

**UNIVERSITE DE LILLE**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2020

N°:

THESE POUR LE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 10 DÉCEMBRE 2020

Par Roe'ya BULAÏD

Née le 13 mars 1992 à Lille - France

ETUDE *IN-VITRO* DE LA CYTOTOXICITE ET DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE D'UN BAIN DE BOUCHE À L'« OXYGÈNE ACTIF » COMME ADJUVANT DU TRAITEMENT PARODONTAL

**JURY**

Président : Professeur Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE

Assesseurs : Docteur Cécile OLEJNIK

Docteur Marie DUBAR

Docteur Kèvimy AGOSSA

Membre invité : Docteur Feng CHAÏ



Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
<b>C. DELFOSSE</b>	Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
<b>F. BOSCHIN</b>	Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>
<b>E. BOCQUET</b>	Responsable du Département d' <b>Orthopédie Dento-Faciale</b> <b>Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire</b>
<b>C. CATTEAU</b>	Responsable du Département de <b>Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.</b>
X. COUTEL	Biologie orale
M. DUBAR	Parodontologie
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
<b>P. HILDELBERT</b>	Responsable du Département de <b>Dentisterie Restauratrice Endodontie</b>
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
<b>L. NAWROCKI</b>	Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b> Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
<b>C. OLEJNIK</b>	Responsable du Département de <b>Biologie Orale</b>
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. <b>SAVIGNAT</b>	Responsable du Département des <b>Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux</b>
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
<b>J. VANDOMME</b>	Responsable du Département de <b>Prothèses</b>

## Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

*Aux membres du jury...*

# **Madame le Professeur Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE**

**Professeur Émérite des Universités - Praticien Hospitalier des  
CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale  
Département Parodontologie*

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de 3<sup>ème</sup> cycle en Sciences Odontologiques

Maîtrise libre de Biologie Humaine

Docteur d'État en Odontologie

Habilitation à Diriger des Recherches

Membre titulaire de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

*Je tiens à vous remercier très sincèrement de m'avoir fait l'honneur d'accepter de  
présider ce jury. Je vous suis très reconnaissante pour le temps que vous m'avez  
accordé lors de la finalisation de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail  
l'expression de mon profond respect et le témoignage de ma gratitude.*

## **Madame le Docteur Marie DUBAR**

**Maitre de conférences des Universités – Praticien hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Parodontologie*

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine – Mention sciences de la vie et de la santé

Spécialiste qualifiée Médecine Bucco-Dentaire

Certificat d'Études Supérieures en Parodontologie

Master Recherche Biosciences et Ingénierie de la Santé-spécialité

Biotechnologies Moléculaires et Bio-ingénierie Physiopathologie et Thérapeutique

*Vous me faites aujourd'hui l'honneur de siéger dans ce jury. Je vous remercie pour la transmission de votre savoir au cours de mon externat lors des vacances de parodontologie. Votre rigueur, votre perfectionnisme lors de la prise en charge des patients, votre empathie me rendent admirative. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.*

## **Madame le Docteur Cécile OLEJNIK**

**Maitre de conférences des Universités – Praticien hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Parodontologie*

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur en odontologie de l'université de Lille 2

Responsable du département de Biologie Orale

Assesseur PACES

*Vous avez spontanément accepté de siéger dans ce jury et je vous en remercie. Au cours de mes études, j'ai pu avoir la chance d'apprécier vos qualités pédagogiques, cliniques et humaines. J'ai pris énormément de plaisir à travailler à vos côtés lors de mes vacances aux urgences. Je souhaite vous exprimer ma gratitude. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.*

# **Monsieur le Docteur Kèvimy AGOSSA**

**Maitre de conférences des universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Parodontologie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille – mention Sciences de la vie et de la santé

Master II Santé publique Évaluation médico-économique Recherche Clinique

Certificat d'Études Supérieures en Parodontologie

Attestation d'Études Approfondies en Odontologie

Ancien Assistant des Hospices Civils de Lyon

Ancien Interne en Odontologie

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Parodontologie au CHU de Lille

*C'est un très grand honneur et une fierté de vous avoir eu comme directeur de thèse.*

*Merci de m'avoir transmis la passion de la parodontologie à travers la qualité de  
votre enseignement.*

*Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis de découvrir le monde de la recherche  
lors de la phase expérimentale durant mon stage de master 1, merci pour votre  
implication, votre disponibilité, votre patience et pour vos qualités de pédagogue.*

*Travailler avec vous a été très enrichissant. Veuillez trouver en ce travail le  
témoignage de ma profonde admiration ainsi que mes remerciements les plus  
sincères.*

# **Madame le Docteur Feng CHAÏ**

**Ingénieur de recherche - INSERM**

Docteur en Chirurgie-dentaire

Docteur en sciences

Habilitation à Diriger des Recherches

*Merci de m'avoir accueillie au sein de votre laboratoire. J'ai pu à vos côtés profiter de votre savoir, de vos précieux conseils, de votre rigueur scientifique. Je vous témoigne ma gratitude pour avoir initié mes premiers pas au sein du monde de la recherche. Je vous remercie de m'avoir guidée dans mon travail, pour le temps que vous m'avez consacré, pour votre bienveillance. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde admiration.*

*Je dédie cette thèse ...*

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Le traitement parodontal anti-infectieux .....</b>	<b>17</b>
2.1	<i>Rationnel infectieux de la maladie parodontale.....</i>	17
2.2	<i>Rôle du biofilm bactérien dans la pathogénie des parodontites .....</i>	18
2.3	<i>Objectifs et moyens du traitement parodontal anti-infectieux .....</i>	22
2.3.1	<i>Efficacité du traitement parodontal mécanique.....</i>	22
2.3.1.1	<i>Moyens individuels : le brossage dentaire et interdentaires .....</i>	22
2.3.1.2	<i>Moyens professionnels : le débridement mécanique ou détartrage surfaçage radiculaire.....</i>	23
2.3.2	<i>Intérêt des adjuvants chimiques antimicrobiens dans le traitement parodontal .....</i>	24
2.3.2.1	<i>Les antibiotiques .....</i>	24
2.3.2.1.1	<i>La voie systémique .....</i>	24
2.3.2.1.2	<i>La voie locale .....</i>	25
2.3.2.2	<i>Les antiseptiques.....</i>	25
2.3.2.2.1	<i>Les différentes formes galéniques.....</i>	26
2.3.2.2.2	<i>Formulation des bains de bouche antiseptiques.....</i>	28
<b>3</b>	<b>La technologie Ardox-X® pour la libération d'oxygène actif dans le traitement parodontal .....</b>	<b>33</b>
3.1	<i>Utilisation des agents oxygénés en parodontologie .....</i>	33
3.1.1	<i>Le peroxyde d'hydrogène .....</i>	33
3.1.2	<i>L'ozonothérapie.....</i>	33
3.1.3	<i>La thérapie photodynamique .....</i>	34
3.2	<i>La libération d'oxygène actif pour le traitement parodontal : la technologie Ardox-X® .....</i>	34
3.3	<i>Efficacité de la technologie Ardox-X® pour le traitement parodontal .....</i>	35
3.3.1	<i>Études in vitro .....</i>	35
3.3.2	<i>Étude ex-vivo.....</i>	36
3.3.3	<i>Études in-vivo.....</i>	36
<b>4</b>	<b>Cytotoxicité et activité antimicrobienne d'un bain de bouche à l'oxygène actif pour le traitement des parodontites.....</b>	<b>37</b>
4.1	<i>Justification de l'étude.....</i>	37
4.2	<i>Objectifs de l'étude et hypothèse de recherche.....</i>	37
4.3	<i>Matériels et méthodes.....</i>	38
4.3.1	<i>Milieux réactifs et souches utilisées .....</i>	38
4.3.2	<i>Produits testés .....</i>	39
4.3.3	<i>Méthodes de tests .....</i>	40
4.3.3.1	<i>Tests de cytotoxicité : méthode au Bleu Alamar .....</i>	40
4.3.3.2	<i>Activité antimicrobienne : test de bactéricidie .....</i>	41
4.3.4	<i>Analyse statistique.....</i>	41
4.4	<i>Résultats .....</i>	42
4.4.1	<i>Courbes de cytotoxicité .....</i>	42
4.4.2	<i>Courbes de bactéricidie .....</i>	44
4.5	<i>Discussion .....</i>	46
4.5.1	<i>Principaux résultats .....</i>	46
4.5.2	<i>Comparaison aux études précédentes .....</i>	46
4.5.3	<i>Limites de l'étude .....</i>	48
<b>5</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Table des figures.....</b>	<b>50</b>

<b>7</b>	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>59</b>

## Abréviations

CHX	Chlorhexidine
HE	Huiles Essentielles
AX	Technologie Ardox-X®
OA	Oxygène actif
<i>P.gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>F.nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
CSV	Composés sulfurés volatils
<i>C.albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>S.parasanguinis</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>
SVF	Sérum de veau fœtal
BHI	Milieu Brain Heart Infusion
CC	Gélose Columbia Cystéinée et glucosée
WW	Milieu Wilkins-West liquide
MHA	Gélose Mueller Hinton Agar
RC	Ringer Cystéiné au ¼
FI	Intensité de Fluorescence
UFC	Unités Formant Colonies
DL <sub>50</sub>	Dose létale médiane

## 1 Introduction

La cavité buccale abrite le deuxième microbiote le plus complexe de l'organisme humain après le colon. Il est composé de virus, protozoaires, levures et plus de 700 phylotypes bactériens qu'on retrouve à l'état planctonique en suspension dans la salive et au sein de communautés organisées ou biofilms, adhérents aux surfaces des dents et des muqueuses orales (1). Les bactéries du microbiote oral jouent un rôle clé sur la santé bucco-dentaire. En effet, la rupture d'équilibre ou dysbiose au sein des biofilms supra et sous-gingivaux est l'évènement initial qui conduit aux deux pathologies bucco-dentaires les plus fréquentes que sont la maladie carieuse et les maladies parodontales (2). La parodontite est une maladie inflammatoire chronique qui touche des sujets prédisposés, souvent exposés à des facteurs de risques locaux ou systémiques. Elle est associée à l'augmentation de la proportion de certains pathogènes, notamment anaérobies Gram – au sein du biofilm sous gingival et caractérisée par la destruction progressive des tissus profonds qui forment le système d'attache de la dent. En l'absence de traitement, la parodontite peut entraîner à terme la perte dentaire. En 2010, la prévalence de la parodontite en Europe et aux États-Unis était estimée à près de 50% chez les adultes âgés de 30 ans ou plus (3). La parodontite sévère touche près de 11% de la population et est la 6e maladie humaine la plus fréquente au monde (4). Son impact est considérable tant sur la qualité de vie orale et la santé générale de l'individu, que sur les dépenses de santé pour la société estimées à plus de 54Mds de dollars/an (5).

Les objectifs de la thérapeutique parodontale initiale sont le contrôle de l'infection et la résolution de l'inflammation qui sont obtenus par le contrôle mécanique de l'accumulation du biofilm souvent associé à l'utilisation d'adjuvants chimiques antimicrobiens (6,7). Les bains de bouche antiseptiques, notamment à base de chlorhexidine (CHX) et d'huiles essentielles (HE), sont très largement répandus en odontologie. Leur utilisation prolongée peut être toutefois associée à des effets secondaires tels que l'apparition de dyschromies dentaires et de dysgueusies. La forte teneur en alcool des bains de bouche aux huiles essentielles peut également être un frein à leur usage et susciter le débat sur leur cytotoxicité voire leur

potentiel cancérogène (8). La recherche de molécules alternatives, efficaces et présentant peu d'effets secondaires reste d'actualité.

Récemment, un bain de bouche utilisant une technologie innovante appelée Ardox-X® (AX) a été proposé pour le traitement des parodontites. La technologie AX est basée sur la libération d'une espèce non radicale d'oxygène dit « actif » qui présente des propriétés antimicrobiennes. Peu d'études ont évalué l'efficacité de cette technologie et ont comparé l'effet du bain de bouche à l'« oxygène actif »\* (OA) aux produits de référence. Ce travail vise à pallier ce manque de données. La première partie du manuscrit est bibliographique. Elle comprend le rationnel et les modalités de la thérapeutique parodontale anti-infectieuse, en particulier la place des bains de bouche antiseptiques comme adjuvants du traitement, ainsi qu'une présentation de la technologie AX. La deuxième partie est une étude expérimentale dont l'objectif est de comparer *in-vitro* la cytotoxicité et l'activité antimicrobienne d'un bain de bouche à l'oxygène actif à celles de deux autres bains de bouche antiseptiques disponibles sur le marché, à base de chlorhexidine et d'huiles essentielles respectivement.

\* Le terme « oxygène actif » a été proposé par le fabricant et repris dans la littérature. Dans un souci de simplicité nous utiliserons l'appellation oxygène actif sans guillemets. 16

## 2 Le traitement parodontal anti-infectieux

### 2.1 Rationnel infectieux de la maladie parodontale

La maladie parodontale est une maladie infectieuse multifactorielle entraînant une destruction des tissus de soutien de la dent. Elle est le résultat d'une interaction entre la pathogénicité du biofilm supra et sous-gingival et la réponse inflammatoire, modulée par des facteurs de risque notamment environnementaux, médicaux et génétiques (figure 1) (9).

Le facteur bactérien est considéré comme l'étiologie primaire de la maladie. En effet, il est communément admis que des modifications quantitatives et qualitatives au sein de la plaque dentaire sont les événements qui activent la cascade inflammatoire aboutissant à la destruction des tissus parodontaux (9,10,11).

