Nano-CHX (2,02 %) + Nano-SB (1,08 %)) –* ***nommé Nano-MIX*** (à 12,5 µg / mL (à 24 h) et 50 µg / mL (à 48 h))	**Mesure de l'effet antibactérien** (par dénombrement bactérien en microscopie électronique et microscopie confocale à balayage laser)	Biofilms bactérien oraux représentatifs de ceux retrouvés dans les poches parodontales (en mono-espèce ou multi-espèces) contenants *S. mutans, F. nucleatum, A.actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis* puis mis en relation avec les composés actifs.	**- Effet anti-biofilms :** inhibition significative de la formation de biofilms mono-espèces et multi-espèces. L'inhibition se fait très rapidement même avec une faible concentration de Nano-MIX (12,5 µg / mL).	18
7	Izui & al. - 2016	***Curcumine extrait de la racine de curcuma*** (à 0, 1, 5, 10 et 20 mg/ml)	**Mesure de l'effet antibactérien** (mesure de l'activité protéinase par spectrofluorophotométrie et	Culture d'une bactérie parodontopathogène : *P.gingivalis*	**- Effet antibactérien :** Inhibition de l'activité protéinase de *P.gingivalis.*	19

			dénombrement bactérien par microscopie confocale à balayage laser)	mise en relation avec le composé actif.	**- Effet anti-biofilm :** Inhibition de la formation d'un biofilm pathogène par réduction de l'adhérence et de la croissance de *P.gingivalis*.	
8	De Oliveira Caleare & al. – 2017	***Flavan-3-ols* et *proanthocyanidines* de *Limonium brasiliense*** (à 50 µg/ml)	**Mesure de l'adhésion bactérienne** (par dénombrement des CFU)	Culture de cellules épithéliales humaines mis en relation avec *P.gingivalis* puis recevant le composé actif	**- Effet anti-biofilm** : à 100 µg/mL le LBE réduit la capacité d'adhérence de *P.gingivalis.*	21
9	Ben Lagha & al. – 2017	***Extraits de thé vert contenant de l'épigalocatéchine gallate (EGCG)*** (à 1000 µg/ml) ***et de thé noir contenant des théaflavines*** (à 500 µg/ml)	**Mesure de l'adhésion bactérienne** (par dénombrement des CFU) **Mesure de l'activité bactérienne** (par macrodillution)	Culture d'une lignée cellulaire parodontale mis en relation avec un biofilm préformé contenant *Fusobacterium nucleatum* puis recevant le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Dommages sur la membrane cellulaire bactérienne de *F. nucleatum* et atténuation de facteurs de virulences exprimés par cette bactérie (gingipaïnes et fimbriaes). **- Effet anti-biofilm :** Inhibition de la formation de biofilms par *F. nucleatum* à des concentrations qui n'interféraient pas avec la croissance bactérienne. Sur biofilm préexistant la diminution de sa viabilité a été observée.	22
10	Kariu & al. – 2017	***Flavonoïde isolé de la plante d'Epimedium*** (à 500 µg/ml)	**Mesure de l'adhésion bactérienne** (par dénombrement des CFU)	Culture de *P.Gingivalis* et de biofilm pré-formé mis en relation avec le composé actif.	**- Effet anti-biofilm** : inhibe la croissance et la formation de biofilm de *P. gingivalis.*	23
11	Ben Lagha & al. - 2018	***Proanthocyanidines du bleuet en corymbe (Vaccinium corymbosum)*** (à 10 mg/ml)	**Mesure de l'activité bactérienne** (mesure de la croissance bactérienne et de la formation de biofilm par dilution sur microplaque)	Culture de kératinocytes du tissu gingival humain mis en relation *avec A. actinomycetemcomitans* puis recevant le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Réduction de la croissance d'*A. Actinomycetemcomitans.*	47

					- Effet anti-biofilm : Inhibition de la formation de biofilms par perte de viabilité bactérienne (les proanthocyanidines entrainent la dégradation de la membrane cellulaire bactérienne)	
12	Higuchi & al. - 2019	***Extraits de thé vert contenant de l'épigalocatéchine gallate (EGCG)*** (à 1 mg/ml) *associé à une bactérie non pathogène produisant de l'acide lactique :* ***Lactobacillus salivarius*** *(ayant des propriétés antibactériennes sur des bactéries pathogènes)*	**Mesure de l'activité bactérienne** (mesure de la croissance bactérienne par comptage)	Culture bactérienne de *P.gingivalis. Prevotella intermedia et Fusobacterium nucleatum* mis en relation avec les composés actifs.	**- Effet antibactérien :** Inhibition de la croissance de *P.gingivalis. Prevotella intermedia et Fusobacterium nucleatum* (effet renforcé quand les deux composés sont associés alors que l'EGCG seul n'inhibait pas la croissance).	59
13	Sánchez & al. - 2019	***Vin rouge (Pinot Noir, millésime 2010) et deux extraits riches en polyphénols*** (de vin et de pépins de raisin à 20 mg/ml)	**Mesure de l'adhésion bactérienne** (par microscopie confocale à balayage laser et dénombrement des CFU suite au trempage des disques de culture dans le vin et les extraits)	Culture d'un biofilm contenant *Streptococcus oralis, Actinomyces naeslundii, Veillonella parvula, F. nucleatum, P. gingivalis et A. actinomycetemcomitans* mis en relation avec les composés actifs.	**- Effet antibactérien :** Réduction de la viabilité des bactéries dans le biofilm (notamment *P. gingivalis et A. actinomycetemcomitans)* par le vin rouge et non par les extraits riches en polyphénols.	60
14	Jekabsone & al. - 2019	***Proanthocyanidines de l'extrait de racine de DC Pelargonium sidoides*** (à 10, 30, 50, 70, 80, 90 et 100 µg/ml)	**Mesure de l'activité antibactérienne** (par spectrofluorophotométrie)	Culture d'*A. actinomycetemcomitans* incubé avec le composé actif. Culture *d'A. actinomycetemcomitans* sur des Fibroblastes gingivaux humains (HGF) ayant reçu le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Réduction significative de l'activité métabolique bactérienne d'*A. actinomycetemcomitans* et réduction de sa croissance.	61

15	Kugaji & al. - 2019	***Resvératrol*** (à 312,5 lg/ml)	**Mesure de l'activité antibactérienne** (par mesure de l'expression des gènes codant pour des facteurs de virulence bactérien via RT-PCR et mesure de la croissance bactérienne par microdilution en bouillon) **Mesure de l'adhésion bactérienne** (par test colorimétrique)	Culture de *P.gingivalis* incubé avec le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Réduction significative de la croissance de *P.gingivalis* et de l'expression de ses gènes marquants pour des facteurs de virulence (les fimbriaes et les gingipaïnes). **- Effet anti-biofilm :** Réduction significative de la production de biofilm par baisse de l'adhésion bactérienne.	62
16	Tsou & al. - 2019	***Extrait de café*** (à 0,33, 0,17, 0,07 et 0,03 g/ml) ***et son acide phénolique principal : l'acide chlorogénique*** (à 4 mg/ml)	**Mesure de l'activité antibactérienne** (par méthode de comptage sur plaque, test Kill-Time utilisé pour mesurer les changements de viabilité bactérienne et test BANA pour mesurer l'activité protéase)	Culture de *P.gingivalis* incubé avec le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Inhibition de la croissance et de l'activité protéase de *P. gingivalis.*	63
17	Ben Lagha & al. - 2019	***Resvératrol*** (à 15,63 à 500 µg/ml)	**Mesure de l'activité antibactérienne** (par test de luminescence mesurant l'ATP formé par les bactéries) **Mesure de l'adhésion bactérienne** (par test colorimétrique)	Culture de *P.gingivalis* incubé avec le composé actif.	**- Effet antibactérien :** Inhibition de la croissance et de la virulence (activité protéase) de *P. gingivalis* (par rupture des membranes cellulaires bactériennes) **- Effet anti-biofilm :** Suppression d'un biofilm déjà formé et réduction de l'adhérence bactérienne.	64
18	Ben Lagha & al. - 2019	***Extrait de cerise acidulée (Prunus cerasus L.) contenant des procyanidines et de la***	**Mesure de l'adhésion bactérienne** (par test colorimétrique)	Culture cellule épithéliales parodontales mis en relation avec *Candida albicans, Streptococcus mutans et Fusobacterium*	**- Effet anti-biofilm** : Inhibition de la formation du biofilm en réduisant la capacité d'adhésion de *Candida albicans, Streptococcus mutans et*	65