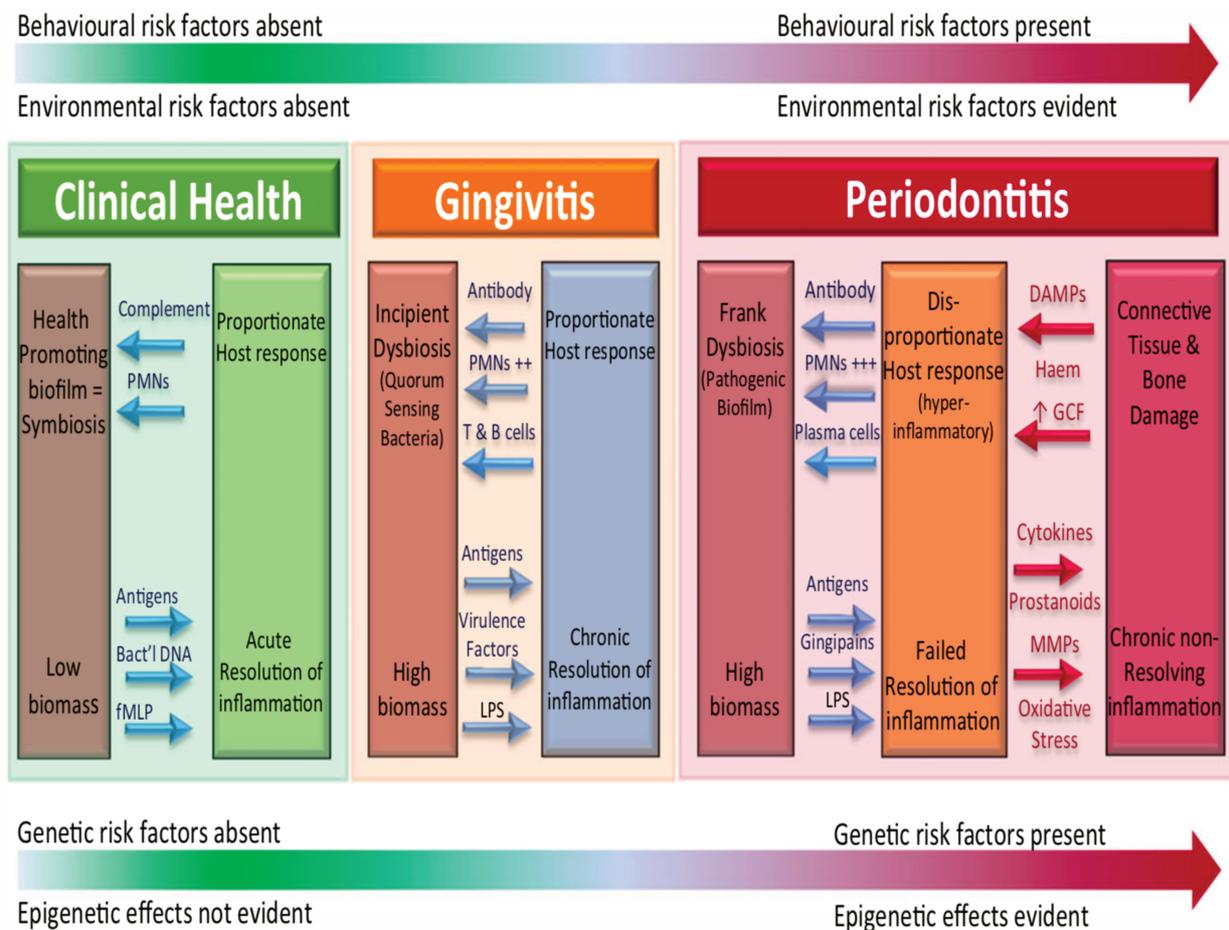


Figure 1. *Modèle « contemporain » des interactions hôte-biofilm dans la pathogénèse de la maladie parodontale* d'après Meyle et Chapple, 2015 (9)

Des données probantes expérimentales et cliniques soutiennent le caractère infectieux de la maladie parodontale. Les principaux arguments qui corroborent cette thèse sont les suivants :

- En l'absence de bactéries chez les animaux la gingivite et la parodontite ne se développent pas (12).
- Les études de gingivite expérimentale montrent qu'une accumulation de plaque bactérienne sur les dents induit de manière reproductible une réponse inflammatoire des tissus gingivaux. À l'inverse l'élimination de la plaque entraîne la disparition des signes cliniques de l'inflammation (13,14).
- Une forte quantité de plaque bactérienne dans la zone sous-gingivale est généralement associée à la formation de poches parodontales localisées (15).
- Tous les traitements parodontaux efficaces se basent sur une réduction de la charge microbienne sous-gingivale (16).
- Une hygiène bucco-dentaire méticuleuse empêchant la recolonisation bactérienne des poches parodontales est un facteur de succès à long terme du traitement parodontal (15).

## 2.2 *Rôle du biofilm bactérien dans la pathogénie des parodontites*

Les bactéries issues de la plaque dentaire sont organisées en biofilms qui sont un écosystème complexe, idéal pour leur survie. Les biofilms oraux sont des communautés de micro-organismes adhérents aux surfaces et enrobés dans une matrice intercellulaire de polymères muco-protéiques d'origine microbienne et salivaire (17). Le biofilm confère aux bactéries une protection contre un environnement hostile (17) :

- Protection contre les défenses de l'hôte,
- Contre la dessiccation,
- Contre les agents antimicrobiens (faible pénétration, neutralisation ...).

D'autres mécanismes sont également décrits au sein du biofilm tels que (17) :

- Expression de nouveaux gènes et phénotypes (adaptation, interaction, facteurs de virulence),
- Interactions métaboliques,
- Optimisation de la quantité de nutriments disponibles.

Ces biofilms se forment sur des surfaces abiotiques tel que les implants dentaires et les restaurations dentaires mais aussi sur les surfaces biotiques notamment les muqueuses (paroi interne des poches parodontales, langue...).

Au départ, les bactéries qui initient la formation du biofilm sont des bactéries Gram +. Elles ont la capacité d'adhérer à la pellicule exogène acquise composée de protéines salivaires et servent de support aux bactéries colonisatrices secondaires qui ont elles la capacité d'adhérer aux cellules épithéliales et aux autres bactéries grâce aux adhésines. Ainsi, il a été observé que certaines bactéries de la flore commensale telles que *Streptococcus gordonii* favorisent la colonisation par *Porphyromonas gingivalis* (figure 2) et sont alors impliquées comme agents pathogènes accessoires (18,19). Des études indiquent que les bactéries colonisatrices secondaires auraient un rôle pathogène plus important dans les maladies parodontales car elles possèdent des facteurs de virulence leur permettant de croître, d'échapper au système de défense de l'hôte et d'entraîner une inflammation et une destruction tissulaire (20). Par exemple, *Fusobacterium nucleatum* est un colonisateur secondaire qui a la capacité d'exprimer de multiples adhésines pouvant se lier à des colonisateurs ultérieurs. *F.nucleatum* peut également élever le pH de son environnement, neutralisant ainsi l'acide produit par la fermentation de micro-organismes et créant ainsi un environnement plus favorable aux bactéries sensibles au pH acide telles que *P.gingivalis* (20).

Les théories plus récentes du rôle du facteur bactérien dans l'étiopathogénie des parodontites privilégient l'hypothèse de la « plaque écologique » pour expliquer l'initiation et l'entretien de la dysbiose associée aux maladies parodontales (18,21). Selon cette théorie, la modification d'un ou plusieurs facteurs de l'écosystème buccal (changement du pH, de l'environnement gazeux...) peut déclencher un déséquilibre appelé dysbiose à l'origine de la maladie parodontale (figure 3).

La dysbiose est marquée par la transition d'une communauté bactérienne symbiotique, essentiellement aérobie et saccharolytique, à une communauté bactérienne dysbiotique composée principalement de bactéries anaérobies, protéolytiques et « inflammophiles » pour lesquelles les poches parodontales offrent un environnement idéal (18,21,22). La pathogénicité du biofilm serait liée au déséquilibre entre les différentes espèces plutôt qu'à la seule virulence de certaines espèces.

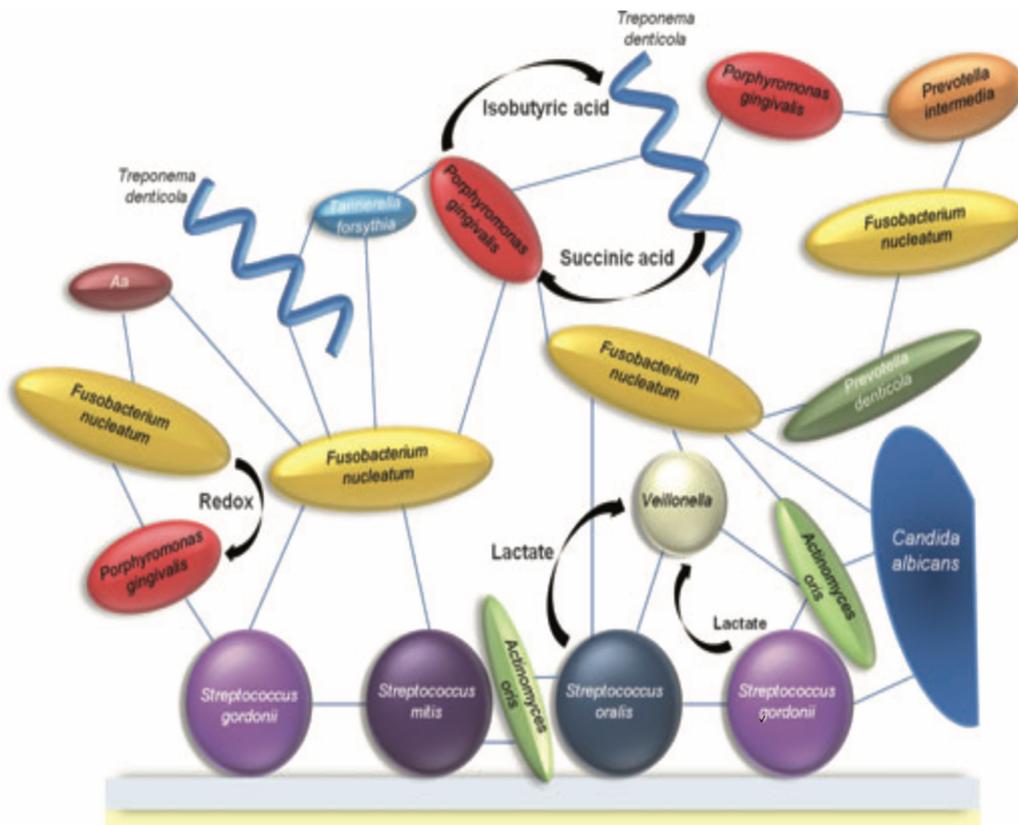


Figure 2. Colonisation bactérienne orale d'après CJ.Wright et al.(20)

Toutefois, au sein de cette communauté certaines espèces ont la capacité de modifier la virulence du groupe. C'est le cas de *P.gingivalis*, bactérie asaccharolytique Gram-, qui bien que présente en faible proportion serait capable d'orchestrer la dysbiose et joue un rôle clé dans le développement de la maladie parodontale. Elle est communément appelée pathogène « clé de voute » (23). Des études sur des modèles animaux montrent que l'inoculation combinée de *P.gingivalis* et de bactéries pathogènes accessoires conduit à une augmentation de la destruction tissulaire par rapport à l'inoculation de *P.gingivalis* seul (24,25).

*P.gingivalis* colonise l'espace sous-gingival et promeut la réponse immuno-destructrice de l'hôte grâce à de nombreux facteurs de virulences. Elle entraîne entre autres la réduction des défenses immunitaires de l'hôte grâce à l'inactivation du complément, l'induction de la sécrétion interleukine 6 favorisant la différenciation des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse. Les *fimbriae* à la surface de *P.gingivalis* lui permettent également une adhésion aux cellules épithéliales de la paroi interne de la poche parodontale (23,26).

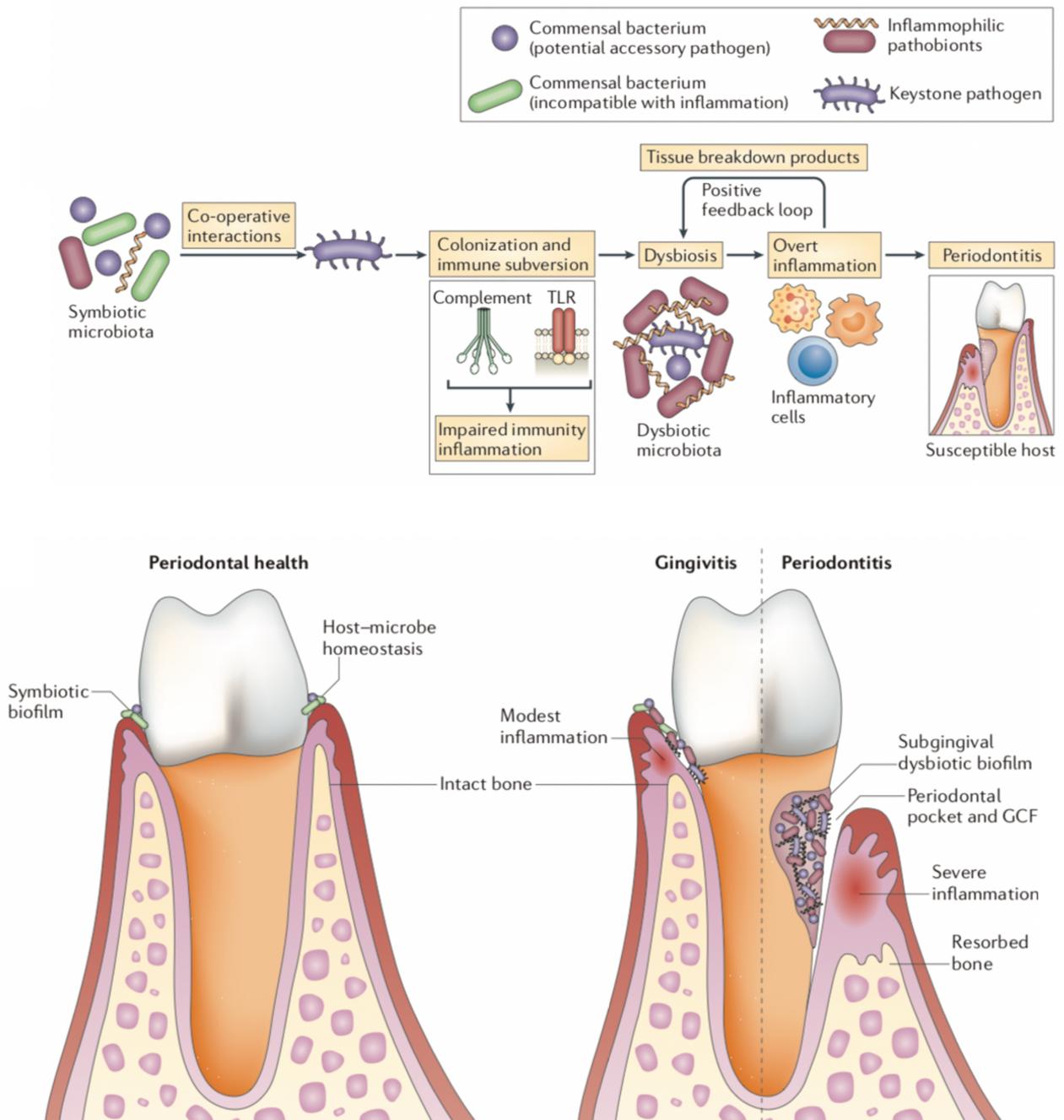


Figure 3. Synergie polymicrobienne et dysbiose dans la parodontite d'après Hajishengallis et al.(21)

### 2.3 Objectifs et moyens du traitement parodontal anti-infectieux

Les objectifs de la thérapeutique parodontale sont le contrôle de l'infection et la résolution de l'inflammation pour permettre la cicatrisation des lésions. La réduction de la charge bactérienne globale, en particulier le contrôle de l'accumulation des biofilms supra et sous-gingivaux sont impératifs pour atteindre ces objectifs (27).

En pratique, en plus du contrôle médical des facteurs de risque individuels, le traitement parodontal anti-infectieux est d'abord mécanique. Il s'appuie sur la mise en œuvre d'un protocole individuel d'hygiène buccale optimal et le débridement professionnel ou détartrage/surfaçage radiculaire, réalisé à l'aide d'instruments manuels ou ultrasonores. Des adjuvants chimiques, antiseptiques et/ou antibiotiques, administrés par voie topique ou systémique sont couramment associés à l'action mécanique.

#### 2.3.1 Efficacité du traitement parodontal mécanique

##### 2.3.1.1 Moyens individuels : le brossage dentaire et interdentaire

L'enseignement des techniques d'hygiène bucco-dentaire est central dans le traitement des maladies parodontales (28). L'action mécanique de la brosse à dent permet de désorganiser le biofilm dentaire et réduit la quantité de plaque de 42% (29). La stimulation des tissus par le brossage favoriserait également la kératinisation de l'épithélium qui serait ainsi plus résistant à l'agression bactérienne et une stimulation de la circulation sanguine (30,31). Cependant, le brossage dentaire pratiqué par la plupart des patients ne suffit pas à contrôler la plaque supragingivale et prévenir les maladies parodontales (32). Il doit être au minimum complété par un nettoyage interdentaire.

Il a été démontré que l'utilisation du fil dentaire entraîne une réduction de la plaque et prévient l'inflammation gingivale (33). Néanmoins, le passage des brossettes interdentaires, en complément du brossage, permet un meilleur contrôle de plaque par rapport à la brosse à dent seule ou combinée avec le fil dentaire et de meilleurs résultats concernant la réduction de la profondeur des poches.

Kiger *et al.* ont mis en évidence que les scores moyens de plaque proximale (indice de plaque de Wolffe) étaient de 2,32 avec la brosse à dent seule, de 1,71 avec la brosse à dent et le fil dentaire et de 1,22 avec la brosse à dent et les brossettes interdentaires (33).

### 2.3.1.2 Moyens professionnels : le débridement mécanique ou détartrage surfaçage radiculaire

Le détartrage-surfaçage radiculaire (DSR) consiste en l'élimination des dépôts bactériens minéralisés (ou non) adhérents aux surfaces dentaires et dans le sulcus ou la poche parodontale. Il constitue la base du traitement professionnel des maladies parodontales et permet une réduction du saignement au sondage, de la profondeur de sondage, de la charge bactérienne, un gain d'attache et une réduction de la mobilité dentaire (34).

Dans des poches respectivement de 1-3 mm, 4-6 mm et 7 mm la réduction moyenne de profondeur de poche après un traitement initial non chirurgical est de 0,03 mm, 1,29 mm et 2,16 mm (34). La réduction de la profondeur de poche et le gain d'attache les plus importants se constatent souvent dans les 1 à 3 mois, bien que la guérison et la maturation des tissus puissent survenir au cours des 9 à 12 mois après le traitement initial (34). La diminution du saignement au sondage est estimée à : 6 à 64%, 10 à 80 % et 12 à 87 % respectivement 1, 3 et 6 mois après le traitement (34).

Le contrôle de plaque individuel associé à l'instrumentation professionnelle est plus efficace que le contrôle de plaque seul pour réduire l'inflammation gingivale (34). L'instrumentation est couramment réalisée avec des instruments manuels (curettes) ou soniques/ultrasoniques (inserts). Les études ne montrent pas de différence d'efficacité pour le traitement de dents monoradiculées selon le type d'instrument (35). Néanmoins, le surfaçage ultrasonique est significativement plus efficace au niveau des furcations de classe II et III (36). De plus, la durée de traitement est plus courte ce qui présente un intérêt pour le confort du patient et limite la sur-instrumentation au niveau des racines dentaires (37).

Lorsque des poches profondes (plus de 5 mm) persistent malgré une thérapeutique initiale non-chirurgicale bien menée, un abord chirurgical permet d'améliorer l'accès au débridement mécanique et offre de meilleurs résultats en termes de réduction de profondeur de poche, de gain d'attache et de réduction de l'inflammation gingivale (38,39).

## 2.3.2 Intérêt des adjuvants chimiques antimicrobiens dans le traitement parodontal

### 2.3.2.1 Les antibiotiques

Une des causes principales d'échecs du traitement mécanique est la persistance d'une charge bactérienne élevée qui peut être due aux raisons suivantes (7):

- Les micro-organismes peuvent être inaccessibles aux instruments parodontaux (poches trop profondes, anatomie dentaire ...),
- Les sites traités peuvent être recolonisés par des bactéries persistant ailleurs dans la cavité buccale (la langue, les amygdales ...).

Les antibiotiques administrés par voie systémique ou par voie locale sont une des options possibles pour potentialiser l'effet du débridement mécanique.

#### 2.3.2.1.1 La voie systémique

La voie systémique permet une pénétration dans les niches microbiennes parodontales et extra-parodontales réduisant le risque de recolonisation sous-gingivale des micro-organismes comparativement au traitement mécanique seul (40).

Les molécules les plus utilisées sont l'amoxicilline, le métronidazole, la clindamycine pour une durée de 7 à 14 jours et l'azithromycine pour une durée de 3 jours. Ils peuvent être prescrits seuls ou en association. La prescription d'antibiotiques combinée au traitement parodontal montre un avantage supplémentaire comparativement au traitement parodontal seul en terme de réduction de profondeur des poches et de gain d'attache (41). Les antibiotiques systémiques améliorent le gain d'attache de 0,2 à 0,6 mm et la réduction de poche de 0,2 à 0,8 mm par rapport au traitement mécanique seul (38).

La voie systémique comporte cependant de nombreux inconvénients (42) :

- La biodisponibilité des antibiotiques par voie systémique est faible, en effet la dose de principe actif qui atteint le site d'action est beaucoup plus faible que la dose administrée, mais les antibiotiques ne peuvent être administrés au-delà de certaines doses en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable.
- Les effets secondaires (diarrhées, nausées...) sont plus importants.
- La non-observance des patients peut être un frein majeur à l'efficacité du traitement.

#### 2.3.2.1.2 La voie locale

La voie locale améliore la biodisponibilité par rapport à la voie systémique puisque le principe actif est administré directement dans le site à traiter. Elle limite l'exposition du reste de l'organisme à des doses élevées d'antibiotiques et le risque d'effets secondaires associés. Les systèmes les plus utilisés contiennent du métronidazole, des tétracyclines ou leurs dérivés. L'administration locale d'antibiotiques en complément du débridement mécanique réduit la profondeur de poche de 0,4 à 0,6 mm et permet un gain d'attache de 0,3mm supplémentaires (38). Néanmoins, l'insertion sous gingivale du dispositif, le temps de maintien dans le site et la cinétique de libération du principe actif restent des paramètres difficiles à contrôler.

#### 2.3.2.2 Les antiseptiques

Un antiseptique est un agent chimique ayant une activité antibactérienne, antifongique, et/ou antivirale sur les micro-organismes présents sur la peau et les muqueuses. Son utilisation permet d'éliminer ou d'inhiber la croissance bactérienne.

En parodontologie, les antiseptiques inhibent le biofilm supra gingival et participent à la réduction de l'inflammation gingivale (43,44). Ils sont utilisés à différentes étapes du traitement parodontal (45).

- Lors de la thérapeutique parodontale initiale par le patient pour permettre un contrôle de plaque optimal, et par le praticien en complément du traitement mécanique sous la forme de solutions d'irrigation sous-gingivale.
- Lors du traitement des poches parodontales persistantes sous la forme de systèmes à libération lente notamment.
- En post-opératoire de traitements chirurgicaux.
- Sous forme de cures ponctuelles pendant la maintenance pour prévenir la récurrence et ralentir la recolonisation bactérienne.

### 2.3.2.2.1 Les différentes formes galéniques

Les antiseptiques sont le plus couramment utilisés sous la forme de bains de bouche, de dentifrices et de gels. D'autres formes existent (systèmes à libération lente, vernis, sprays, matériel d'hygiène pré-imprégné, chewing-gum) mais sont moins répandues.

#### - Les bains de bouche.

Les bains de bouche, simples d'utilisation et peu coûteux, sont la forme topique privilégiée pour l'administration d'antiseptiques en parodontologie, néanmoins ils ont un faible taux de pénétration sous gingivale, et sont souvent inactivés par les fluides biologiques (7). Les études montrent que les bains de bouche réduisent significativement la charge bactérienne pendant plusieurs heures et améliorent les signes cliniques de la gingivite par rapport au brossage seul (46).

Idéalement, les bains de bouche doivent présenter certaines propriétés notamment l'innocuité vis-à-vis des tissus dentaires et parodontaux, un effet pro-cicatrisant en cas de lésions, une action antimicrobienne qui respecte et/ou restaure l'équilibre naturel de la flore buccale et des effets secondaires négligeables et réversibles (7). D'autres caractéristiques telles que la stabilité du principe actif, l'effet rémanent de la molécule ou le goût influencent également la conservation, l'acceptation et *in fine* l'efficacité du bain de bouche.

En France, seuls les bains de bouche à base de chlorhexidine (par exemple Eludril®; Paroex® ; Prexidine®) sont considérés par la Haute Autorité de Santé comme ayant un intérêt clinique (bien que le service médical rendu soit jugé faible) et sont partiellement remboursés sur ordonnance et uniquement disponibles en pharmacie (47).

#### - Les dentifrices

Les pâtes (ou gels) dentifrices aident à éliminer la plaque dentaire, limiter la déminéralisation des tissus dentaires, réduire les colorations (48,49). Au cours du brossage, la pénétration du dentifrice en sous gingival est faible de l'ordre de 0,9 mm dans les poches parodontale (50). L'action mécanique du brossage est le principal facteur qui permet l'élimination de la plaque dentaire (51,52). L'effet adjuvant du dentifrice est variable selon les études et les types de dentifrice. Certaines études montrent que les dentifrices contenant du triclosan améliorent le contrôle de plaque, diminuent l'inflammation de 22% après 9 mois et le saignement de 48% après 6 à 7 mois comparativement à un dentifrice fluoré standard.

Une étude comparant un dentifrice contenant du fluorure d'ammine et du fluorure stanneux à un dentifrice conventionnel chez des sujets adultes atteints de gingivite met en évidence une plus grande réduction de plaque comparativement au dentifrice conventionnel (53). Des colorations dentaires ainsi qu'une augmentation de la formation du tartre sont décrits notamment avec des dentifrices contenant de la CHX ou du fluorure stanneux (54).

- Autres vecteurs

- Les gels injectables au niveau des poches parodontales sont des systèmes à libération prolongée d'antiseptique. Ils sont placés directement au niveau des sites à traiter et présentent de nombreux avantages (7) :
  - Ils retardent la colonisation des poches parodontales,
  - Ils n'agissent que sur le site d'action et limitent les effets secondaires,
  - Ils ont une meilleure biodisponibilité et une concentration élevée.
- Les vernis sont des matrices à base de polymère qui libèrent lentement un agent sur les surfaces dentaires et sur la salive (7). Il existe par exemple des vernis à base de CHX (7).
- Les chewing-gums peuvent être des vecteurs de libération de substances telles que la chlorhexidine, le fluorure, le xylitol. Ils contribuent à améliorer la santé bucco-dentaire (55).
- Il existe d'autres vecteurs d'antiseptiques tel que les sprays, les gels en application topique les fils dentaires imprégnés de principe actif ...

### 2.3.2.2.2 Formulation des bains de bouche antiseptiques

Un bain de bouche est une solution aqueuse destinée au rinçage buccal et utilisée à des fins thérapeutiques (effet antiseptique par exemple) ou cosmétique (réduction de l'halitose) qui dépendent essentiellement du ou des principes actifs. La solution contient également de nombreux excipients qui facilitent la formulation, la conservation et améliorent les propriétés organoleptiques du mélange.

- Les principaux excipients des bains de bouches et leurs rôles
  - Les agents humectant permettent de conserver la teneur en eau du bain de bouche. Il s'agit de polyalcool à chaîne courte tel que le glycérol, sorbitol, propylène glycol et le polyéthylène glycol (56).
  - Les conservateurs et antioxydants inhibent la croissance des micro-organismes et protègent les bains de bouche de l'oxydation. Le plus souvent il s'agit de benzoate de sodium, du méthylparabène et de l'éthylparabène, du sodium ascorbyl phosphate, du tocophérol (56).
  - Les solvants : L'eau et l'alcool sont les solvants les plus couramment utilisés pour dissoudre, diluer ou extraire les substances contenues dans le bain de bouche sans les altérer. L'alcool est aussi utilisé comme exhausteur de goût. On retrouve parmi les différents solvants les parabènes ainsi que le benzoate de benzyle (56).
  - Les agents tensioactifs réduisent la tension superficielle de l'environnement liquide dans la cavité buccale pour que les substances contenues dans le bain de bouche puissent facilement entrer en contact avec les dents, pénétrer et dissoudre la plaque. Ils ont d'excellentes qualités de moussage, de dispersion, de suspension, de perméation, de nettoyage et de résistance à l'eau. L'effet moussant est bénéfique pour l'élimination des débris. Les agents tensioactifs ont aussi un effet émulsifiant qui permet les mélanges de liquides non miscibles. Ils permettent aussi de disperser les arômes dans le bain de bouche. L'agent tensioactif le plus fréquemment utilisé est le laurylsulfate de sodium. D'autres agents du même type sont le lauryl sarcosinate de sodium, l'alkylsulfo succinate de sodium, le cocomonoglycéride sulfonate de sodium et les esters d'acide gras de saccharose (56).

- Les agents aromatisants permettent de masquer l'odeur désagréable d'autres ingrédients et donnent un goût « frais et rafraichissant ». Parmi les agents aromatisants on retrouve le sorbitol, le sucralose, l'eucalyptol (56).
- Les édulcorants améliorent le goût. Les plus couramment utilisés sont la saccharine sodique, le sorbitol, le glycérol. Le xylitol est un édulcorant qui aurait également un effet protecteur contre les caries (56).
- Les agents colorants sont contenus dans la plupart des bains de bouche et leurs donnent un aspect visuel attrayant (56).
- Les régulateurs de pH maintiennent une solution légèrement acide pour faciliter l'incorporation du fluor. On retrouve parmi eux l'acide citrique, l'acide benzoïque, le citrate de sodium (56).

- Les principes actifs les plus fréquents dans les bains de bouche

Les antiseptiques contenus dans les bains de bouche peuvent être classés en trois catégories selon leurs effets sur la plaque dentaire et les signes de l'inflammation (57). On distingue (i) les agents du groupe A, dits « anti-plaque » tels que la chlorhexidine (CHX), (ii) les agents du groupe B tels que le chlorure de cétypyridinium ou les huiles essentielles (HE) appelés « inhibiteurs de plaque » et (iii) ceux du groupe C comme l'héxétidine, utilisés pour un usage cosmétique et dont l'effet thérapeutique est négligeable.

- La chlorhexidine

La chlorhexidine est la molécule antiseptique de référence en parodontologie. Elle est le principal représentant de la famille des biguanides et le plus souvent utilisée sous forme de digluconate de chlorhexidine à des concentrations comprises entre 0,10% et 0,20%. A pH physiologique la chlorhexidine est une grande molécule dicationique chargée positivement. Lorsque la chlorhexidine se lie à la paroi bactérienne chargée négativement, elle entraîne une augmentation de la perméabilité de la membrane bactérienne qui aboutit à la fuite des composants de faibles poids moléculaires tels que les ions potassiums (58).