		quercétine (à 500 et 2000 µg/ml)		*nucleatum* puis recevant le composé actif.	*Fusobacterium nucleatum* aux cellules épithéliales orales.	
19	Sari Widyarman & al. - 2019	***Ecorce de mangoustan (Garcinia mangostana L.) contenant des flavonoïdes, des tanins, des saponines et des xanthones*** (à 100%, 50%, 25%, 12.5%, 6.25%)	**Mesure de l'adhésion bactérienne** (par test colorimétrique)	Culture de *S.mutans* et *P.gingivalis* incubés avec le composé actif.	**- Effet anti-biofilm** : Inhibition de la formation du biofilm en réduisant la capacité d'adhésion de *S.mutans* et *P.gingivalis*	66
20	ETEP – 2020	***Cystéine et mucine contenues dans des extraits de canneberge*** (à 0,1 g/l)	**Mesure de la quantité d'ADN bactérien** (par CLSM et RT-PCR)	Culture de six bactéries formant le biofilm (Streptococcus oralis, Actinom*yces naeslundii, Veillonella parvula, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) incubés avec le composé actif.	**- Effet antibactérien** : Inhibition de l'expression des gènes de virulence des colonisateurs initiaux et précoces. (*S. Oralis, A. Naeslundii et V. Parvula*) **- Effet anti-biofilm** par baisse de l'adhésion des bactéries.	24
21	Rong Ivan Lim & al. - 2020	***Resvératrol*** (à 0,04 mg/ml) *en utilisant du 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HpβCD) comme solubilisant (s'est avéré augmenter les effets du resvératrol)*	**Mesure de l'activité antibactérienne** (par test ATP pour mesurer la croissance bactérienne) **Mesure de l'adhésion bactérienne** (par test de colorimétrie)	Culture de *Fusobacterium nucleatum* incubé avec le compose actif.	**- Effet antibactérien** : Inhibition de la croissance de *Fusobacterium nucleatum* par rupture de sa matrice cellulaire. **- Effet anti-biofilm** : Inhibition de la formation du biofilm en réduisant la capacité d'adhésion de *Fusobacterium nucleatum*	67
22	Satoh & al. - 2020	***Flavonoïdes de myrtille (Vaccinium myrtillus L.)*** (à 500mg/ml)	**Mesure de l'activité bactérienne** (par macrodillution de bouillon)	Culture de 3 bactéries parodontopathogènes. (*P. gingivalis, Fusobacterium nucleatum et Prevotella intermedia*) incubés avec le compose actif.	**- Effet antibactérien :** Inhibition de l'activité de *P. gingivalis, Fusobacterium nucleatum et Prevotella intermedia*	47

Tableau 2 : Effets antibactérien des polyphénols étudiés in vivo et en clinique humaine sur le parodonte.

	Groupe d'étude	Plante et / ou composé actif	Méthode	Cellule/Tissu	Résultats	N°
1	Cirano & al. - 2016	***Resvératrol*** (10 mg/kg)	**Mesure de l'effet antibactérien** (par mesure des bactéries présentes au niveau des poches parodontales)	Modèle de parodontite induite par mise en place de ligature pendant 11 jours sur les 1ères molaires de 24 Rats. Les rats ont ensuite été séparés en 2 groupes recevant ou non le resvératrol.	**- Effet antibactérien :** Pas d'effet bactéricide significatif sur *P. gingivalis, T. forsythia et A. Actinomycetemcomitans.*	26
2	Zohra Kiari & al. - 2018	***Huile essentielle (1) et extrait de méthanol (2) de graines de Nigella sativa***. (à 33 000 mg/ml (1) et 250 000 mg/ml (2))	**Mesure de l'effet antibactérien** (par test de microdilution)	Souches microbiennes isolées des cavités buccales de de 12 patients (4 hommes, 8 femmes) âgés de 16 à 75 ans souffrant de maladies parodontales. (Patients sélectionnés à l'aide d'un questionnaire et un examen clinique (parodontal Index, Gingival Index, Oral Hygiene Index, Plaque Index)) Les souches étaient composées de quatre bactéries Gram-positives (*S. pneumoniae, E. faecalis, S. aureus, S. epidermidis*), cinq bactéries Gram-négatives (*Porphyromonas sp., Veillonella sp., Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii / calcoaceticus, Proteus sp.*).	**- Effet antibactérien :** Pas d'activité bactéricide significative de l'huile essentielle et de l'extrait de méthanol contre les bactéries gram positives et gram négatives présentes. L'activité bactéricide était modérée mais non significative, elle diminuait après 18h d'incubation et la croissance bactérienne reprenait ensuite.	25

3	Salah & al. - 2020	***Thé vert - contenant de l'épigalocatéchine gallate (EGCG)*** (0,25 mg/ml) et bain de bouche ***à l'extrait aqueux de bâtonnets de racine de Salvadora persica L.*** (7,82 mg/ml)	**Mesure de l'effet antiplaque** (par mesure de la quantité de plaque (grâce à une analyse d'image numérique de plaque) et de l'expression des gènes des colonisateurs bactérien initiaux (via PCR quantitative))	Essai croisé randomisé de 4 jours de détection de plaque sur 15 patients n'effectuant pas de brossage.	**- Effet antiplaque :** Réduction significative de l'accumulation de plaque (comparable à la chlorexidine) et réduction de l'expression des gènes de virulence des colonisateurs initiaux (*Streptococcus sanguinis, Actinomyces viscosus et Actinomyces naeslundii*)	48

3.2 Études des effets anti-inflammatoire et antioxydant des polyphénols en parodontologie

Un nombre important d'études ont été publiées et ont prouvé le rôle immunomodulateur des polyphénols *in vitro* et *in vivo* sur les maladies parodontales.

Les effets anti-inflammatoires ont été caractérisés principalement par :

- La réduction de production des molécules pro-inflammatoires principales (L'IL-1β, IL-6, IL-8, le TNF-α, les MMP, les COX).
- L'inhibition de l'activation des voies NF-kB et JAK-STAT.
- L'inactivation de RanK-L responsable de la résorption osseuse.
- La réduction des paramètres cliniques de l'inflammation telle que la perte d'attache, le saignement au sondage, l'indice gingival et la perte osseuse alvéolaire.

Les effets antioxydant ont été caractérisés principalement par :

- La réduction de l'oxydation cellulaire par baisse de l'expression des radicaux libres (comme le monoxyde d'azote par exemple).
- L'augmentation de la capacité anti-oxydante totale grâce à l'effet des polyphénols, des antioxydants exogènes.

(Tableau 3 et Tableau 4)

Tableau 3 : Effets anti-inflammatoire et antioxydant in vitro des polyphénols sur les maladies parodontales.

	Groupe d'étude	Plante et / ou composé actif		Cellule/Tissu	Résultats	N°
1	Ben Lagha & al. – 2015	***Proanthocyanidines de bleuets sauvages*** à 62,5 µg/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Culture de *F. nucleatum* sur une lignée cellulaire buccale humaine puis mise en relation avec les composés actifs.	**- Effet anti-inflammatoire** : Inhibition de l'activation de la voie NF-kB. Réduction de la sécrétion de molécules pro-inflammatoires (IL-1β, TNF-α, IL-6, MMP-8 et MMP-9).	29
2	Tipton & al. – 2015	***Cystéine de canneberge*** (à 2 mg/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires (**par test ELISA)	Fibroblastes gingivaux humains normaux incubés avec du G-HSA (Albumine sérique glyquée) ou du HSA normal ou du LPS de Porphyromonas gingivalis (1 lg / mL), en présence ou en l'absence d'extrait de canneberge.	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction de la sécrétion de molécules pro-inflammatoires (IL-6 et MMP-3).	30
3	Lombardo & al. – 2015	***Proanthocyanidines de canneberge de type A*** et ***épigallocatéchine-gallate de thé vert*** en combinaison avec de la **cathélicidine** (à 2mg/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Modèle de co-culture tridimensionnelle (3D) de cellules épithéliales gingivales et de fibroblastes traités avec différentes concentrations et combinaisons et stimulés avec le lipopolysaccharide (LPS) d'Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) puis mis en relation avec les composés actifs.	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8). Pas de réduction des métalloprotéinases matricielles MMP.	31
4	Choi & al. – 2016	***Génistéine*** (à 10 mg/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par le test ELISA) **Mesure de l'expression de gènes codant pour iNOS** (par test RT-PCR)	Culture de macrophages mis en relation avec du lipopolysaccharide (LPS) isolé de *Prevotella intermedia* puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction significative de la sécrétion d'une cytokine pro-inflammatoire : IL-6. **- Effet antioxydant :** réduction significative de l'expression des gènes codant pour iNOS.	27
5	Wang & al. - 2016	***Farrerol (2,3-dihydro-flavonoïde)*** (à 15, 30 et 60 mol/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires et de**	Culture de fibroblastes gingivaux humains (HGF) traités avec du lipopolysaccharide (LPS) provenant	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction significative de la sécrétion de cytokines	28

			l'expression des gènes codant pour ces molécules (par test RT-PCR et ELISA) **Mesure de l'activation de la voie NF-kB** (par test Western-Blot)	de bactéries parodontopathogènes puis recevant le composé actif.	pro-inflammatoires et de l'expression de leurs gènes (IL-6 et IL-8) Inhibition de l'activation de la voie NF-kB.	
6	Ben Lagha & Grenier - 2016	***Extraits de thé vert*** (à 20mg/ml)***, de thé noir*** (à 10mg/ml)***, d'EGCG*** (à 10 mg/ml) ***et de théaflavines*** (à 20 mg/ml).	**Mesure de l'inhibition de la voie de signalisation NF-κB** (par test Western-Blot) **Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Culture de macrophages stimulés par le LPS de *Fusobacterium nucleatum* puis recevant les composés actifs.	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction de l'activation de la voie NF-κB ce qui atténue la réponse inflammatoire des monocytes / macrophages. Réduction de la sécrétion de molécules de l'inflammation : IL-1β, IL-6, TNF-α et des cyclooxygénases. Réduction de la sécrétion de MMP-3 et MMP-9.	68
7	Morin & al. - 2017	***Extrait de thé vert et son principal constituant épigallocatéchine-3-gallate (EGCG)*** (à 125 / 62,5 / 31,25 / 15,625 et 7,81 mg/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Culture de fibroblastes gingivaux humains intégrés dans une matrice de collagène de type I recouverte de macrophages à deux concentrations différentes (pour mimer une inflammation légère et sévère). Ces cultures ont été mises en relation avec le LPS de *A. actinomycetemcomitans* puis traitées avec les composés actifs.	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction significative de la production molécules pro-inflammatoires : MMP (MMP-3, MMP-8 et MMP-9)	69
8	Shahidi & al. - 2017	***Silymarine et resvératrol*** (à 25, 50, 100 et 200 µg/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Culture de fibroblastes gingivaux humains stimulés avec du LPS d'*Escherichia coli* puis traités avec différentes concentrations de composés actifs.	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction significative de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8). La combinaison des deux composés (silymarine et resvératrol) a montré une réduction plus importante de la sécrétion de molécules pro-inflammatoires.	70

9	In-Gyeong Yun & al. – 2018	***Flavonoïdes extraits de feuilles de Litsea japonica*** (à 100 µg/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Cultures de fibroblastes de ligament parodontal mis en relation avec du LPS de bactéries parodontopathogènes puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8)	33
10	Lee & al. - 2018	***Flavonoïdes extraits de feuille de Platycarya strobilacea*** (à 5, 20, 40 et 80 µg/ml)	**Mesure de l'activité des ostéoclastes** (par RT-PCR) **Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Culture cellulaire de préostéoblastes et de macrophages mis en relation avec du LPS de bactéries parodontopathogènes puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-inflammatoire :** Inhibition de la production de TNF-α par les macrophages Diminution de l'expression des gènes de RanK-L par baisse de l'activité des ostéoclastes.	50
11	Ben Lagha & al. - 2018	***Proanthocyanidines du bleuet en corymbe (Vaccinium corymbosum)*** (à 10mg/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA) **Détection de l'activation de la voie NF-kB** (par Western-Blot)	Culture de macrophages stimulés par *A. actinomycetemcomitans* puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-inflammatoire :** Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, COX-8, TNF-α) et de métalloprotéinases matricielles (MMP-3, MMP -9). Inhibition de l'activation de la voie NF-kB.	71
12	Qi & al. - 2018	***Isorhamnetine du fruit d'Hippophae fhamnoides L.*** (à 10, 20, 40 µmol/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA) **Détection de l'activation de la voie NF-kB** (par Western-Blot) **Mesure de l'expression de gènes codant pour iNOS** (par test RT-PCR)	Culture de fibroblastes gingivaux humains stimulés avec du LPS puis traités avec différentes concentrations de composés actifs.	**- Effet anti-inflammatoire :** Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8). Inhibition de l'activation de la voie NF-kB. **- Effet antioxydant :** Inhibition de l'expression de gènes codant pour NO et iNOS.	72

13	Lee & al. - 2019	***Catéchine de thé vert*** (à 40 µmol/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA) **Détection de l'activation de la voie NF-kB** (par Western-Blot)	Culture de macrophages mis en relation avec *P. gingivalis* puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-inflammatoire :** Inhibition de la production d'une cytokine pro-inflammatoire : IL-1β. Inhibition de l'activation de la voie NF-kB.	73
14	Duan & al. - 2019	***Acide salvianolique C isolé de racines de Salvia miltiorrhiza Bunge*** (à 0,1, 1 et 5 mmol/ml)	**Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA) **Détection de l'activation de la voie NF-kB** (par Western-Blot) **Mesure de l'expression de gènes codant pour iNOS** (par test RT-PCR)	Culture de cellules souches du ligament parodontal humain mis en relation avec du LPS pour stimuler une inflammation parodontale puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-inflammatoire :** Inhibition de la production de molécules pro-inflammatoires TNF-α, IL-6 et IL-1β. Inhibition de l'activation de la voie NF-kB. **- Effet antioxydant :** Inhibition de l'expression de gènes codant pour NO et iNOS.	74
15	Ben Lagha, Howell & Grenier - 2019	***Proanthocyanidines de canneberge*** (à 30, 40, 50 et 60 µg/ml)	**Mesure de l'expression des gènes d'une toxine par *A. Actinomycetemcomitan*** (par RT-PCR) **Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Culture de macrophages mis en contact avec des souches d'*A. Actinomycetemcomitans* produisant une toxine (LtxA : leucotoxine A) qui provoque une réaction inflammatoire puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction de l'expression des gènes d'une toxine sécrétée par *A. Actinomycetemcomitan (LtxA).* Par conséquent, diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β et IL-18).	75
16	Ben Lagha & Grenier - 2019	***Epigallocatéchine-3-gallate (EGCG) contenue dans le thé vert*** (à 20 mg/ml) ***Théaflavine contenue dans le thé noir*** (à 10 mg/ml)	**Mesure de la production de molécule de l'inflammation et de l'activation de la voie NF-kB** (par test ELISA et Western-Blot)	Culture de macrophages mis en relation avec du TNF- α recombiné afin de simuler une inflammation similaire à la parodontite puis recevant les composés actifs.	**- Effet anti-inflammatoire :** Inhibition de l'activation de la voie NF-kB. Réduction la production de molécules inflammatoires (IL-1β et TNF-α).	76

17	Jekabsone & al. - 2019	***Extrait de racine de Pelargonium sidoides DC et de sa fraction contenant des proanthocyanidines*** (à 50 et 100 µg/ml)	**Mesure de l'expression de gènes codant pour iNOS et de la production de molécules de l'inflammation** (par test RT-PCR et ELISA)	Culture de fibroblastes gingivaux humains mis en relation avec du LPS de bactéries parodontopathogènes puis recevant les composés actifs.	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction de la production de molécules pro-inflammatoires (IL-8, IL-6, IL-1β, COX 2, PGE2). **- Effet antioxydant** : Bloquage de l'expression des gènes de iNOS producteur de NO (radicaux libres).	77
18	Rong Ivan Lim & al. - 2020	***Resvératrol (***à 0,15 mg/ml)	**Détection de l'activation de la voie NF-kB** (par Western-Blot **Mesure de l'expression des gènes antioxydants et production des molécules de l'inflammation** (par test RT-PCR et ELISA)	Culture de macrophages stimulés par *F. nucleatum* puis recevant le composé actif.	**- Effet anti-inflammatoire :** Inhibition de l'activation la voie NF-kB entrainant une diminution des molécules pro-inflammatoires (IL-1β, L-6 et TNF-α) **- Effet antioxydant** : Régulation à la hausse des voies antioxydantes (en empêchant la régulation négative des gènes antioxydants par *F. nucleatum).*	78

Tableau 4 : Etudes des effets anti-inflammatoire et antioxydant des polyphénols in vivo et en clinique humaine sur le parodonte.

	Groupe d'étude	Plante et / ou composé actif	Méthode	Cellule/Tissu	Résultats	N°
1	Yu Cai & al. – 2015	***Epigallocatéchine-3-gallate de thé vert*** (à 0,02% dans de l'eau)	**Mesure de la perte osseuse** (par tomodensitométrie micro-CT) **Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par ELISA)	Des souris ont été inoculées avec *P.gingivalis* pour induire une parodontite puis traitées avec de l'*Epigallocatéchine-3-gallate* (pendant 15 semaines les souris du groupe test ont reçu une injection intra orale du composé actif tous les deux jours)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la production de molécules pro-inflammatoires (IL-17, IL-1β, IL-6, et TNF-α) Réduction significative de la perte osseuse.	37
2	Roodgaryan & al. – 2015	***Chocolat noir à 78% de cacao*** (à 90 g/j) En comparant avec l'ingestion de *chocolat blanc* (à 67,5 g/j)	**Mesures des paramètres cliniques parodontaux.** (par le test t et évaluation via des indices cliniques). **Mesure de l'effet antioxydant** (par prélèvement et analyse du liquide gingival creviculaire)	Des patients (n=40) atteints de parodontites ont été traités avec du chocolat *noir à 78% de cacao* (pendant 3 semaines les patients du groupe test ont dû manger trois fois par jour le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction significative des paramètres de l'inflammation notamment des saignements gingivaux. **- Effet antioxydant** : augmentation de la capacité antioxydante totale et diminution de la peroxydation lipidique. Le groupe témoin recevant le chocolat blanc a montré une diminution des paramètres précédent, mais le groupe recevant le chocolat noir à 78% de cacao avait des résultats significativement plus élevés.	38
3	Mükerrem & al. – 2015	***Extraits de Crataegus orientalis M Bieber*** (à 100 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par micro-CT) **Mesure des paramètres parodontaux cliniques** (par évaluation via des indices cliniques) **Mesure de l'effet anti-oxydant** (par évaluation de	Des rats ont été inoculés avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec de *l'extrait de Crataegus orientalis M Bieber* (pendant 11 jours les rats du groupe test ont reçu par gavage oral le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction significative de la perte osseuse alvéolaire. **- Effet antioxydant** : Inhibition de la production de radicaux libre et donc baisse du stress oxydatif.	39