La chlorhexidine a un effet bactéricide immédiat et bactériostatique prolongé. Elle possède un large spectre d'action notamment sur les bactéries Gram +, Gram - mais également sur certaines levures et certains virus lipophiles (58).

Elle est plus efficace sur les bactéries Gram + que Gram -, est inefficace contre les spores bactériennes à température ambiante et a une substantivité de 12 heures (58). *In vitro*, son activité antimicrobienne est réduite en milieu acide et en présence de matières organiques (protéines sériques présentes dans le fluide gingival notamment en cas d'inflammation). Elle interagit également avec le lauryl sulfate sodium présent dans de nombreux dentifrices.

En clinique, la chlorhexidine est indiquée pour contrôler le risque infectieux en préopératoire, comme adjuvant du traitement des gingivites, des parodontites, et en complément du brossage par exemple chez les patients porteurs de handicaps empêchant un contrôle de plaque mécanique approprié (7). Les bains de bouche à la chlorhexidine en comparaison avec un placebo entraînent une réduction de la plaque dentaire de 35 à 71% ainsi qu'une diminution de l'inflammation gingivale de 11 à 39,6% (7).

L'absorption de la chlorhexidine par la peau et les muqueuses est inhibée en raison du caractère dicationique de la molécule. Cette propriété limite le risque de toxicité systémique.

Néanmoins, certains effets indésirables existent et augmentent avec la concentration de chlorhexidine et la durée d'utilisation. Ce sont notamment les colorations dentaires (7), des perturbations du goût (59), occasionnellement une érosion des muqueuses et des brûlures de la langue. De façon exceptionnelle, une hypertrophie de la glande parotide et une réaction d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées (60).

- Les huiles essentielles

Il existe de nombreux bains de bouche à base d'huiles essentielles. La référence commerciale la plus répandue est la Listerine<sup>®</sup>, un bain de bouche contenant une association de quatre composants d'huiles essentielles liées au phénol : thymol (0,064%), eucalyptol (0,092%), menthol (0,042%) et salicylate de méthyle (0,060%) solubilisés dans de l'alcool (21-27%) (43).

Les bains de bouche aux huiles essentielles présentent une activité anti microbienne à large spectre, basée sur l'altération de la paroi bactérienne et l'inhibition de l'activité enzymatique. Les huiles essentielles réduisent également le nombre de bactéries productrices de composés sulfurés volatils responsables de l'halitose (CSV) (61). Leur rémanence est inférieure à celle de la chlorhexidine. Les bains de bouche à base d'huiles essentielles inhibent la plaque dentaire et possèdent des propriétés anti inflammatoires et anti-oxydantes en piégeant les radicaux libres d'oxygène (7,62).

La réduction de la plaque dentaire est de 14,9% à 24,2% et la réduction l'inflammation gingivale de 9,4% à 28,2% en comparaison avec un placebo (63).

Aucune résistance bactérienne n'est à ce jour associée à l'utilisation de bains de bouche à base d'huiles essentielles (64).

L'hypothèse d'un lien potentiel entre la forte teneur en alcool de certains bains de bouche et le risque de cancer des voies aérodigestives supérieures a été explorée dans plusieurs études mais à ce jour, aucune preuve formelle n'a pu être établie chez l'Homme (65). Des colorations dentaires peuvent apparaître suite à l'utilisation de bain de bouche aux huiles essentielles (66).

- Le Triclosan

Le triclosan est le principal représentant de la famille des phénols utilisés comme antiseptique en odontologie. C'est un composé chimique non chargé qui inhibe la synthèse d'acides gras nécessaires à la construction des membranes cellulaires bactériennes (67). Le triclosan possède des propriétés antifongiques et antibactériennes à large spectre sur les bactéries à Gram + et à Gram - (68,69), Il présente aussi des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. En association avec le citrate ou le sulfate de zinc son action est potentialisée mais reste inférieure à celle de la chlorhexidine (69).

Le triclosan est considéré comme un perturbateur endocrinien pouvant affecter l'homéostasie des hormones thyroïdiennes et le neuro développement chez l'enfant (70). Son usage est de plus en plus controversé et explique son retrait récent de certaines références commerciales telles que le dentifrice « Colgate total » .

- Le chlorure de Cetylpyridinium

Le chlorure de Cetylpyridinium est un agent tensioactif cationique de la famille des ammoniums quaternaires. Il se lie à la membrane bactérienne et affecte sa perméabilité ce qui entraîne la fuite de composants intracellulaires et une perturbation du métabolisme (7).

Les ammoniums quaternaires sont bactéricides sur les bactéries Gram + et Gram - mais semblent plus actifs sur les bactéries Gram + (7). Ils ont une action synergique avec la chlorhexidine et les alcools mais sont inactivés par les autres antiseptiques. Les ammoniums quaternaires sont inactivés par le lauryl sulfate de sodium (71). Ils inhibent et réduisent l'accumulation de plaque (71) mais l'effet rémanent est moins important que celui des biguanides (63).

En cas d'utilisation prolongée, l'apparition de dyschromies brunes, dentaires et linguales, cédant au polissage est possible ainsi que des lésions de la muqueuse buccale, une langue saburrale et une dysgueusie (71).

- L'Héxétidine

L'héxétidine est une molécule antiseptique dérivée de la pyrimidine. Son action repose sur une activité concurrentielle avec la thiamine qui est un facteur de croissance essentiel aux micro-organismes. De nature cationique, elle est active sur les bactéries Gram +, Gram - et les levures (72). Son effet antiplaque et sa rémanence sont nettement inférieurs à celle de la chlorhexidine mais les effets indésirables sont similaires (72).

- La polyvidone iodée

La polyvidone iodée est une association entre l'iode et la polyvinylpyrrolidone (7). Elle fournit de l'iode libre, capable de traverser rapidement la membrane cellulaire grâce à l'oxydation des protéines membranaires (73). Dans la cellule, l'iode interfère avec les enzymes de la chaîne respiratoire et entraîne un blocage des protéines cytoplasmiques (74). Cette molécule a un large spectre d'activité contre les bactéries, les levures, les protozoaires et les virus. La polyvidone iodée est active sur les bactéries à Gram + et - (7).

Du point de vue clinique, la povidone iodée permet une réduction de l'inflammation gingivale et de la bactériémie (7). Son efficacité est réduite mais persiste en présence de matières organiques et aucune résistance bactérienne n'a été associée à son utilisation. Sa rémanence est inférieure à celle de la chlorhexidine et son utilisation prolongée peut entraîner des colorations dentaires.

Un apport excessif en iode peut affecter la fonction thyroïdienne. Les dérivés iodés sont contre-indiqués chez les patients allergiques à l'iode, la femme enceinte ou allaitante, le nouveau-né et les personnes atteintes d'une maladie thyroïdienne.(7,74,75).

### **3 La technologie Ardox-X® pour la libération d'oxygène actif dans le traitement parodontal**

#### *3.1 Utilisation des agents oxygénés en parodontologie*

##### **3.1.1 Le peroxyde d'hydrogène**

Le peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée est utilisé comme antiseptique en parodontologie sous la forme de solution à une concentration de 10 volumes servant de bain de bouche, de solution d'irrigation sous-gingivale ou associée au bicarbonate de sodium dans la préparation magistrale appelée pâte de Keyes. Le peroxyde d'hydrogène est antibactérien et virucide faible, anti-inflammatoire et hémostatique (76,77). Son spectre d'activité antibactérien est limité principalement aux bactéries anaérobies et son action est de courte durée (78).

En milieu alcalin, le peroxyde d'hydrogène se décompose en eau et en oxygène. L'oxygène entraîne des dommages au niveau de la membrane et de l'ADN bactérien conférant au peroxyde d'hydrogène son effet antibactérien (78). En milieu acide, la production de radicaux libres rend le peroxyde d'hydrogène potentiellement toxique *in vitro* (78,79). Chez l'Homme, certains effets secondaires notamment une irritation des muqueuses, des picotements, une dysgueusie ont été rapportés (80).

##### **3.1.2 L'ozonothérapie**

L'ozone est une molécule composée de trois atomes d'oxygène. Son intérêt thérapeutique potentiel en parodontologie est lié à ses propriétés physico-chimiques et biologiques. En effet, ce composé chimique est antioxydant, bactéricide, antiseptique, antiviral et antifongique.

L'ozonothérapie consiste en l'administration d'un mélange d'oxygène (95-99,5%) et d'ozone (0,5-5%) sous la forme (i) d'eau ozonée, (ii) d'huile ozonée ou (iii) de gaz ozoné.

Les études sur l'efficacité de l'ozone sont à ce jour contradictoires. Une étude comparant cliniquement les effets d'une irrigation à la chlorhexidine, à la polyvidone iodée et à l'eau ozonée suggère que les patients ayant bénéficiés d'une irrigation à l'eau ozonée ont une diminution de l'indice de plaque, de l'inflammation et de la profondeur des poches supérieure aux patients ayant reçu la chlorhexidine et la polyvidone iodée (81). A l'inverse, une autre étude ne montre aucune différence significative sur l'indice de plaque, l'inflammation et la profondeur de poche entre une irrigation à l'eau ozonée et à l'eau distillée (82).

### 3.1.3 La thérapie photodynamique

Il s'agit d'un traitement anti-infectieux local qui repose sur l'activation par un laser diode d'une substance photoactive dans la poche parodontale (83). De l'oxygène et des radicaux libres sont ainsi formés. La procédure est rapide et simple à mettre en œuvre. La proportion de poches profondes (>6mm) à 12 mois est réduite de 9% suite à la thérapie photodynamique contre 7% avec une utilisation d'ultrasons et 4% avec des instruments manuels (84). De nombreuses études suggèrent une efficacité sur les paramètres cliniques parodontaux et contre les bactéries parodontopathogènes. La thérapie photodynamique permet une diminution de 13% de sites comportant *P.gingivalis* à 6 mois (84,85).

### 3.2 La libération d'oxygène actif pour le traitement parodontal : la technologie Ardox-X®

Récemment, une technologie innovante Ardox-X® (AX) basée sur l'utilisation de l'oxygène actif a été proposée pour le traitement des parodontites. La technologie AX utilise un complexe d'hydrocarbure-oxo-borate à partir duquel une espèce non radicale d'oxygène est libérée au contact de la salive. D'après la notice d'utilisation, l'oxygène actif (OA) entraînerait l'oxydation des protéines au sein du biofilm, l'élimination des pathogènes anaérobies et serait antifongique et anti-inflammatoire. Non toxique, il accélérerait la cicatrisation et favoriserait la régénération tissulaire. Les produits à base d'OA sont indiqués pour le traitement des maladies parodontales, les péri-implantites, en post-opératoire des chirurgies parodontales et pour le traitement de l'halitose (86). Ils sont commercialisés sous la forme de bains de bouche et de gel pour application sous gingivale (Oxysafe®, Hager Werken) (figure 4)

Le gel est prévu pour une administration dans les poches parodontales et péri-implantaires profondes (au moins 5 mm) après le débridement mécanique. Le bain de bouche est recommandé pour un rinçage buccal avec la solution non diluée, trois fois par jour pendant 1 minute. Son utilisation est déconseillée chez la femmes enceinte ou allaitante.



Figure 4 OxySAFE® Kit composé d'un bain de bouche (250mL) et d'un lot de 3 seringues (1mL) de gel

### 3.3 Efficacité de la technologie Ardox-X® pour le traitement parodontal

Peu d'études évaluent l'efficacité de la technologie Ardox-x® pour le traitement parodontal.

#### 3.3.1 Études *in vitro*

Trois études *in vitro* (portant sur le bain de bouche ou le gel) suggèrent un effet antibactérien comparable ou supérieur aux autres molécules de références utilisées en parodontologie. La principale différence observée est un effet sélectif sur les bactéries anaérobies.

- Ntrouka *et al.* (87) ont comparé l'effet de l'OA sous forme de bain de bouche à celui de l'EDTA, l'acide citrique, le chlorure de cétylpyridium, le peroxyde d'hydrogène, la chlorhexidine et l'eau sur des biofilms mono-espèces (*streptococcus mutans*) ou polymicrobiens sur des disques de titanes. Ils observent un effet de l'OA supérieur à la chlorhexidine sur les bactéries anaérobies.
- Fernandez *et al.* (88) ont étudié l'effet de bains de bouche contenant respectivement de l'oxygène actif, de la chlorhexidine, du fluorure d'ammonium, et un placebo (eau) sur des prélèvements de biofilm sous-gingival et de salive chez 12 sujets sains. Ils observent une efficacité de l'oxygène actif supérieure aux autres molécules et une action sélective sur les bactéries Gram -.

- Sy *et al.* ont comparé l'efficacité d'un gel à l'OA à celle de la chlorhexidine et de la minocycline sur *P.gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans* et *Streptococcus parasanguinis* et ont observé un effet bactéricide de l'oxygène actif similaire aux deux autres molécules sur les bactéries anaérobies (*F.nucleatum* et *P.gingivalis*), et une innocuité sur *S.parasanguinis*, espèce aérobie.

### 3.3.2 Étude *ex-vivo*

Une étude *ex vivo* (Fernandez *et al.*) (89) porte sur 25 volontaires sains qui ont utilisé un bain de bouche à base d'oxygène actif deux fois par jour pendant une semaine. Des prélèvements de plaque supragingivale ont été effectués 1 mois avant l'expérience, au début de l'expérience et une semaine après la fin de celle-ci. Parallèlement, une étude *in-vitro* dans laquelle des cultures de bactéries du microbiote oral ont aussi été étudiées après avoir été mises en contact avec l'oxygène actif +/- perborate de sodium et la chlorhexidine a été réalisée. Les résultats ont montré une inhibition sélective envers les bactéries Gram – de l'oxygène actif ainsi qu'une efficacité supérieure de la chlorhexidine sur l'oxygène actif à toutes les concentrations et pour toutes les souches bactériennes.

### 3.3.3 Études *in-vivo*

Deux études cliniques évaluent l'efficacité de l'oxygène actif en parodontologie.

- Une étude cas/témoin (Grootvedt *et al.* (86) concerne le traitement de l'halitose chez 30 patients suivis pendant 7 jours qui ont utilisé un bain de bouche à l'oxygène actif ou contenant de la chlorhexidine. Les résultats suggèrent que l'effet de l'oxygène actif sur la réduction de la concentration des composés sulfurés volatils (sulfures d'hydrogène et sulfure de méthyle) est comparable ou supérieure à la chlorhexidine.
- Berendsen *et al.* (90) ont publié une série de cas, dans laquelle respectivement 33 et 34 patients ont été inclus pour observer l'effet du gel Ardox-X® sur les parodontites et les péri-implantites. Ils observent une amélioration des paramètres cliniques 3 mois après traitement mais en l'absence de groupe contrôle ce bénéfice ne peut être formellement attribué au gel Ardox-X.