			paramètres : TAS (total antioxidant statut), TOS (total oxydant status), OSI (oxydative stress index))			
4	Li & al. – 2016	***Mangiférine*** (à 50 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par analyse micro-CT) **Mesure de l'expression de molécules pro-inflammatoires** (par western blot et test ELISA)	Des souris ont été inoculées avec *Porphyromonas gingivalis* pour induire une parodontite puis traitées avec de la *mangiférine* (pendant 8 semaines les souris du groupe test ont reçu par voie orale le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Inhibition de l'activation des voies de l'inflammation NF-kB et JAK-STAT. Réduction de la perte osseuse alvéolaire. Réduction d'une molécule pro-inflammatoire : TNF-α.	40
5	Chang & al. - 2016	***Naringine*** *sous forme d'hydrogel injecté directement dans le sulcus* (contenant 0,85% de naringine)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par tomographie et histologie) **Mesure de l'expression des gènes associés à l'inflammation** (par test ELISA)	Des souris ont été inoculées avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traitées avec de la *naringine* (pendant 7 jours les souris du groupe test ont reçu une injection intra-gingivale d'hydrogel)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire et de la production d'une molécule pro-inflammatoire : TNF-α.	34
6	Choi & al. - 2016	***Génistéine*** (à 10 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par tomodensitométrie)	Des souris ont été inoculées avec des bactéries parodontopathogènes (dont *P. intermedia)* pour induire une parodontite puis traitées avec de la *génistéine* (pendant 14 jours les souris du groupe test ont reçus une injection intra-péritonéale du composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire (comprenant l'épaisseur trabéculaire et la densité minérale osseuse).	16
7	Balli & al. - 2016	***Kaempférol*** (à 10 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par analyse histomorphométrique) **Mesure de la production des molécules associées à l'inflammation** (par test ELISA)	Des souris ont été inoculées avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traitées avec du *Kaempférol* (pendant 15 jours les souris du groupe test ont reçus une injection intra-péritonéale du composé actif tous les deux jours)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire et de la perte d'attache. Réduction de la production de molécules pro-inflammatoires : MMP-1 et MMP-8.	35

8	Huang & al. – 2016	***Myricétine*** (à 2 ou 5 mg/kg)	**Mesure du niveau d'os alvéolaire** (par micro-CT et colorations) **Mesure de l'activation du récepteur RanK-L (**par mesure de l'expression de RanK-L)	Des souris ont été inoculées avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traitées avec de la *myricétine* (pendant 30 jours les souris du groupe test ont reçu une injection intra-péritonéale du composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la résorption osseuse alvéolaire par inhibition de la formation d'ostéoclastes.	41
9	Grover & al. – 2016	***Gel extrait de fruit d'Emblica officinalis*** (à 10% de polyphénols)	**Mesure des paramètres parodontaux** (par évaluation de l'indice de plaque, l'indice gingival, la profondeur de sondage, le niveau d'attache clinique et l'indice de saignement)	Des patients (n=46) atteints de parodontite ont été traités avec du *fruit d'emblica officinalis* (pendant 3 mois les patients du groupe test ont reçu une application locale du gel contenant le composé actif ainsi qu'un surfaçage tous les mois)	**-Effet anti-inflammatoire :** Réduction significative de la profondeur de poche, gain d'attache clinique (+ 4,5 mm en moyenne) et réduction du saignement gingival.	42
10	Sun & al. - 2016	***Baicaline*** (à 50, 100 ou 200 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par analyse tomodensitométrique et histologique) **Mesure de la production des molécules de l'inflammation** (par test ELISA)	Des rats ont été inoculés avec *P.gingivalis* pour induire une parodontite puis traités avec de la *Baicaline* (pendant 4 semaines les rats des trois groupes tests ont reçus une injection intra-péritonéale du composé actif tous les jours)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction significative de la perte osseuse alvéolaire. Réduction de la production de molécules pro-inflammatoires : TNF-α et IL-1β. Inhibition de l'activation de NF-kB.	36
11	Bhattarai & al. - 2017	***Génistéine*** (à 20 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par tomodensitométrie) **Mesure de l'activation de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA et Western-Blot) **Mesure de l'activité antioxydante** (par test spécifique de coloration)	Des souris ont été inoculées avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traitées avec de la *génistéine* (pendant 3 semaines les souris du groupe test ont reçus une injection intra-péritonéale du composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire par inhibition de la formation d'ostéoclaste. Réduction de la production de molécules pro-inflammatoires par inhibition de l'activation de la voie NF-kB. **- Effet antioxydant :** Réduction de la production de radicaux libres.	79

12	Ikeda & al. - 2017	***Resvératrol extrait de graines de melinjo*** (à 0,001% de poids corporel)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par analyse histomorphométrique) **Mesure de l'activité antioxydante** (par test immunohistochimique)	Des souris ont été inoculées avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traitées avec du *resvératrol* (pendant 17, 20 ou 22 jours les souris des groupes tests ont reçus une injection intra-péritonéale du composé actif tous les jours)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire par baisse de la formation d'ostéoclaste par RanK-L. **- Effet antioxydant :** Réduction du stress oxydatif.	80
13	Sánchez & al. - 2017	***Proanthocyanidines*** (à 36 mg par jour)	**Mesure des paramètres parodontaux** (par analyse de l'indice de Silness et Löe, l'indice de saignement gingival et l'indice de plaque)	Des patients (n=20) sains ont été traités avec des *proanthocyanidines* (pendant 21 jours les patients ne devaient pas utiliser de méthode d'hygiène sauf le composé actif sous forme de pilule à prendre tous les jours).	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction significative des paramètres de l'inflammation : moins de saignement gingival chez le groupe test et un meilleur indice de santé gingival (Silness et Löe). Mais la quantité de plaque était plus importante chez le groupe test.	81
14	Kuo & al. - 2018	***Hespéridine*** (à 75 ou 150 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par radiographie dentaire, tomographie par micro-ordinateur (micro-CT) et histométrie) **Mesure de l'activité antioxydante** (par test immunohistochimique) **Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Des rats ont été inoculés avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec de *l'hespéridine* (pendant 7 jours les rats des groupes tests ont reçu par alimentation intra gastrique le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire. Réduction de la production de molécules pro-inflammatoires (IL-6 et IL-1β). **- Effet antioxydant :** Réduction de l'expression des gènes de iNOS produisant des radicaux libres (NO).	82
15	Zhang & al. -2018	***Icariine*** (à 0.1 µg/ml)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par tomodensitométrie (TDM)) **Mesure de l'activation de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Des modèles minipigs de parodontites ont été traités avec de *l'icariine* (pendant 12 semaines les modèles minipigs ont reçu par une injection locale le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire et de la perte d'attache. Réduction de la production de molécules pro-inflammatoire : IL-1β.	83

16	Wu & al. - 2018	***Théaflavines de thé noir*** (à 1, 10 et 100 mg/ml)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par tomographie par micro-ordinateur (micro-CT) et analyse histologique) **Mesure de l'activation des gènes de molécules pro-inflammatoires** (par test RT-PCR)	Des rats ont été inoculés avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec de la *théaflavine* (pendant 7 jours les rats des groupes tests ont reçu par voie topique le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire (par baisse de la production d'ostéoclastes par RanK-L) et de la perte d'attache. Réduction de l'expression des gènes de molécules pro-inflammatoires (IL-6, IL-8 et MMP-9).	84
17	Kerdar & al. - 2019	***Scrophularia striata contenant de l'acide gallique, de la quercétine et de l'apigénine*** (à 3, 24, 11 µg/ml respectivement)	**Mesure des paramètres parodontaux** (par mesure de l'indice de plaque, de la profondeur de la poche, des saignements au sondage et du comptage de *Streptococcus mutans)*	Patients (n=50) atteins de parodontite chronique traitées avec un bain de bouche composé de *Scrophularia striata* (pendant 4 semaines les patients du groupe test ont reçu le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Sur le court terme amélioration de l'indice de plaque, de la profondeur des poches et du saignement au sondage Réduction du taux de *Streptococcus mutans* sur le long terme.	85
18	Liu & al. - 2019	***Baicaline (sous forme de micelles)*** *(à 50 µl de 100 mg/ml)*	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par tomographie par micro-ordinateur (micro-CT) et analyse histologique) **Mesure de l'activation des gènes de molécules pro-inflammatoires** (par test RT-PCR)	Des rats ont été inoculés avec des LPS de bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec de la *baicaline* (pendant 7 jours les rats des groupes tests ont reçu par injection péritonéale le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire. Réduction de la production des gènes de molécules pro-inflammatoires (TNF-α et IL-1β) Inhibition de l'activation de la voie NF-kB. + L'utilisation du composé actif dans des micelles est plus avantageuse que l'utilisation du composé seul.	86
19	Yuce & al. - 2019	***Lutéoline*** (à 50 ou 100 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par stéréomicroscopie) **Mesure de l'activation de molécules pro-inflammatoires et d'iNOS** (par himunohistochimie)	Des rats ont été inoculés avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec de la *lutéoline* (pendant 11 jours les rats des groupes tests ont reçu par injection péritonéale le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire et de la présence d'ostéoclastes grâce à la diminution de production de RanK-L Réduction de la production de molécule pro-inflammatoire : MMP-8. **- Effet antioxydant :** Réduction de l'expression de iNOS produisant des radicaux libres (NO).	87