## 4 Cytotoxicité et activité antimicrobienne d'un bain de bouche à l'oxygène actif pour le traitement des parodontites

### 4.1 Justification de l'étude

La CHX est la molécule antiseptique de référence pour la cavité buccale (91). Son efficacité est due à un effet antimicrobien puissant sur la majorité des germes oraux. Cependant, la CHX présente un certain nombre d'effets secondaires. Elle entraîne notamment des colorations brunâtres sur les dents et le dos de la langue, favorise la formation de tartre et peut entraîner une altération du goût. Certaines études rapportent également une augmentation de la rugosité de surface des restaurations dentaires et une cytotoxicité élevée *in vitro* qui pourrait expliquer la survenue de lésions des muqueuses (ulcérations) chez certains patients (59). Les HE sont une bonne alternative à la CHX (92). Le mélange thymol, menthol, eucalyptol et salicylate de méthyle est utilisé dans des bains de bouche largement répandus. L'effet antimicrobien et la réduction de l'inflammation observés sont comparables à la CHX (92). Les effets secondaires sont plus limités mais la forte teneur en alcool peut freiner certains patients et est débattue dans certaines études concernant la toxicité voire le potentiel cancérigène de ces bains de bouches (65). L'oxygène actif pourrait être une alternative aux antiseptiques conventionnels. Les quelques études disponibles sur ce nouveau composé suggèrent une action sélective sur les anaérobies Gram - et un effet positif sur les paramètres cliniques mais peu d'entre elles comparent un bain de bouche à l'OA avec des bains de bouches de référence du marché. Les données restent par conséquent insuffisantes pour valider les bains de bouche à l'OA comme alternative aux bains de bouche antiseptiques conventionnels.

### 4.2 Objectifs de l'étude et hypothèse de recherche

Notre hypothèse est que *Le bain de bouche à l'oxygène actif Oxysafe® serait aussi efficace et moins cytotoxique que les bains de bouche du commerce*. L'objectif de cette étude *in vitro* est de vérifier cette hypothèse en comparant (i) la cytotoxicité d'un bain de bouche à base d'OA basé sur la technologie AX (Oxysafe®) sur des cellules épithéliales et fibroblastiques en culture et (ii) son action antimicrobienne sur des germes buccaux à l'état planctonique en milieu liquide à deux références commerciales à base de CHX (Paroex®) et d'un mélange d'HE (Listerine® *protection dent et gencive*).

### 4.3 Matériels et méthodes

Les expérimentations ont été réalisées en juillet 2019 au laboratoire de biomatériaux U1008 INSERM (encadrante Docteur Feng CHAÏ) pour les tests de cytotoxicité et au laboratoire de bactériologie de l'UMR 995 INSERM (LIRIC) (encadrants Dr K. AGOSSA, Dr K. SY) pour les tests microbiologiques.

#### 4.3.1 Milieux réactifs et souches utilisées

Pour les tests de cytotoxicité deux lignées cellulaires ont été utilisées.

Les lignées L132 (ATCC® CCL-5™) issues de cellules embryonnaires d'épithélium pulmonaire humain et NIH3T3 (ATCC® CRL-1658™), issues de fibroblastes embryonnaires de souris. Ces lignées ont été choisies car les cellules épithéliales et fibroblastiques sont les principales composantes de l'attache parodontale. Elles ont été cultivées dans un milieu supplémenté avec 10% de sérum de veau fœtal (SVF) (Gibco®, ThermoFischer Scientific) en incubation à 37°C, sous une atmosphère saturée en humidité à 90% et contenant 5% de CO<sub>2</sub>. Toutes les dilutions ont été réalisées dans un milieu de culture MEM (Minimum Essential Medium Eagle, Gibco®, ThermoFischer Scientific) pour les cellules épithéliales et DMEM (Dulbecco's Minimum Essential Medium, Gibco®, ThermoFischer Scientific) pour les cellules fibroblastiques.

Pour les tests antimicrobiens, deux souches orales de collection ont été testées.

- *P.gingivalis* (W83 / ATCC BAA-308), cultivée dans le milieu Brain Heart Infusion (BHI) supplémenté en sang défibriné de cheval (Oxoid, Basingtoke, UK) puisensemencée sur gélose Columbia cystéinée et glucosée (CC) supplémentée en sang. *P. gingivalis*, *coccobacille* anaérobie Gram - est un pathogène essentiel (dit « clé de voûte ») dans les parodontites.
- *C.albicans* (ATCC 10231), cultivée dans le milieu Wilkins-West (WW) puisensemencée sur géloses Mueller-Hinton Agar (MHA) (Oxoid, Basingtoke, UK). *C.albicans* est une levure aérobie stricte et le principal représentant du mycobiote oral. Elle permet d'étudier l'effet antimicrobien des bains de bouche en fonction du type respiratoire (aérobie/anaérobie) de la souche.

Toutes les dilutions ont été réalisées dans un milieu de Ringer cystéiné (RC) (Merck, Darmstadt, Allemagne), préalablement régénéré pour *P.gingivalis*. Un neutralisant : Difco D/E neutralizing Broth (Becton Dickinson and compagny, New Jersey) a été utilisé pour stopper l'activité des antiseptiques. La pureté des souches a été contrôlée par coloration de Gram, analyse morphologique au microscope puis spectrométrie de masse MALDI-TOF (Microflex, Bruker Daltonics Wissembourg, France) selon les procédures habituelles du laboratoire.

#### 4.3.2 Produits testés

Le produit test (Oxysafe<sup>®</sup>) est comparé à deux références du commerce Paroex<sup>®</sup> et Listerine<sup>®</sup>.

- Oxysafe<sup>®</sup> (Hager Werken<sup>®</sup>, Duisburg, France) est un bain de bouche basé sur la technologie Ardox-X<sup>®</sup> qui contient d'après la notice du produit les ingrédients suivants : eau, lauryl sulfate de sodium, huile de ricin hydrogénée PEG-40, gluconate de sodium, arômes, citrate de sodium, sulfate de magnésium, perborate de sodium, méthylparabène de sodium, acide citrique, chlorure de sodium, fluorure de sodium, saccharine de sodium.
- Paroex<sup>®</sup> (PHARMADENT-CSP<sup>®</sup> Frances, France) est un bain de bouche contenant 20% (m/v) de digluconate de CHX et les excipients suivants : glycerol, acésulfame potassique, huile de ricin polyoxyéthylénée, propylèneglycol, azorubine, arôme OPTAMINT 757515, eau purifiée.
- Listerine<sup>®</sup> protection dent et gencive (Johnson & Johnson, New Brunswick USA) est un bain de bouche à base de composants d'HE: thymol, eucalyptol, menthol, salicylate de méthyle et de fluor ainsi que des excipients suivants : eau, alcool, sorbitol, Poloxamer 407, acide benzoïque, saccharine de sodium, méthyl salicylate, arôme, menthol, benzoate de sodium, CI 47005, CI 42053, fluorure de sodium (220 ppm F).

### 4.3.3 Méthodes de tests

Les temps de rinçage classiquement recommandés pour les bains de bouche varient entre 30s et 1min environ avec quelques variations selon les habitudes des patients. Toutefois, du fait d'un effet de rémanence le principe actif reste en contact avec les tissus au-delà du temps de rinçage. Pour cela, dans cette étude, les tests ont été réalisés avec des temps de contact de 1 et 5 minutes.

#### 4.3.3.1 Tests de cytotoxicité : méthode au Bleu Alamar

La cytotoxicité des différents bains de bouche a été évaluée par la méthode du Bleu Alamar. À T0, 100 microlitres de chaque bain de bouche (Oxysafe<sup>®</sup>, Paroex,<sup>®</sup> Listerine<sup>®</sup>) et de ses dilutions en série (1/1 à 1/128) ont été mis en contact pendant 1 min ou 5 min avec le tapis cellulaire uniforme et sous-confluent de cellules L132 et NIH3T3ensemencées dans des plaques de 96 puits. Le milieu de culture (sans bain de bouche) a été utilisé comme contrôle négatif. Après les temps de contact prédéfinis (1 min, 5 min), les bains de bouche et leurs dilutions sont remplacés par 200 microlitres de Bleu Alamar dilué à 10% dans le milieu de culture.

Des puits sans cellules contenant du Bleu Alamar servent de contrôle et chaque condition est répétée 4 fois. Après 2 heures d'incubation à 37°C, 150 microlitres de chaque puits sont transférés dans une plaque noire de 96 puits qui est analysée au fluorimètre (Twinkie LB 970 BERTHOLD). L'intensité de fluorescence (FI) est estimée par la moyenne des 4 résultats obtenus, corrigée en soustrayant la moyenne des FI des puits sans cellules. Une fois l'intensité de fluorescence estimée, le résultat obtenu à chaque temps pour chaque dilution a été calculé selon la formule :

$$\text{diff en \% entre les cellules traitées et les cellules témoin} = \frac{\text{FI des cellules traitées}}{\text{FI des cellules témoins}} \times 100$$

#### 4.3.3.2 Activité antimicrobienne : test de bactéricidie

L'activité antibactérienne et antifongique des différents bains de bouche a été évaluée par un test de bactéricidie selon un protocole adapté de la littérature (18). Dans une plaque 24 puits, un inoculum donné (0,1 mL) est mis en contact pendant 1 minute ou 5 minutes avec les bains de bouche testés (1,9 mL) et leurs dilutions en série (jusqu'à 1/64). Du milieu de Ringer cystéiné (diluant) est utilisé comme contrôle négatif. Aux temps prédéfinis, l'activité antimicrobienne potentielle est stoppée par dilution au 1/10<sup>e</sup> du contenu de chaque puits dans 0,9 mL de neutralisant pendant 15 minutes à température ambiante. Des aliquots (0,1 mL) sont ensuite prélevés, dilués en série, étalés sur des géloses et incubés pendant 1-4 J à 37°C en anaérobiose pour *P.gingivalis*, aérobiose pour *C.albicans*. Après incubation, les unités formant colonies (UFC) visibles macroscopiquement ont été dénombrées. La charge bactérienne pour chaque temps de contact (1 minute et 5 minutes) et chaque dilution (facteur 1 – 1/64) a été calculée selon la formule :  $N = n * 10^i * 10^d$ .  $N$  étant la concentration bactérienne en UFC/mL;  $n$  le nombre de colonies dénombrées sur la gélose pour la dilution  $d$  ;  $d$  la valeur absolue de la dilution et  $i$  la dilution de l'inoculum de départ. Toutes les expérimentations ont été réalisées en triplicata.

#### 4.3.4 Analyse statistique

La cytotoxicité est estimée par la réduction du rapport d'intensité de fluorescence (FI) entre les cellules traitées et les cellules témoins (moyenne  $\pm$  SD) au cours du temps. L'activité antimicrobienne est estimée par la réduction de charge bactérienne (moyenne  $\pm$  SD) au cours du temps. Les rapports de FI moyennes entre les cellules traitées et les cellules témoins par temps et par condition (exprimées en %) et les charges bactériennes moyennes par temps et par condition (exprimées en UFC/ml) sont comparées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) et un test *post-hoc* de Tukey, avec un seuil de significativité fixé à  $p < 0,05$ .

## 4.4 Résultats

### 4.4.1 Courbes de cytotoxicité

La figure 5 montre les courbes de cytotoxicité des bains de bouche testés sur les cellules épithéliales (a et b) et fibroblastiques (c et d) après 1 minute et 5 minutes de contact. Tous les bains de bouche testés ont une action cytotoxique temps et dose dépendant.

Sur les cellules épithéliales, les tendances sont similaires pour toutes les dilutions. Le bain de bouche à l'OA non dilué entraîne environ 80% de mort cellulaire après 1 min de contact contre quasiment 100% pour la CHX et les HE ( $p < 0,05$ ). Les doses létales médianes [ $DL_{50}$ ] varient entre  $DL_{50} \approx 65\%$  à 1 min et 55% à 5 min pour l'OA,  $DL_{50} \approx 10\%$  à 1min et 5 min pour la CHX et  $DL_{50} \approx 10\%$  à 1 et 5 min pour les HE.

Sur les fibroblastes, le bain de bouche à base d'OA utilisé pur a un taux de létalité de 80% contre 100% de mort cellulaire pour la CHX et les HE après 1 min de contact. La cytotoxicité de la CHX reste plus élevée que l'OA et les HE à 5min ( $p < 0,05$ ). Les doses létales médianes [ $DL_{50}$ ] varient entre  $DL_{50} \approx 45\%$  à 1 minute et  $\approx 35\%$  à 5 minutes pour l'OA,  $DL_{50} \approx 35\%$  à 1minute et  $\approx 15\%$  à 5 minutes pour la la CHX et  $DL_{50} \approx 15\%$  à 1 minute et  $\approx 10\%$  à 5 minutes pour les HE.

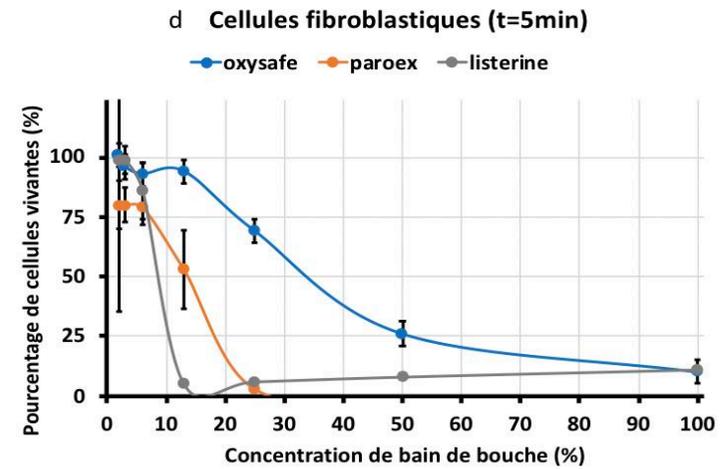
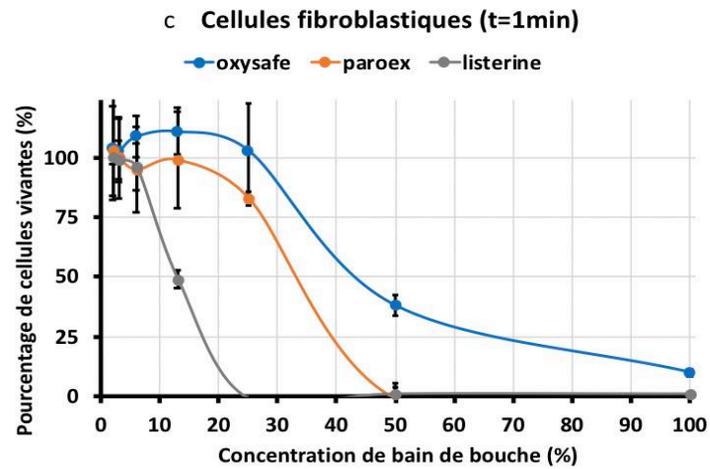
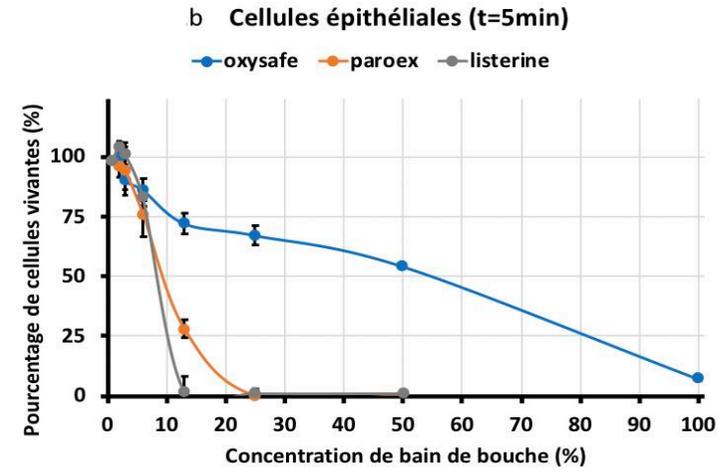
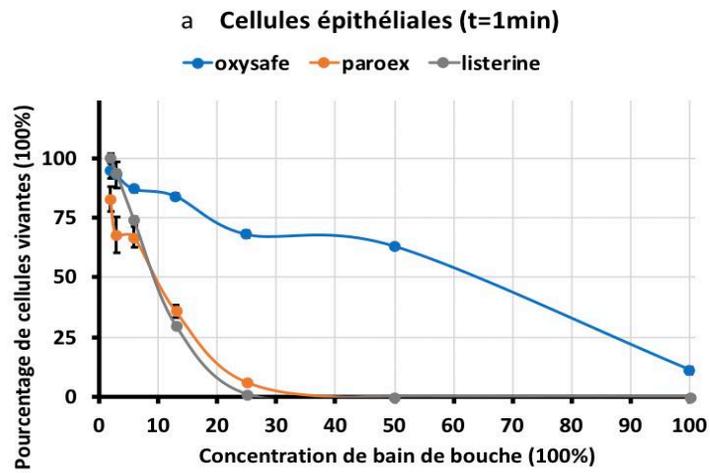