20	Alhassani & al. - 2019	***Flavonoïdes*** (apport habituel quotidien)	**Mesure de l'incidence de la maladie parodontale** (par des modèles de risque proportionnel de Cox)	Des patients (n=34940) sains complètent tous les 2 ans des questionnaires sur leur antécédents médicaux et dentaire et tous les 4 ans des questionnaires diététiques pendant 24 ans (étude qui a été commencée en 1986).	**- Effet anti-inflammatoire :** Aucune association n'a été détectée entre la consommation habituelle de flavonoïdes et le risque de parodontite dans la population étudiée.	88
21	Taskan & al. - 2019	***Oleuropéine*** (à 12 et 24 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par stéréomicroscopie et analyse histologique) **Mesure de l'expression des gènes d'iNOS** (par himunohistochimie)	Des rats ont été inoculés avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec de la *oleuropéine* (pendant 14 jours les rats des groupes tests ont reçu par injection péritonéale le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire par augmentation du nombre d'ostéoblastes et réduction du nombre d'ostéoclastes. **- Effet antioxydant :** Pas de réduction de l'expression des gènes de iNOS.	89
22	Gugliandolo & al. - 2019	***Flavonoïdes extrait de jus de bergamote*** (à 20 mg/kg)	**Mesure de l'expression des gènes de molécules pro-inflammatoires et de l'expression de leur gènes** (par himunohistochimie et test RT-PCR)	Des rats ont été inoculés avec des LPS de bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec des *flavonoïdes* (pendant 14 jours les rats des groupes tests ont reçu par gavage oral le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de l'expression des gènes de cytokines pro-inflammatoires et de leur production de molécules d'adhésion (ICAM-1 et P-sélectine) Inhibition de l'activation de la voie NF-kB.	90
23	Woźniewicz & al. - 2020	***Canneberge sous forme de boisson*** (750 ml/jour)	**Mesure de l'inflammation gingivale** (par les indices parodontaux)	Des patients (n=50) atteints de gingivites ont été traités par de la *canneberge* (pendant 8 semaines les patients du groupe test ont dû boire 750 ml de composé actif chaque jour)	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction de l'indice de plaque mais pas du saignement au sondage.	49
24	Kaboosaya & al. - 2020	***Extrait de thé vert*** (à 6 g/60ml)	**Mesure de la perte d'os alvéolaire** (par tomodensitométrie) **Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Des souris ont été inoculées avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traitées avec de *l'extrait de thé vert* (pendant 7 jours les souris des groupes tests ont reçu par voie orale le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire :** Réduction de la perte osseuse alvéolaire par baisse de production d'ostéoclastes. Réduction de la production de molécules pro-inflammatoires (cytokines pro-inflammatoires notamment).	43

25	Pinto & al. - 2020	***Palmitate de fisétinidol*** (à 0,01 ou 0,1 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par analyse histologique) **Mesure de la production de molécules pro-inflammatoires** (par test ELISA)	Des rats ont été inoculés avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec du *palmitate de fisétinidol* (pendant 11 jours les rats des groupes tests ont reçu par gavage oral le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire par baisse de la production de RanK-L. Réduction de la production de molécules pro-inflammatoires (IL1-β et IL-6).	91
26	Alpan & al. - 2020	***Taxifoline*** (à 1 ou 10 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par examen immunohistochimique et tomodensitométrie à faisceau conique (CBCT))	Des rats ont été inoculés avec des bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec de la *taxifoline* (pendant 30 jours les rats des groupes tests ont reçu le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire.	92
27	Casili & al. - 2020	***Lutéoline*** (à 10 ou 30 ou 100 mg/kg)	**Mesure de la perte osseuse alvéolaire** (par analyse biochimique et examens histologiques)	Des rats ont été inoculés avec des LPS de bactéries parodontopathogènes pour induire une parodontite puis traités avec de la *lutéoline* (pendant 14 jours les rats des groupes tests ont reçu par voie orale le composé actif)	**- Effet anti-inflammatoire** : Réduction de la perte osseuse alvéolaire et de la perte d'attache. Réduction de l'infiltration des tissus gingivaux par les neutrophiles. Inhibition de l'activation de la voie NF-kB.	93

3.3 Possibles utilisations en milieu clinique

Afin de pouvoir exercer toutes leurs activités, les polyphénols peuvent être administrés sous forme brute ou bien par l'intermédiaire de vecteurs (bain de bouches, gels ou dentifrices).
Dans le second cas il devra être facile à administrer et être stable pour rester assez longtemps dans la poche parodontale afin d'avoir un effet. (36)

3.3.1 Les dentifrices

Le brossage régulier des dents et des gencives est important dans l'entretien de la santé orale, l'adjonction d'un dentifrice permet de supplémenter l'action mécanique par une action chimique.
Le but est à la fois d'éliminer le biofilm, de polir les surfaces dentaires et d'appliquer du fluor pour protéger la dent des bactéries. (36)

+ La formulation d'un dentifrice avec des extraits de polyphénol pourrait être utile afin d'effectuer un apport d'antioxydants, d'anti-inflammatoires et d'antibactériens.
Cela a été démontré dans l'étude d'Hrishi & al. qui compare un dentifrice à l'extrait de feuille de thé vert à un dentifrice classique fluoré. Il en a découlé une réduction de l'inflammation gingivale et une action anti-oxydante. De plus ils ont conclu sur une supériorité de l'effet anti-inflammatoire du dentifrice au thé vert par rapport au dentifrice classique. (36)

— Les limites reposent sur l'observance du patient, en effet la durée et la méthode de brossage ne sont pas toujours bien réalisées. De plus le dentifrice n'a pas une action directe sur le fond de la poche parodontale et s'il est rincé alors seulement une quantité faible de polyphénols restera. (36)

3.3.2 Les bains de bouche

Les bains de bouches sont utilisés comme complément au brossage, ils permettent l'inhibition de la formation de plaque dentaire par leurs propriétés antiseptiques.
Jusqu'à présent la Chlorhexidine est considérée comme le gold standard des bains de bouche mais elle possède des effets secondaires tel que des colorations dentaires et des altérations du goût. (48)

+ La formulation d'un bain de bouche contenant des extraits de polyphénols permettrait non seulement de contourner les effets indésirables de la Chlorexidine et d'ajouter des propriétés intéressantes.
Cela a été démontré dans l'étude de Salah & al. qui utilise des extraits aqueux de thé vert et de Salvadora persica L. pour la création d'un bain de bouche. Ils rapportent que des études ont mis en évidence un effet antibactérien similaire à la Chlorexidine mais aussi des actions anti-oxydantes en régulant la réponse immunitaire de l'hôte. (48)

— Une fois encore l'observance du patient est importante, puisque le gargarisme par bain de bouche est une étape supplémentaire à ajouter à la routine d'hygiène buccale.
De plus pour le moment les études n'ont pas rapporté d'élimination des colonisateurs secondaires, en effet seulement les colonisateurs primaires sont éliminés. (48)

3.3.3 Les gels à application locale

De nombreuses formes de dispositifs d'administration locale de médicaments existent déjà tel que les gels thermodurcissables.
Ce sont des véhicules pharmaceutiques qui transportent un principe actif. (16)

Les polyphénols formulés en gel leurs confèrent des propriétés supplémentaires. En effet les avantages du gel thermodurcissables sont nombreux : l'administration du produit est facile, la dose précise, la préparation simple. De plus la libération se trouve prolongée de par ses propriétés thermodurcissables, à l'approche de la température corporelle un hydrogel visqueux se forme et permet la bio-adhésivité aux surfaces. (25, 16, 42)

Le poloxamer 407 et le pluronic F-127 sont deux gels utilisés par Madhu Bhatia & al. en complément de la curcumine (25), Chava et Vedula avec le thé vert (16) et Grover & al. avec E.officinalis (42). Sur le court terme l'utilisation des gels est une réussite.

L'observance du patient est simple puisqu'elle consiste à venir aux rendez-vous médicaux afin de réaliser l'application locale de gel. (16) (*Figure 15*)

Figure 15 : Photographie de l'application de gel de polyphénols dans le sulcus d'une molaire mandibulaire. (16)

Peu de limites sont à rapporter puisque le gel possède une faible toxicité et que l'injection ne provoque aucune douleur. Des études restent à réaliser pour déterminer la durée du traitement et la fréquence de renouvellement. (16)

3.3.4 La forme brute

Une alimentation saine et équilibrée est importante dans la prévention et le contrôle de beaucoup de maladies, dont les maladies parodontales. Nos apports nutritionnels pourraient aider le système immunitaire à faire face plus facilement à l'inflammation. (55)

Les recommandations actuelles sont axées principalement sur la consommation de plus de fruits, de légumes (5 par jour) et de produits à base de céréales complètes (environ 48 grammes par jour) car ce sont des aliments riches en antioxydants grâce en partie aux polyphénols. (55)

Roodgaryan & al. ont expérimenté l'apport de 30 grammes de chocolat noir (à 78% de cacao) par jour pendant 4 semaines, ils ont rapportés des effets antioxydants et anti-inflammatoires.. (38)
Woźniewicz & al. ont expérimenté l'apport d'une boisson contenant du jus de canneberge (à 20%), du jus de pomme (à 80%) et de la cannelle moulue. Les patients devaient boire 750ml par jour soit 6 verres de 125ml pendant 8 semaines. Ici encore des réductions de l'inflammation ont été observées. (49)
Les résultats concluants pourraient être dus aux composés phénoliques mais nous n'en sommes pas sûr.