Figure 5 Courbes de cytotoxicité décrivant la réduction du nombre de cellules vivantes en fonction de la dilution des bains de bouche sur les cellules épithéliales et fibroblastiques après 1 et 5 minutes de contact avec les trois bains de bouche Paroex<sup>®</sup>, Listerine<sup>®</sup> et Oxysafe<sup>®</sup>

#### 4.4.2 Courbes de bactéricidie

La figure 6 montre les courbes de bactéricidie des bains de bouche testés sur *C.albicans* (a et b) et *P.gingivalis* (c et d) après 1 minute et 5 minutes de contact. Le bain de bouche test (Oxysafe®) tout comme le Paroex® et la Listerine® a une action antimicrobienne temps et dose-dépendante.

Sur *C.albicans*, après 1 minute de contact le bain de bouche Oxysafe® non dilué réduit la charge microbienne d'environ 50% (dose létale médiane 50 [DL<sub>50</sub>]) tandis que Paroex® et Listerine® sont plus efficaces avec des DL<sub>50</sub> ≈ 40% et 30% respectivement. Après 5 min de contact la CHX les HE restent plus efficaces DL<sub>50</sub><10% et DL<sub>50</sub><30% que l'oxygène actif DL<sub>50</sub>>80%.

Sur *P.gingivalis*, les tendances sont similaires. Listerine® (DL<sub>50</sub>≈5% à 1 et 5 minutes) et Paroex® (DL<sub>50</sub> ≈ 20% à 1 minute et 10% à 5 minutes) ont un effet bactéricide supérieur à Oxysafe® (DL<sub>50</sub> ≈ 70% à 1 minute et ≈30% à 5 minutes). Toutefois, il n'y a pas de différence entre les solutions de bain de bouche pures pour un temps de contact de 5 minutes (p<0,05).

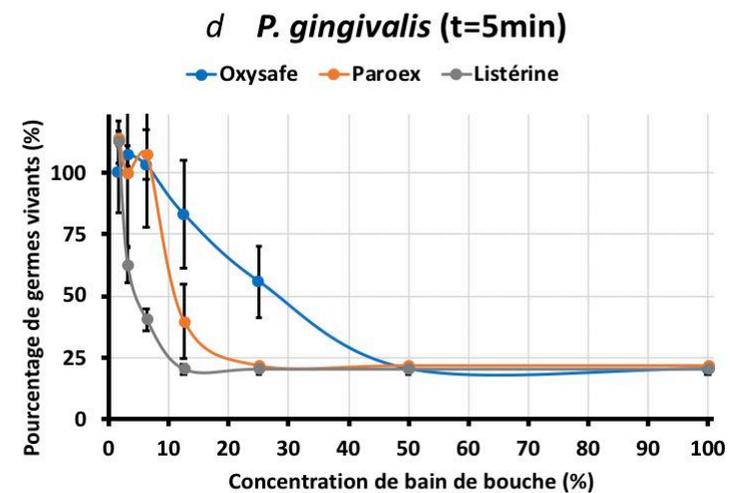
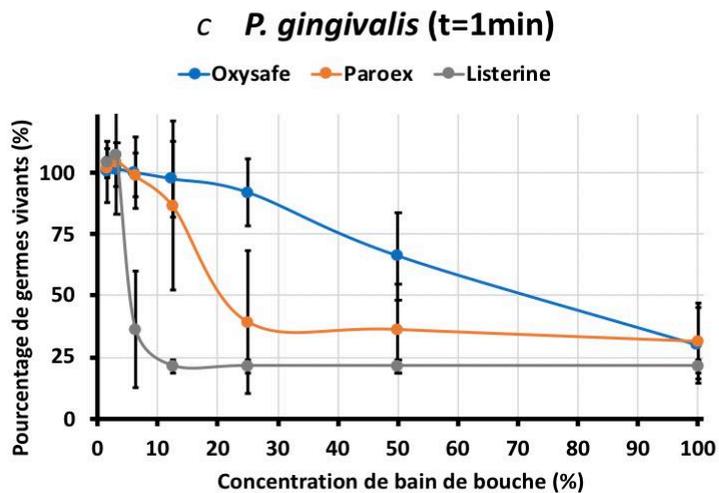
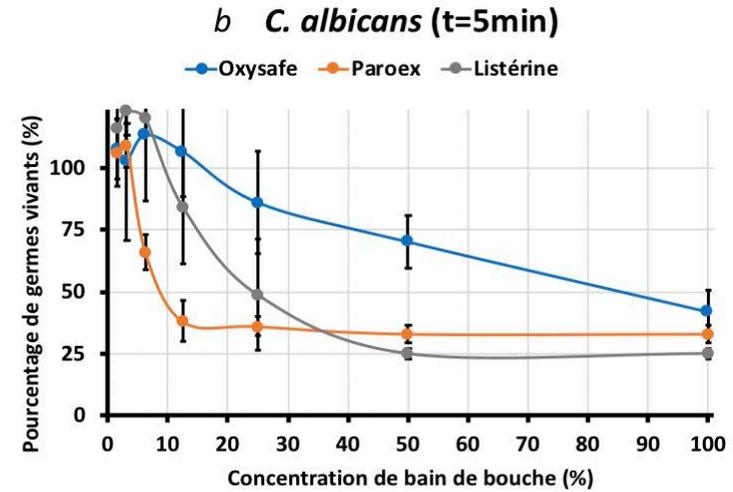
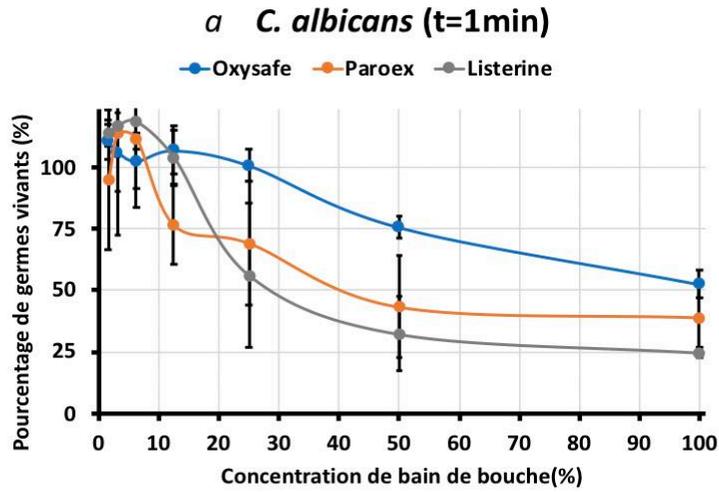


Figure 6 Courbes de bactéricidie décrivant la réduction du nombre de bactéries vivantes en fonction de la concentration des bains de bouche sur *C. albicans* et *P. gingivalis* après 1 et 5 minutes de contact avec les trois bains de bouche Paroex<sup>®</sup>, Listerine<sup>®</sup> et Oxysafe<sup>®</sup>

## 4.5 Discussion

### 4.5.1 Principaux résultats

Cette étude a pour but et pour principal avantage de comparer, sous leurs formes commerciales (principe actif + excipients) et dans des conditions proches de l'usage courant, le bain de bouche à l'oxygène actif à deux bains de bouche antiseptiques de référence en parodontologie. L'effet antimicrobien a été évalué sur des souches microbiennes orales dont l'une (*P.gingivalis*) est fortement associée aux parodontites et la cytotoxicité sur des lignées cellulaires standard. La cytotoxicité et l'effet antimicrobien des 3 bains de bouche sont temps et dose-dépendants. La CHX et les HE ont un effet antimicrobien plus puissant sur *Ca* et *Pg*, avec des doses létales médianes [DL<sub>50</sub>] 3 à 14 fois inférieures à celles de l'OA pour les HE et 2-9 fois pour la CHX, mais sont également plus cytotoxiques ( $p < 0,05$ ). Sur *Pg*, les 3 solutions, pures ou diluées à 50%, montrent une efficacité similaire pour un temps de contact de 5 minutes.

### 4.5.2 Comparaison aux études précédentes

Plusieurs études *in vitro* montrent un effet délétère des antiseptiques conventionnels (CHX et HE) sur la viabilité, la prolifération et la fonction cellulaire (93,94). Goldschmidt *et al.* (95) ont observé que l'exposition des fibroblastes gingivaux humain à 0,004% de CHX pendant 10 minutes pouvait empêcher la synthèse des protéines pendant 4 heures. Cline *et al.* (96) ont évalué *in vitro* les effets de la CHX sur la fixation et la croissance des fibroblastes gingivaux humains et des cellules du ligament parodontal en cultivant les cellules sur des surfaces dentaires préalablement traitées à la CHX. L'adhésion cellulaire et la morphologie étaient altérées lorsque les cellules sur les surfaces dentaires étaient exposées à une concentration de 0,2% à 2,0% de CHX. Une exposition directe des cellules à la CHX entraîne une inhibition dose-dépendante de leur croissance à des doses très faibles (0,0025 à 0,01%). Ces résultats sont en accord avec ceux de Liu *et al.* (97) qui ont montré un effet cytotoxique significatif sur les fibroblastes, les myoblastes et les ostéoblastes en culture cellulaire. Par rapport à la CHX, les bains de bouche commerciaux à base d'HE dont la Listerine® ont montré dans des études précédentes une cytotoxicité modérée *in vitro*. Muller *et al.* (98) ont testé différents bains de bouches commerciaux sur des fibroblastes gingivaux et ont observé une concentration létale médiane (CM50) supérieure à 20% pour les HE (Listerine® Total Care).

Nos résultats confirment la cytotoxicité du bain de bouche à base de CHX mais dans notre étude les HE semblent plus cytotoxiques que la CHX sur les fibroblastes. Cette discordance avec la littérature s'explique probablement par le type cellulaire choisi et des différences de méthodes de test. Par ailleurs notons qu'en pratique, en raison de leur forte teneur en alcool, les bains de bouche aux HE sont généralement utilisés pendant des temps de rinçage plus courts, de 30s environ. Il est difficile de traduire ces observations biologiques *in vitro* en termes de conséquences cliniques mais l'hypothèse d'un risque plus élevé d'altération de la muqueuse en particulier chez des patients à risque (patients fumeurs, présentant une xérostomie ou des dermatoses buccales) est plausible (65).

D'après nos résultats, la CHX et les HE ont un effet antimicrobien supérieur à celui de l'OA, avec des DL<sub>50</sub> 3-14 fois plus faibles pour HE et 2-9 fois pour la CHX. Cependant, Il est intéressant d'observer que pour un temps de contact de 5 minutes, le bain de bouche à base d'OA même dilué à 50%, est aussi efficace sur *P.gingivalis in vitro* que les antimicrobiens conventionnels. Cette observation pourrait suggérer un intérêt potentiel en pratique pour éliminer de façon sélective ce pathogène sans éradiquer la flore commensale aérobie considérée comme protectrice. En effet, le bain de bouche à l'OA a peu d'effet sur *C.albicans*, levure aérobie stricte, avec une DL<sub>50</sub> proche de 100% après 5 min de contact. Ce résultat est cohérent avec la faible susceptibilité attendue à l'oxygène de ce microorganisme mais contredit les propriétés antifongiques prêtées au composé Ardox-X<sup>®</sup>. Les HE et la CHX montrent sans surprise une efficacité antifongique supérieure à celle de l'OA qui confirme un spectre d'action large et un effet non différencié selon le type respiratoire. Cependant, la pertinence d'une élimination large de tous types de microorganismes pour traiter une maladie liée à un déséquilibre au sein de la flore naturelle de la cavité buccale reste une question.

De façon surprenante, nos résultats semblent suggérer une plus grande efficacité antimicrobienne des HE par rapport à la CHX contrairement aux données expérimentales et cliniques de la littérature. Toutefois, cette observation doit être interprétée avec prudence compte tenu de la nature *in-vitro* de l'étude, tributaire de certains biais méthodologiques. Par exemple la mesure par dénombrement qui a été utilisée permet d'appréhender des ordres de grandeur plutôt que des valeurs absolues. Par ailleurs, *in vivo*, l'effet rémanent de la CHX capable de se fixer sur les tissus dentaires et la muqueuse lui garantit une action prolongée jusque 12h qui contribue à son efficacité clinique.

En résumé, tous les bains de bouche testés montrent globalement une efficacité et une toxicité temps et dose dépendante, ce qui est cohérent avec les résultats d'études similaires et avec les mécanismes d'action connus des antiseptiques (99,100,101).

#### 4.5.3 Limites de l'étude

Il est important de souligner que même si les niveaux de cytotoxicité et l'effet antimicrobien mesurés *in vitro* pourraient servir à établir un « classement » des produits selon leur effet biologique, ils ne peuvent être directement extrapolés en termes de nocivité potentielle *in vivo*. En effet, contrairement aux modèles de cultures monocouches utilisés *in vitro*, les muqueuses de la cavité buccale sont composées de plusieurs types cellulaires organisés en plusieurs couches. Cette organisation en système intégré confère au tissu *in vivo* des capacités de régénération bien supérieures au potentiel limité voire inexistant *in vitro* et, par conséquent, une plus grande tolérance aux antiseptiques (97). De plus, *in vivo*, la liaison des molécules antiseptiques aux microorganismes présents à la surface des tissus ainsi que le lavage continu par la salive limite les quantités de principe actif pouvant se lier aux cellules et réduit de ce fait la cytotoxicité. Le même raisonnement s'applique en ce qui concerne l'efficacité antimicrobienne des bains de bouche testés qui ne peut être directement transposée *in vivo*.

## 5 Conclusion

Les antiseptiques, notamment sous forme de bains de bouche, sont des incontournables de l'arsenal thérapeutique en parodontologie. Leur utilisation est fréquemment associée à des effets secondaires, heureusement mineurs dans la majorité des cas mais certains inconvénients pourraient être plus préoccupants. Des travaux récents (102) suggèrent par exemple l'existence de mécanismes communs de résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques ou autres biocides au sens large. Si elles sont confirmées, ces données encore préliminaires pourraient interroger le libre accès et les usages dérégulés de certains antiseptiques mais elles encouragent déjà à étudier de nouvelles alternatives.

Ce travail a montré qu'un bain de bouche à base d'OA (Oxysafe®) pourrait être une option moins cytotoxique *in vitro* que des références commerciales à base de CHX et HE. Cet avantage potentiel est nuancé par une activité antimicrobienne plus faible que celle des antiseptiques conventionnels. Toutefois, l'efficacité de l'OA sur *P.gingivalis* suggère un intérêt potentiel pour l'élimination sélective de parodontopathogènes anaérobies pendant le traitement parodontal initial ou pour ralentir la recolonisation bactérienne au cours de la maintenance. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le bénéfice et les inconvénients cliniques de ce produit comme adjuvant du traitement parodontal en le comparant aux produits de référence disponibles sur le marché.

## 6 Table des figures

FIGURE 1 MODELE ETIOPATHOGENIQUE DE LA MALADIE PARODONTALE D'APRES CHAPPLE <i>et al.</i> .....	18
FIGURE 2 COLONISATION BACTERIENNE ORALE D'APRES WRIGHT <i>et al.</i> .....	21
FIGURE 3 SYNERGIE POLYMICROBIENNE ET DYSBIOSE DANS LA PARODONTITE D'APRES HAJSHENGALLIS <i>et al.</i> .....	22
FIGURE 4 OXYSAFE <sup>®</sup> KIT COMPOSE D'UN BAIN DE BOUCHE (250 ML) ET DE'UN LOT DE 3 SERINGUES (1ML) DE GEL.....	36
FIGURE 5 COURBES DE CYTOTOXICITE SUR LES CELLULES EPITHELIALES ET FIBROBLASTIQUES APRES 1 OU 5 MINUTES DE CONTACT.....	43
FIGURE 6 COURBES DE BACTERICIDIE SUR <i>C.albicans</i> ET <i>P.gingivalis</i> APRES 1 ET 5 MINUTES DE CONTACT.....	45

## 7 Références bibliographiques

1. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):137-43.
2. Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, Carvalho JC, Dietrich T, Dörfer C, et al. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017;44 Suppl 18:S85-93.
3. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014;93(11):1045-53.
4. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44(5):456-62.
5. Listl S, Galloway J, Mossey PA, Marcenes W. Global Economic Impact of Dental Diseases. *J Dent Res.* 2015;94(10):1355-61.
6. Hellström MK, Ramberg P, Krok L, Lindhe J. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1996;23(10):934-40.
7. Dumitrescu Alexandrina L. *Antibiotics and Antiseptics in Periodontal Therapy.* Tromsø: Springer. 2011.
8. Vlachoianis C, Al-Ahmad A, Hellwig E, Chrubasik S. Listerine® Products: An Update on the Efficacy and Safety. *Phytother Res.* 2016;30(3):367-73.
9. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015;69(1):7-17.
10. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000.* 1997;14:33-53.
11. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000.* 1997;14(1):9-11.
12. Rovin S, Costich ER, Gordon HA. The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats. *J Periodontal Res.* 1966;1(3):193-204.
13. Loe H, Theilade E, Jensen SB. experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177-87.
14. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Løe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res.* 1966;1:1-13.

15. Mombelli A. Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. *Oral Dis.* 2003;9 Suppl 1:6-10.
16. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol.* 1984;11(3):193-207.
17. Seneviratne CJ, Zhang CF, Samaranyake LP. Dental plaque biofilm in oral health and disease. *Chin J Dent Res.* 2011;14(2):87-94.
18. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87.
19. Whitmore SE, Lamont RJ. The pathogenic persona of community-associated oral streptococci. *Molecular Microbiology.* 2011;81(2):305-14.
20. Wright CJ, Burns LH, Jack AA, Back CR, Dutton LC, Nobbs AH, et al. Microbial interactions in building of communities. *Mol Oral Microbiol.* 2013;28(2):83-101.
21. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30-44.
22. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology (Reading).* 2003;149(Pt 2):279-94.
23. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res.* 2014;2014:476068.
24. Polak D, Wilensky A, Shapira L, Halabi A, Goldstein D, Weiss EI, et al. Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*/*Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response. *J Clin Periodontol.* 2009;36(5):406-10.
25. Kesavalu L, Sathishkumar S, Bakthavatchalu V, Matthews C, Dawson D, Steffen M, et al. Rat model of polymicrobial infection, immunity, and alveolar bone resorption in periodontal disease. *Infect Immun.* 2007;75(4):1704-12.
26. Rafiei M, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Sheikhi A, Zamanian Azodi M. Study of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran.* 2017;31:62.
27. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol* 2000. 2017;75(1):7-23.
28. Varela-Centelles P, Diz-Iglesias P, Estany-Gestal A, Blanco-Hortas A, Bugarín-González R, Seoane-Romero JM. Regular dental attendance and periodontal health knowledge: A cross-sectional survey. *Oral Dis.* 2020;26(2):419-28.
29. Chapple ILC, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S71-76.

30. Hanioka T, Nagata H, Murakami Y, Tamagawa H, Shizukuishi S. Mechanical stimulation by toothbrushing increases oxygen sufficiency in human gingivae. *J Clin Periodontol.* 1993;20(8):591-4.
31. Mackenzie IC. Does toothbrushing affect gingival keratinization? *Proc R Soc Med.* 1972;65(12):1127-31.
32. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000.* 2002;29:104-21.
33. Kiger RD, Nylund K, Feller RP. A comparison of proximal plaque removal using floss and interdental brushes. *Journal of Clinical Periodontology.* 1991;18(9):681-4.
34. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 2:6-16.
35. Tunkel J, Heinecke A, Flemmig TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:72-81; 90-91.
36. Leon LE, Vogel RI. A comparison of the effectiveness of hand scaling and ultrasonic debridement in furcations as evaluated by differential dark-field microscopy. *J Periodontol.* 1987;58(2):86-94.
37. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts: Periodontal therapy. *Periodontology 2000.* 2013;62(1):218-31.
38. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017;75(1):152-88.
39. Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A Systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debriedement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:92-102; discussion 160-162.
40. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol 2000.* 1996;10:45-78.
41. Heitz-Mayfield L. Systemic antibiotics in periodontal therapy. *Australian Dental Journal.* 2009;54:S96-101.
42. Mombelli A. Antimicrobial advances in treating periodontal diseases. *Front Oral Biol.* 2012;15:133-48
43. Ciancio SG. Chemical agents: plaque control, calculus reduction and treatment of dentinal hypersensitivity. *Periodontol 2000.* 1995;8:75-86.
44. Fine DH. Chemical agents to prevent and regulate plaque development. *Periodontol 2000.* 1995;8:87-107.

45. Agossa K. Implants formés in-situ pour le traitement des poches parodontales : évaluation in-vitro et in-vivo [These de doctorat]. Lille 2; 2018
46. Mouthwash Use and the Prevention of Plaque, Gingivitis and Caries. *Oral Dis.* 2014;20:1-68.
47. Haute Autorité de Santé. Eludril. Avis sur les médicaments, 2010.
48. Cummins D. Vehicles: how to deliver the goods. *Periodontol 2000.* 1997;15:84-99.
49. Forward GC, James AH, Barnett P, Jackson RJ. Gum health product formulations: what is in them and why? *Periodontol 2000.* 1997;15:32-9.
50. Waerhaug J. Effect of toothbrushing on subgingival plaque formation. *J Periodontol.* 1981;52(1):30-4.
51. Paraskevas S, Rosema N a. F, Versteeg P, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA. The additional effect of a dentifrice on the instant efficacy of toothbrushing: a crossover study. *J Periodontol.* 2007;78(6):1011-6.
52. Paraskevas S, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA. Additional effect of dentifrices on the instant efficacy of toothbrushing. *J Periodontol.* 2006;77(9):1522-7.
53. Lorenz K, Hoffmann T, Heumann C, Noack B. Effect of toothpaste containing amine fluoride and stannous chloride on the reduction of dental plaque and gingival inflammation. A randomized controlled 12-week home-use study. *Int J Dent Hyg.* 2019;17(3):237-43.
54. Addy M. Oral hygiene products: potential for harm to oral and systemic health? *Periodontol 2000.* 2008;48:54-65.
55. Ly KA, Milgrom P, Rothen M. The potential of dental-protective chewing gum in oral health interventions. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(5):553-63.
56. Vranić E, Lacević A, Mehmedagić A, Uzunović A. Formulation ingredients for toothpastes and mouthwashes. *Bosn J Basic Med Sci.* 2004;4(4):51-8.
57. Moran JM. Home-use oral hygiene products: mouthrinses. *Periodontol 2000.* 2008;48:42-53.
58. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000.* 1997;15:55 62.
59. Frank ME, Gent JF, Hettinger TP. Effects of chlorhexidine on human taste perception. *Physiol Behav.* 2001;74(1-2):85-99.
60. Van der Weijden GA, Ten Heggeler JM a. G, Slot DE, Rosema N a. M, Van der Velden U. Parotid gland swelling following mouthrinse use. *Int J Dent Hyg.* 2010;8(4):276-9.
61. Graziano TS, Calil CM, Sartoratto A, Franco GCN, Groppo FC, Cogo-Müller K. In vitro effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on growth and production of volatile sulphur compounds by oral bacteria. *J Appl Oral Sci.* 2016;24(6):582-9.

62. Battino M, Ferreiro MS, Fattorini D, Bullon P. In vitro antioxidant activities of mouthrinses and their components. *J Clin Periodontol.* 2002;29(5):462-7.
63. Paraskevas S. Randomized controlled clinical trials on agents used for chemical plaque control. *Int J Dent Hyg.* 2005;3(4):162-78.
64. Sreenivasan P, Gaffar A. Antiplaque biocides and bacterial resistance: a review. *J Clin Periodontol.* 2002;29(11):965-74.
65. Werner CW de A, Seymour RA. Are alcohol containing mouthwashes safe? *Br Dent J.* 2009;207(10):E19; 488-489.
66. Moreira AD, Mattos CT, de Araújo MVA, Ruellas AC de O, Sant'anna EF. Chromatic analysis of teeth exposed to different mouthrinses. *J Dent.* 2013;41 Suppl 5:e24-27.
67. Jafer M, Patil S, Hosmani J, Bhandi SH, Chalisserry EP, Anil S. Chemical Plaque Control Strategies in the Prevention of Biofilm-associated Oral Diseases. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(4):337-43.
68. Regös J, Zak O, Solf R, Vischer WA, Weirich EG. Antimicrobial spectrum of triclosan, a broad-spectrum antimicrobial agent for topical application. II. Comparison with some other antimicrobial agents. *Dermatologica.* 1979;158(1):72-9.
69. Cummins D. Zinc citrate/Triclosan: a new anti-plaque system for the control of plaque and the prevention of gingivitis: short-term clinical and mode of action studies. *J Clin Periodontol.* 1991;18(6):455-61.
70. Ha N-Y, Kim DH, Ryu JY. Relationship between triclosan exposure and thyroid hormones: the Second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *Ann Occup Environ Med.* 2019;31:e22.
71. Haps S, Slot DE, Berchier CE, Van der Weijden GA. The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2008;6(4):290-303.
72. Afennich F, Slot DE, Hossainian N, Van der Weijden GA. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2011;9(3):182-90.
73. Schreier H, Erdos G, Reimer K, König B, König W, Fleischer W. Molecular effects of povidone-iodine on relevant microorganisms: an electron-microscopic and biochemical study. *Dermatology (Basel).* 1997;195 Suppl 2:111-6.
74. Slots J, Jorgensen MG. Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? *Periodontol 2000.* 2002;28:298-312.

75. Nobukuni K, Hayakawa N, Namba R, Ihara Y, Sato K, Takada H, et al. The influence of long-term treatment with povidone-iodine on thyroid function. *Dermatology (Basel)*. 1997;195 Suppl 2:69-72.
76. Hossainian N, Slot DE, Afennich F, Van der Weijden GA. The effects of hydrogen peroxide mouthwashes on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2011;9(3):171-81.
77. Putt MS, Proskin HM. Custom tray application of peroxide gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: results of a randomized controlled trial after six months. *J Clin Dent*. 2013;24(3):100-7.
78. Marshall MV, Cancro LP, Fischman SL. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol*. 1995;66(9):786-96.
79. Ribeiro DA, Marques MEA, Salvadori DMF. Study of DNA damage induced by dental bleaching agents in vitro. *Braz Oral Res*. 2006;20(1):47-51.
80. Rees TD, Orth CF. Oral ulcerations with use of hydrogen peroxide. *J Periodontol*. 1986;57(11):689-92.
81. Dodwad V, Gupta S, Kumar K, Masamatti S. Changing paradigm in pocket therapy - ozone vs conventional irrigation. *Int J Pub Health Dent* . 2011;2(2):7-12.
82. Al Habashneh R, Alsalman W, Khader Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res*. 2015;50(1):37-43.
83. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2013;40(5):514-26.
84. Petelin M, Perkič K, Seme K, Gašpirc B. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci*. 2015;30(6):1647-56.
85. de Oliveira RR, Novaes AB, Garlet GP, de Souza RF, Taba M, Sato S, et al. The effect of a single episode of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of experimental periodontitis. Microbiological profile and cytokine pattern in the dog mandible. *Lasers Med Sci*. 2011;26(3):359-67.
86. Grootveld PM. Scientific Report: A Multifactorial Investigation of the Ability of Oral Healthcare Products to Combat Oral Malodour. :13.
87. Ntrouka V, Hoogenkamp M, Zaura E, Weijden F. The effect of chemotherapeutic agents on titanium-adherent biofilms. *Clinical oral implants research*. 1 févr 2011;22:1227-34.