Dans le cas de l'utilisation de l'aliment dans sa forme brute les effets ne sont pas forcément causés par les polyphénols puisque beaucoup de composants entrent en compte.

La modification du régime alimentaire du patient permettrait de réguler les mécanismes inflammatoires de l'hôte mais cela n'a pas encore été beaucoup étudié pour la maladie parodontale. En effet une modification des apports nutritionnels doit se faire sur le long terme afin que les résultats soient visibles.

Dans les années à venir le chirurgien-dentiste pourra peut-être être amené à introduire dans sa thérapeutique des conseils diététique et d'hygiène alimentaire pour aider le système immunitaire des patients à se rééquilibrer.

3.4 Conclusion

Les résultats de cette étude de la littérature démontrent parfaitement que les polyphénols peuvent être des composés intéressants comme complément au traitement des maladies parodontales et comme alternative aux antimicrobiens actuels.

Si des polyphénols doivent être mis en avant de par leurs résultats remarquables alors on citera les flavonoïdes suivants : les quercétines, les proanthocyanides, les flavan-3-ol et les cathéchines qui sont retrouvés en quantité abondante dans le chocolat noir, le thé vert et le vin rouge.

Des recherches plus précises restent à effectuer notamment sur leurs effets *in vivo* sur le long terme et sur une plus grande population. Mais dans les années à venir l'utilisation des polyphénols pourrait devenir un atout considérable dans nos thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Bouchard P. Parodontologie et dentisterie implantaire. Volume 1 : Médecine parodontale. Collection Odontologie. Paris : Lavoisier, 2015.

2. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Int J Oral Sci. sept 2019;11(3):30.

3. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: a review to a clinical translation. Arch Oral Biol. sept 2019;105:72-80.

4. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. Periodontol 2000. oct 2015;69(1):255-73.

5. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. Int J Health Sci. 2017;1(2):9.

6. Furiga A, Roques C, Badet C. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. J Appl Microbiol. avr 2014;116(4):761-71.

7. Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C, Pouységu L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. Angew Chem Int Ed. janv 2011;50(3):586-621.

8. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. Nutrients. déc 2010;2(12):1231-46.

9. Bunte K, Hensel A, Beikler T. Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: a systematic review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. Fitoterapia. janv 2019;132:30-9.

10. He X, Sun L. Dietary intake of flavonoid subclasses and risk of colorectal cancer: evidence from population studies. Oncotarget. mai 2016;7(18):26617-27.

11. Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. Curr Opin Biotechnology. avr 2012;23(2):174-81.

12. Halliwell B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? Arch Biochem Biophys. août 2008;476(2):107-12.

13. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. Nutrients. nov 2018;10(11):1618.

14. Rizzo A, Bevilacqua N, Guida L, Annunziata M, Romano Carratelli C, Paolillo R. Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells. Cytokine. oct 2012;60(1):197-204.

15. Dabholkar CS. Comparative evaluation of antimicrobial activity of pomegranate-containing mouthwash against oral-biofilm forming organisms: an invitro microbial study. 2016 Clin Diagn Res. 10.7860/JCDR/2016/16478.7475

16. Choi E-Y, Bae SH, Ha MH, Choe S-H, Hyeon J-Y, Choi J-I, et al. Genistein suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced inflammatory response in macrophages and attenuates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis. Arch Oral Biol. févr 2016;62:70-9.

17. Ben Lagha A, Grenier D. Black tea theaflavins attenuate *Porphyromonas gingivalis* virulence properties, modulate gingival keratinocyte tight junction integrity and exert anti-inflammatory activity. J Periodont Res. juin 2017;52(3):458-70.

18. Leung K, Seneviratne C, Li X, Leung P, Lau C, Wong C-H, et al. Synergistic antibacterial effects of nanoparticles encapsulated with scutellaria baicalensis and pure chlorhexidine on oral bacterial biofilms. Nanomaterials. avr 2016;6(4):61.

19. Izui S, Sekine S, Maeda K, Kuboniwa M, Takada A, Amano A, et al. Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. J Periodontol. janv 2016;87(1):83-90.

20. Schmuch J, Beckert S, Brandt S, Löhr G, Hermann F, Schmidt TJ, et al. Extract from Rumex acetosa L. for prophylaxis of periodontitis: inhibition of bacterial in vitro adhesion and of gingipains of porphyromonas gingivalis by Epicatechin-3-O-(4β→8)-Epicatechin-3-O-Gallate (Procyanidin-B2-Di-Gallate). PLoS ONE. mars 2015;10(3):e0120130.

21. de Oliveira Caleare A, Hensel A, Mello JCP, Pinha AB, Panizzon GP, Lechtenberg M, et al. Flavan-3-ols and proanthocyanidins from Limonium brasiliense inhibit the adhesion of Porphyromonas gingivalis to epithelial host cells by interaction with gingipains. Fitoterapia. avr 2017;118:87-93.

22. Ben Lagha A, Haas B, Grenier D. Tea polyphenols inhibit the growth and virulence properties of Fusobacterium nucleatum. Sci Rep. avr 2017;7(1):44815.

23. Kariu T, Nakao R, Ikeda T, Nakashima K, Potempa J, Imamura T. Inhibition of gingipains and *Porphyromonas gingivalis* growth and biofilm formation by prenyl flavonoids. J Periodont Res. févr 2017;52(1):89-96.

24. Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Bartolomé B, Figuero E, Moreno-Arribas MV, Sanz M, et al. New evidences of antibacterial effects of cranberry against periodontal pathogens. Foods. févr 2020;9(2):246.

25. Kiari FZ, Meddah B, Tir Touil Meddah A. In vitro study on the activity of essential oil and methanolic extract from Algerian Nigella sativa L. Seeds on the growth kinetics of micro-organisms isolated from the buccal cavities of periodontal patients. Saudi Dent J. oct 2018;30(4):312-23.

26. Cirano FR, Casarin RCV, Ribeiro FV, Casati MZ, Pimentel SP, Taiete T, et al. Effect of Resveratrol on periodontal pathogens during experimental periodontitis in rats. Braz Oral Res. 2016 ;30(1).

27. Choi E-Y, Bae SH, Ha MH, Choe S-H, Hyeon J-Y, Choi J-I, et al. Genistein suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced inflammatory response in macrophages and attenuates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis. Arch Oral Biol. févr 2016;62:70-9.

28. Wang Q, Zhang B, Yu J-L. Farrerol inhibits IL-6 and IL-8 production in LPS-stimulated human gingival fibroblasts by suppressing PI3K/AKT/NF-κB signaling pathway. Arch Oral Biol. févr 2016;62:28-32.

29. Ben Lagha A, Dudonné S, Desjardins Y, Grenier D. Wild Blueberry (*Vaccinium angustifolium* Ait.) Polyphenols Target *Fusobacterium nucleatum* and the host inflammatory response: potential innovative molecules for treating periodontal diseases. J Agric Food Chem. août 2015;63(31):6999-7008.

30. Tipton DA, Hatten AA, Babu JP, Dabbous MKh. Effect of glycated albumin and cranberry components on interleukin-6 and matrix metalloproteinase-3 production by human gingival fibroblasts. J Periodont Res. avr 2016;51(2):228-36.

31. Lombardo Bedran TB, Palomari Spolidorio D, Grenier D. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate and cranberry proanthocyanidins act in synergy with cathelicidin (LL-37) to reduce the LPS-induced inflammatory response in a three-dimensional co-culture model of gingival epithelial cells and fibroblasts. Arch Oral Biol. juin 2015;60(6):845-53.

32. Shahidi M, Vaziri F, Haerian A, Farzanegan A, Jafari S, Sharifi R, Shirazi FS. Proliferative and anti-inflammatory effects of resveratrol and silymarin on human gingival fibroblasts: a view to the future. J Dent (Tehran). 2017 Jul;14(4):203-211.

33. Yun I-G, Ahn S-H, Yoon W-J, Kim C, Lim Y, Kook J-K, et al. Litsea japonica Leaf Extract Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Periodontal Ligament Fibroblasts Stimulated with Oral Pathogenic Bacteria or Interleukin-1β. IJMS. 23 août 2018;19(9):2494.

34. Chang P-C, Chao Y-C, Hsiao M-H, Chou H-S, Jheng Y-H, Yu X-H, et al. Inhibition of periodontitis induction using a stimuli-responsive hydrogel carrying naringin. J Periodontol. févr 2017;88(2):190-6.

35. Balli U, Cetinkaya BO, Keles GC, Keles ZP, Guler S, Sogut MU, et al. Assessment of MMP-1, MMP-8 and TIMP-2 in experimental periodontitis treated with kaempferol. J Periodont Implant Sci. 2016;46(2):84.

36. Sun J-Y, Li D-L, Dong Y, Zhu C-H, Liu J, Li J-D, et al. Baicalin inhibits toll-like receptor 2/4 expression and downstream signaling in rat experimental periodontitis. Int Immunopharmacol. juill 2016;36:86-93.

37. Cai Y, Chen Z, Liu H, Xuan Y, Wang X, Luan Q. Green tea epigallocatechin-3-gallate alleviates Porphyromonas gingivalis -induced periodontitis in mice. Int Immunopharmacol. déc 2015;29(2):839-45.

38. Roodgaryan R, Jenabian N, Moghadamnia AA, Khadir F. Clinical and biochemical effects of dark chocolate in moderate chronic periodontitis. 2015;7. 10.22088/cjdr.4.1.43

39. Hatipoğlu M, Sağlam M, Köseoğlu S, Köksal E, Keleş A, Esen HH. The effectiveness of crataegus orientalis M Bieber. (Hawthorn) extract administration in preventing alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis. PLoS ONE. juin 2015;10(6):e0128134.

40. Li H, Wang Q, Ding Y, Bao C, Li W. Mangiferin ameliorates *Porphyromonas gingivalis* -induced experimental periodontitis by inhibiting phosphorylation of nuclear factor-κB and Janus kinase 1-signal transducer and activator of transcription signaling pathways. J Periodont Res. févr 2017;52(1):1-7.

41. Huang J, Wu C, Tian B, Zhou X, Ma N, Qian Y. Myricetin prevents alveolar bone loss in an experimental ovariectomized mouse model of periodontitis. Int J Mol Sci mars 2016;17(3):422.

42. Grover S, Tewari S, Sharma RK, Singh G, Yadav A, Naula SC. Effect of subgingivally delivered 10% *Emblica officinalis* gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis - a randomized placebo-controlled clinical trial: *Emblica officinalis* and Periodontitis. Phytother Res. juin 2016;30(6):956-62.

43. Kaboosaya B, Wulansari LK, Trang Nguyen VN, Kasugai S. Drinking green tea alleviates alveolar bone resorption in ligature-induced periodontitis in mice. J Oral Biosci. juin 2020;62(2):162-8.

44. Löhr G, Beikler T, Hensel A. Inhibition of in vitro adhesion and virulence of Porphyromonas gingivalis by aqueous extract and polysaccharides from Rhododendron ferrugineum L. A new way for prophylaxis of periodontitis? Fitoterapia. déc 2015;107:105-13.

45. Kong L, Qi X, Huang S, Chen S, Wu Y, Zhao L. Theaflavins inhibit pathogenic properties of P. gingivalis and MMPs production in P. gingivalis-stimulated human gingival fibroblasts. Arch Oral Biol. janv 2015;60(1):12-22.

46. Fournier-Larente J, Morin M-P, Grenier D. Green tea catechins potentiate the effect of antibiotics and modulate adherence and gene expression in Porphyromonas gingivalis. Arch Oral Biol. mai 2016;65:35-43.

47. Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. Dual action of highbush blueberry proanthocyanidins on Aggregatibacter actinomycetemcomitans and the host inflammatory response. BMC Complement Altern Med. déc 2018;18(1):10.

48. Salah R, Abdulbaqi HR, Mohammed AN, Abdulkareem AA. Four-day randomized controlled crossover trial evaluating the antiplaque effect of a combination of green tea and Salvadora persica L. mouthwash. J Herbal Med. oct 2020;23:100357.

49. Woźniewicz M, Nowaczyk PM, Kurhańska-Flisykowska A, Wyganowska-Świątkowska M, Lasik-Kurdyś M, Walkowiak J, et al. Consumption of cranberry functional beverage reduces gingival index and plaque index in patients with gingivitis. Nutr Res. oct 2018;58:36-45.

50. Lee J-H, Kim H, Shim JH, Park J, Lee SK, Park K-K, et al. Platycarya strobilacea leaf extract inhibits tumor necrosis factor-α production and bone loss induced by Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide. Arch Oral Biol. déc 2018;96:46-51.

51. D'Archivio M, Filesi C, Varì R, Scazzocchio B, Masella R. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. Int J Mol Sci mars 2010;11(4):1321-42.

52. Puligundla P, Mok C, Ko S, Liang J, Recharla N. Nanotechnological approaches to enhance the bioavailability and therapeutic efficacy of green tea polyphenols. J Funct Foods. juill 2017;34:139-51.

53. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: role of polyphenols. Biomed Pharmacother. sept 2020;129:110452.

54. Ferrazzano GF, Amato I, Ingenito A, De Natale A, Pollio A. Anti-cariogenic effects of polyphenols from plant stimulant beverages (cocoa, coffee, tea). Fitoterapia. juill 2009;80(5):255-62.

55. Zare Javid A, Seal CJ, Heasman P, Moynihan PJ. Impact of a customised dietary intervention on antioxidant status, dietary intakes and periodontal indices in patients with adult periodontitis. J Hum Nutr Diet. déc 2014;27(6):523-32.

56. Gao X, Xu Z, Liu G, Wu J. Polyphenols as a versatile component in tissue engineering. Acta Biomater. janv 2021;119:57-74.

57. Fernández-Rojas B, Gutiérrez-Venegas G. Flavonoids exert multiple periodontic benefits including anti-inflammatory, periodontal ligament-supporting, and alveolar bone-preserving effects. Life Sci. sept 2018;209:435-54.

58. Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. Proc Nutr Soc. août 2010;69(3):273-8.

59. Higuchi T, Suzuki N, Nakaya S, Omagari S, Yoneda M, Hanioka T, et al. Effects of Lactobacillus salivarius WB21 combined with green tea catechins on dental caries, periodontitis, and oral malodor. Arch Oral Biol. févr 2019;98:243-7.

60. Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Esteban-Fernández A, Bartolomé B, Figuero E, Moreno-Arribas MV, et al. Antimicrobial activity of red wine and oenological extracts against periodontal pathogens in a validated oral biofilm model. BMC Complement Altern Med. déc 2019;19(1):145.

61. Jekabsone A, Sile I, Cochis A, Makrecka-Kuka M, Laucaityte G, Makarova E, et al. Investigation of antibacterial and antiinflammatory activities of proanthocyanidins from Pelargonium sidoides DC Root Extract. Nutrients. nov 2019;11(11):2829.

62. Kugaji MS, Kumbar VM, Peram MR, Patil S, Bhat KG, Diwan PV. Effect of Resveratrol on biofilm formation and virulence factor gene expression of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand avr 2019;127(4):187-95.

63. Tsou, Hu, Yang, Yan, Lin. Potential oral health care agent from coffee against virulence factor of periodontitis. Nutrients. sept 2019;11(9):2235.

64. Ben Lagha A, Andrian E, Grenier D. Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties of *Porphyromonas gingivalis*. Mol Oral Microbiol. juin 2019;34(3):118-30.

65. Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. Tart cherry (*PRUNUS CERASUS* L.) fractions inhibit biofilm formation and adherence properties of oral pathogens and enhance oral epithelial barrier function. Phytother Res. avr 2020;34(4):886-95.

66. Widyarman AS, Lay SH, Wendhita IP, Tjakra EE, Murdono FI, Binartha CTO. Indonesian Mangosteen fruit (*Garcinia mangostana* L.) peel extract inhibits *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis* in biofilms *In vitro*. Contemp Clin Dent. 2019 Jan-Mar;10(1):123-128.

67. Lim YRI, Preshaw PM, Lim LP, Ong MMA, Lin H-S, Tan KS. Pterostilbene complexed with cyclodextrin exerts antimicrobial and anti-inflammatory effects. Sci Rep. déc 2020;10(1):9072.

68. Lagha AB, Grenier D. Tea polyphenols inhibit the activation of NF-κB and the secretion of cytokines and matrix metalloproteinases by macrophages stimulated with Fusobacterium nucleatum. Sci Rep. déc 2016;6(1):34520.

69. Morin M-P, Grenier D. Regulation of matrix metalloproteinase secretion by green tea catechins in a three-dimensional co-culture model of macrophages and gingival fibroblasts. Arch Oral Biol. mars 2017;75:89-99.

70. Shahidi M, Vaziri F, Haerian A, et al. Proliferative and anti-inflammatory effects of Resveratrol and Silymarin on human gingival fibroblasts : a view of the future. J Dent (Tehran) 2017;14(4):203-211.

71. Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. Dual action of highbush blueberry proanthocyanidins on Aggregatibacter actinomycetemcomitans and the host inflammatory response. BMC Complement Altern Med. déc 2018;18(1):10.

72. Qi F, Sun J, Yan J, Li C, Lv X. Anti-inflammatory effects of isorhamnetin on LPS-stimulated human gingival fibroblasts by activating Nrf2 signaling pathway. Microb Pathog. juill 2018;120:37-41.

73. Lee HA, Song YR, Park MH, Chung H, Na HS, Chung J. Catechin ameliorates *Porphyromonas gingivalis*- induced inflammation via the regulation of TLR2/4 and inflammasome signaling. J Periodontol. mai 2020;91(5):661-70.

74. Duan Y, An W, Wu H, Wu Y. Salvianolic acid C attenuates LPS-Induced inflammation and apoptosis in human periodontal ligament stem cells via Toll-Like Receptors 4 (TLR4)/Nuclear Factor kappa B (NF-κB) pathway. Med Sci Monit. déc 2019;25:9499-508.

75. Ben Lagha A, Howell A, Grenier D. Cranberry Proanthocyanidins neutralize the effects of Aggregatibacter actinomycetemcomitans Leukotoxin. Toxins. nov 2019;11(11):662.

76. Lagha AB, Grenier D. Tea polyphenols protect gingival keratinocytes against TNF-α-induced tight junction barrier dysfunction and attenuate the inflammatory response of monocytes/macrophages. Cytokine. mars 2019;115:64-75.

77. Jekabsone A, Sile I, Cochis A, Makrecka-Kuka M, Laucaityte G, Makarova E, et al. Investigation of antibacterial and antiinflammatory activities of proanthocyanidins from Pelargonium sidoides DC root extract. Nutrients. nov 2019;11(11):2829.

78. Lim YRI, Preshaw PM, Lim LP, Ong MMA, Lin H-S, Tan KS. Pterostilbene complexed with cyclodextrin exerts antimicrobial and anti-inflammatory effects. Sci Rep. déc 2020;10(1):9072.

79. Bhattarai G, Poudel SB, Kook S-H, Lee J-C. Anti-inflammatory, anti-osteoclastic, and antioxidant activities of genistein protect against alveolar bone loss and periodontal tissue degradation in a mouse model of periodontitis: protective roles of Genistein on periodontitis. J Biomed Mater Res. sept 2017;105(9):2510-21.

80. Ikeda E, Ikeda Y, Wang Y, Fine N, Sheikh Z, Viniegra A, et al. Resveratrol derivative-rich melinjo seed extract induces healing in a murine model of established periodontitis. J Periodontol. mai 2018;89(5):586-95.

81. Díaz Sánchez RM, Castillo-Dalí G, Fernández-Olavarría A, Mosquera-Pérez R, Delgado-Muñoz JM, Gutiérrez-Pérez JL, et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial in the gingivitis prevention with an oligomeric proanthocyanidin nutritional supplement. Mediators Inflamm. 2017;2017:1-7.

82. Kuo P-J, Fu E, Lin C-Y, Ku C-T, Chiang C-Y, Fu MM, et al. Ameliorative effect of hesperidin on ligation-induced periodontitis in rats. J Periodontol. mars 2019;90(3):271-80.

83. Zhang X, Han N, Li G, Yang H, Cao Y, Fan Z, et al. Local icariin application enhanced periodontal tissue regeneration and relieved local inflammation in a minipig model of periodontitis. Int J Oral Sci. juin 2018;10(2):19.

84. Wu Y-H, Kuraji R, Taya Y, Ito H, Numabe Y. Effects of theaflavins on tissue inflammation and bone resorption on experimental periodontitis in rats. J Periodont Res. déc 2018;53(6):1009-19.

85. Kerdar T, Rabienejad N, Alikhani Y, Moradkhani S, Dastan D. Clinical, in vitro and phytochemical, studies of Scrophularia striata mouthwash on chronic periodontitis disease. J Ethnopharmacol. juill 2019;239:111872.

86. Liu X, Chen Y, Chen X, Su J, Huang C. Enhanced efficacy of baicalin-loaded TPGS polymeric micelles against periodontitis. Mater Sci Engineer: C. août 2019;101:387-95.

87. Balci Yuce H, Toker H, Yildirim A, Tekin MB, Gevrek F, Altunbas N. The effect of luteolin in prevention of periodontal disease in Wistar rats. J Periodontol. déc 2019;90(12):1481-9.

88. Alhassani AA, Hu FB, Rimm EB, Li Y, Rosner BA, Willett WC, et al. Dietary flavonoid intake and risk of periodontitis. J Periodontol. août 2020;91(8):1057-66.

89. Taskan MM, Balci Yuce H, Karatas O, Gevrek F, Toker H. Evaluation of the effect of oleuropein on alveolar bone loss, inflammation, and apoptosis in experimental periodontitis. J Periodont Res. déc 2019;54(6):624-32.

90. Gugliandolo E, Fusco R, D'Amico R, Peditto M, Oteri G, Di Paola R, et al. Treatment with a flavonoid-rich fraction of bergamot juice improved lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. Front Pharmacol. janv 2019;9:1563.

91. Pinto IR, Chaves HV, Freire JMO, de Sousa LHT, Monteiro DAM, Costa JJ do N, et al. A semi-synthetic flavonoid from Bauhinia pulchella stem attenuates inflammatory osteolysis in periodontitis in rats: Impact on cytokine levels, oxidative stress, and RANK/RANKL/OPG pathway. Arch Oral Biol. sept 2020;117:104816.

92. Lektemur Alpan A, Kızıldağ A, Özdede M, Karakan NC, Özmen Ö. The effects of taxifolin on alveolar bone in experimental periodontitis in rats. Arch Oral Biol. sept 2020;117:104823.

93. Casili G, Ardizzone A, Lanza M, Gugliandolo E, Portelli M, Militi A, et al. Treatment with Luteolin improves lipopolysaccharide-induced periodontal diseases in rats. Biomedicines. oct 2020;8(10):442.

94. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. Food Chem. nov 2019;299:125124.

95. Bai H-W, Park C-H, Jang D-M, Kawala RA, Lee SS, Chung BY. Centipedegrass extracts regulate LPS-mediated aberrant immune responses by inhibiting Janus kinase. Phytomedicine. mars 2019;55:172-8.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe histologique des éléments du parodonte :..... 12
Figure 2 : Les maladies parodontales sont induites par un déséquilibre entre la virulence bactérienne et les défenses de l'hôte. 14
Figure 3 : Schéma de la formation du biofilm..... 15
Figure 4 : Phénol - le plus simple des composés phénoliques 19
Figure 5 : Schéma de la diversité chimique des polyphénols. Les acides phénoliques et les flavonoïdes sont les plus retrouvé dans la nature. 20
Figure 6 : Source des polyphénols : certains sont retrouvés dans plusieurs aliments alors que d'autres ne sont présent que dans un seul..... 21
Figure 7 : Schéma de l'effet antioxydant des polyphénols sur les radicaux libres. Propriétés anti oxydantes par transfert d'atome d'hydrogène. 23
Figure 8 : Schéma de l'effet antioxydant des polyphénols sur les radicaux libres. Propriétés anti oxydantes par transfert d'électrons..... 24
Figure 9 : Schéma de la régulation de l'inflammation par les polyphénols. Réduction de la sécrétion de molécules de l'inflammation par les mastocytes qui reçoivent un signal de la part des polyphénols via leurs récepteurs……. 26
Figure 10 : Schéma de la régulation de l'inflammation par les polyphénols. Inhibition de l'activation de la voie NF-kB en protégeant sa molécule inhibitrice IkB……27
Figure 11 : Schéma de la régulation de l'inflammation par les polyphénols. Inhibition de la voie JAK-STAT empêchant la production de phosphate par les JAK……28
Figure 12 : Schéma de l'action antibactérienne des polyphénols. Augmentation de la perméabilité bactérienne par modification de la membrane plasmique……29
Figure 13 : Schéma de l'action antibactérienne des polyphénols. Inhibition de la capacité d'adhésion et du quorum sensing……..29
Figure 14 : Nanoparticule lipidique à cœur solide contenant le principe actif……30
Figure 15 : Photographie de l'application de gel de polyphénols dans le sulcus d'une molaire mandibulaire…….55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets de modulation bactérienne in vitro des polyphénols. 32
Tableau 2 : Effets de modulation bactérien in vivo des polyphénols..... 39
Tableau 3 : Effets de modulation inflammatoire in vitro des polyphénols. 42
Tableau 4 : Effets de modulation inflammatoire in vivo des polyphénols..... 47

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,

Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,

Pr Bernard GIUMELLI

CESBRON (Lola).- L'utilisation des polyphénols dans le traitement des maladies parodontales, intérêt thérapeutique. – 66 f. ; ; ill ; tabl ; 95 ref ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent ; Nantes ; 2021)

RÉSUMÉ :

L'utilisation de composés naturels pour le traitement de certaines maladies inflammatoires est d'actualité. Les polyphénols retrouvés dans les plantes sont une source illimitée d'antioxydant, d'anti-inflammatoire et d'antibactérien. Leur utilisation comme adjuvant au traitement des maladies parodontales se pourrait-être une découverte majeure pour l'avenir du traitement. Cette revue de la littérature permet de mettre en évidence l'avancée des recherches actuelles sur ce sujet.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT

Parodontologie

MOTS CLES MESH

- Maladies parodontales – periodontal diseases
- Thérapeutique - Therapeutics
- Polyphénols – polyphenols
- Bactéries – Bacteria

JURY

Président : Professeur ALLIOT-LICHT B.
Assesseur : Docteur
Assesseur : Docteur SERISIER S.
Directeur : Docteur RENARD E.

ADRESSE DE L'AUTEUR

17 rue des châtaigniers – 49280 La Séguinière
ceslola@icloud.com