88. Fernandez Y Mostajo M, Exterkate RAM, Buijs MJ, Crielaard W, Zaura E. Effect of mouthwashes on the composition and metabolic activity of oral biofilms grown in vitro. *Clin Oral Investig.* 2017;21(4):1221-30.
89. Fernandez y Mostajo M, van der Reijden WA, Buijs MJ, Beertsen W, van der Weijden F, Crielaard W, et al. Effect of an oxygenating agent on oral bacteria in vitro and on dental plaque composition in healthy young adults. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 ; 23(4)95
90. Berendsen J, El Allati I, Sylva L, Blijdorp P, Van Damme P, Meijer G. Ardox-X® adjunctive topical active oxygen application in periodontitis and peri-implantitis – a pilot study.:1-19.
91. Van Strydonck DAC, Slot DE, Van der Velden U, Van der Weijden F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2012;39(11):1042-55.
92. Van Leeuwen MPC, Slot DE, Van der Weijden GA. Essential oils compared to chlorhexidine with respect to plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *J Periodontol.* 2011;82(2):174-94.
93. Karpiński TM, Szkaradkiewicz AK. Chlorhexidine--pharmaco-biological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(7):1321-6.
94. Vlachojannis C, Winsauer H, Chrubasik S. Effectiveness and safety of a mouthwash containing essential oil ingredients. *Phytother Res.* 2013;27(5):685-91.
95. Goldschmidt P, Cogen R, Taubman S. Cytopathologic effects of chlorhexidine on human cells. *J Periodontol.* 1977;48(4):212-5.
96. Cline NV, Layman DL. The effects of chlorhexidine on the attachment and growth of cultured human periodontal cells. *J Periodontol.* 1992;63(7):598-602.
97. Liu JX, Werner J, Kirsch T, Zuckerman JD, Virk MS. Cytotoxicity evaluation of chlorhexidine gluconate on human fibroblasts, myoblasts, and osteoblasts. *J Bone Jt Infect.* 2018;3(4):165-72.
98. Müller H-D, Eick S, Moritz A, Lussi A, Gruber R. Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of Oral Rinses In Vitro. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4019723.
99. Flemingson null, Emmadi P, Ambalavanan N, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R. Effect of three commercial mouth rinses on cultured human gingival fibroblast: an in vitro study. *J Dent Res.* 2008;19(1):29-35.
100. Chen H, Shi Q, Qing Y, Yao Y-C, Cao Y-G. Cytotoxicity of modified nonequilibrium plasma with chlorhexidine digluconate on primary cultured human gingival fibroblasts. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2016;36(1):137-41.

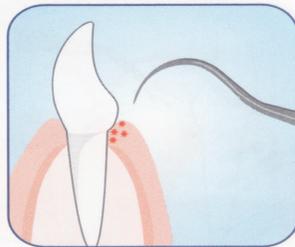
101. Tsourounakis I, Palaiologou-Gallis AA, Stoute D, Maney P, Lallier TE. Effect of essential oil and chlorhexidine mouthwashes on gingival fibroblast survival and migration. *J Periodontol.* 2013;84(8):1211-20.
102. Cieplik F, Jakubovics NS, Buchalla W, Maisch T, Hellwig E, Al-Ahmad A. Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria - Is There Cause for Concern? *Front Microbiol.* 2019;10:587.

## **8 Annexes**



## OXYSAFE® Professional Gel et Liquide - Guide d'utilisation rapide

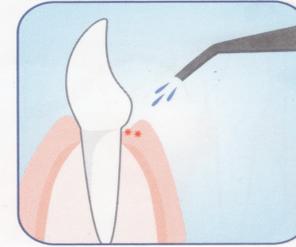
Traitement de la parodontite et de la périimplantite



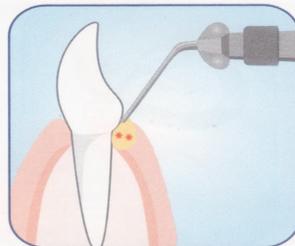
1. Curetage de la poche parodontale



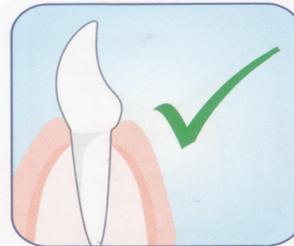
2. Première application directe du gel dans la poche parodontale



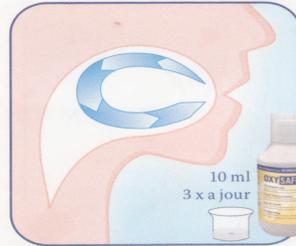
3. Irrigation de la poche parodontale avec une solution de chlorure de sodium



4. Deuxième application directe du gel dans la poche parodontale, sans rinçage



5. Les bactéries sont éliminées



6. Le patient poursuit le traitement à la maison

Veillez lire le mode d'emploi dans son intégralité pour éviter toute erreur d'application !

---

## FR OXYSAFE Professional Gel – Mode d'emploi

---

### **OXYSAFE Gel Professional, c'est quoi ?**

OXYSAFE Gel Professional est un produit utilisant la technologie de l'oxygène actif. Cette technologie devient active au moment où il y a un contact avec la peau ou une muqueuse.

### **Comment travaille OXYSAFE Gel Professional ?**

OXYSAFE Gel Professional utilise la technologie brevetée de l'Ardoz-X\* qui devient active au contact de la peau ou d'une muqueuse. Cette technologie est basée sur un complexe d'hydro-carbone-oxoborate stabilisé dans lequel une espèce non radicale d'oxygène est libérée sous l'influence de la salive. Le complexe d'hydro-carbone-oxoborate fonctionne comme une matrice qui libère l'oxygène actif sur la surface qui doit être traitée. Le micro-environnement enrichi à l'oxygène a un effet positif et prouvé sur le traitement de la plaie infectée.

### **Pour quel but peut-on utiliser OXYSAFE Gel Professional ?**

OXYSAFE Gel Professional est utilisé pour le traitement des gingivites, parodonties et périimplantites.

### **Dans quelle situation utilise t'on OXYSAFE Gel Professional ?**

OXYSAFE Gel Professional est utilisé en médecine dentaire pour le traitement des poches gingivales d'une profondeur d'au moins 5 mm et en cas des périimplantites.

### **Dans quels cas ne peut-on pas utiliser OXYSAFE Gel Professional ?**

On ne peut pas utiliser OXYSAFE Gel Professional en combinaison avec des implants métalliques et/ou des restaurations, à l'exception du titane. Il faut enlever les prothèses avant l'application de OXYSAFE Gel Professional.

### **Comment utiliser OXYSAFE Gel Professional ?**

#### Dosage

Le dosage dépend du type et de la profondeur de la poche. La dose maximum est de 3 ml par traitement.

#### Comment utilise t'on OXYSAFE Gel Professional en médecine dentaire pour le traitement des poches gingivales d'une profondeur d'au moins 5 mm ?

- Placer une canule en plastique dans la poche et appliquer OXYSAFE Gel Professional en le laissant sortir de la seringue très lentement, jusqu'à ce que l'OXYSAFE Gel Professional qui sort de la poche ait l'air propre. Juste après le traitement de la poche, le patient peut avoir pendant un court instant une sensation de chaleur et/ou de douleur, qui devrait disparaître immédiatement.
- Laisser le Gel Professional en place pendant 5 minutes.
- Nettoyer la poche en la rinçant avec une solution saline.
- Répéter le processus d'application jusqu'à ce que l'OXYSAFE Gel Professional superflu sorte de la poche et laisser l'OXYSAFE Gel Professional dans la poche.
- Dans certains cas exceptionnels, un blocage de l'embout d'application peut se produire lors de l'utilisation d'embouts capillaires pourvus d'un très petit trou à leur extrémité. En cas de blocage, utilisez un nouvel embout ou un autre embout pourvu d'un trou plus large.

## **Quand devez-vous prendre des précautions supplémentaires avec le produit ?**

### Réactions éventuelles

Lorsque OXYSAFE Gel Professional est utilisé à un endroit irrité, le patient peut ressentir des douleurs, qui devraient disparaître rapidement. Que devez-vous faire si la douleur ne disparaît pas? La douleur peut aussi être ressentie dans la tête. Tous ces symptômes résultent d'une augmentation locale de la pression due à l' OXYSAFE Gel Professional . Il faut aussi traiter les furcations avec la plus grande attention.

### Que doit-on faire si les douleurs ne disparaissent pas ?

Remplir une seringue avec une solution saline et rincer la poche jusqu'à ce que la douleur disparaisse.

### Comment utilise t'on OXYSAFE Gel Professional en médecine dentaire en cas de périimplantite ?

Placer une canule en plastique dans la poche et appliquer OXYSAFE Gel Professional en le laissant sortir de la seringue très lentement, jusqu'à ce que l' OXYSAFE Gel Professional qui sort de la poche ait l'air propre.

### Ce que vous devez respecter pendant la grossesse.

OXYSAFE Gel Professional ne présente pas, en cas d'utilisation conformément aux instructions, de danger connu jusqu'ici pour le fœtus pendant la grossesse et/ou pendant l'allaitement. Il convient en général de limiter autant que possible l'utilisation de médicaments pendant le premier trimestre de la grossesse. OXYSAFE Gel Professional n'est pas un médicament. Pendant cette période, une grande prudence est toutefois recommandée."

Après une chirurgie parodontale durant laquelle OXYSAFE Gel Professional a été utilisé, il est recommandé que le patient poursuive le traitement avec OXYSAFE Liquid (REF: HW-155042) en suivant les instructions du fabricant.

## **Autres informations sur OXYSAFE Gel Professional**

L'ingrédient critique dans OXYSAFE Gel Professional est la technologie Ardox-X®, basée sur le complexe donneur d'oxygène.

## **Contenu de l'emballage de OXYSAFE Gel Professional**

OXYSAFE Gel Professional est un gel opaque blanc.

OXYSAFE Gel Professional est emballé dans des seringues en plastique de 1 ml. Un emballage externe contient 3 seringues. Comme OXYSAFE Gel Professional réagit au contact du métal, il ne faut l'appliquer qu'avec des canules en plastique.

**Cette information a été révisée en 11-2017**

---

## FR OXYSAFE Professional Liquid – Mode d'emploi

---

### **Qu'est-ce que OXYSAFE Liquid Professional ?**

OXYSAFE Liquid Professional est un produit issu d'une technologie à l'oxygène actif brevetée. Cette technologie s'active au contact de la peau ou de la muqueuse.

### **Comment agit OXYSAFE Liquid Professional ?**

OXYSAFE Liquid Professional contient la technologie Ardox-X® brevetée qui s'active au contact de la peau ou de la muqueuse. Cette technologie est basée sur un complexe hydro-carbone-oxo-borate stabilisé. C'est une sorte d'oxygène non radical qui est libéré sous l'influence de la salive. Le complexe hydro-carbone-oxo-borate fonctionne comme une matrice qui libère l'oxygène actif sur la zone qui doit être traitée. Le micro-environnement enrichi en oxygène exerce une action positive prouvée sur le traitement des plaies (infectées), par exemple des poches gingivales.

### **A quelle fin pouvez-vous utiliser OXYSAFE Liquid Professional ?**

OXYSAFE Liquid Professional est utilisé dans le traitement de la gingivite, de la parodontite et de la péri-implantite.

### **Dans quel cas ne pouvez-vous pas utiliser OXYSAFE Liquid Professional ?**

Vous ne pouvez pas utiliser OXYSAFE Liquid Professional avec des implants métalliques / prothèses métalliques, à structure métallique, à l'exception du titane. Avant d'utiliser OXYSAFE Liquid Professional, il faut enlever de la bouche les prothèses dentaires.

### **Comment utiliser OXYSAFE Liquid Professional ?**

#### Dosage

Rincer et/ou brosser la bouche trois fois par jour pendant 1 minute avec environ 10 ml de OXYSAFE Liquid Professional et recracher après usage. Ne pas rincer la bouche à l'eau après le traitement.

#### Prévention de la contamination

Afin d'éviter toute contamination, seul le bouchon doseur fourni doit être utilisé et rincé après usage à l'eau du robinet.

**Combien de temps peut-on appliquer OXYSAFE Liquid Professional ?**

On arrête le traitement dès que l'utilisateur est guéri de l'infection parodontale, le traitement ne doit pas durer plus de 7 année.

**Ce que vous devez respecter pendant la grossesse.**

OXYSAFE Liquid Professional ne présente pas, en cas d'utilisation conformément aux instructions, de danger connu jusqu'ici pour le foetus pendant la grossesse et/ou pendant l'allaitement. Il convient en général de limiter autant que possible l'utilisation de médicaments pendant le premier trimestre de la grossesse. OXYSAFE Liquid Professional n'est pas un médicament. Pendant cette période, une grande prudence est toutefois recommandée

**Information supplémentaire sur OXYSAFE Liquid Professional.**

L'ingrédient critique de ce produit est la technologie Ardox-X®, basée sur un complexe libérateur d'oxygène.

**Présentation et emballage de OXYSAFE Liquid Professional ?**

OXYSAFE Liquid Professional est un liquide transparent jusqu'à légèrement opaque, sans couleur.

OXYSAFE Liquid Professional est conditionné dans une bouteille de 250 ml.

**Cette notice d'emballage a été revue et corrigée en 11-2017.**

OXYSAFE Professional Gel

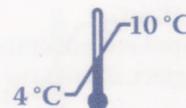
**REF** 155 041



**CE 0481**

OXYSAFE Professional Liquid

**REF** 155 042



**CE 0481**

Distributor: HAGER & WERKEN GmbH & Co. KG  
Ackerstraße 1 · 47269 Duisburg, Germany  
T +49 (203) 99269-0 · F +49 (203) 299283 · [www.hagerwerken.de](http://www.hagerwerken.de)



Ardoz Healthcare BV  
Kasteleinenkampweg 9 C  
5222 AX 's-Hertogenbosch, The Netherlands

Étude *in vitro* de la cytotoxicité et de l'action antimicrobienne d'un bain de bouche à « l'oxygène actif » comme adjuvant du traitement parodontal

Roe'ya BULAÏD - p. (66) : ill. (6) ; réf. (102)

**Domaines** : PARODONTOLOGIE

**Mots clés Rameau**: Oxygène actif ; Toxicologie cellulaire ; Parodontite ; Agents anti-infectieux.

**Mots clés FMeSH**: Anti-infectieux ; Bains de bouche ; Parodontite.

**Mots clés libres**: Technologie Ardox-X® ; Oxysafe® ; Cytotoxicité ; Antimicrobien.

Les bains de bouche antiseptiques sont couramment utilisés dans le traitement des maladies parodontales comme adjuvants du contrôle de plaque individuel et du débridement professionnel. La chlorhexidine et les huiles essentielles sont considérées comme les molécules antiseptiques de référence mais présentent des effets indésirables. Un bain de bouche contenant un composé breveté innovant (Ardox-X®) qui libère de l'oxygène actif aux propriétés antimicrobiennes a été récemment proposé pour le traitement des parodontites. Ce travail a pour but de : (i) présenter le rationnel de l'utilisation des bains de bouche antiseptiques pour le traitement parodontal et les molécules disponibles, (ii) comparer la cytotoxicité et à l'action antimicrobienne de ce bain de bouche à deux références commerciales : Paroex® et Listerine® respectivement à base de chlorhexidine et d'huiles essentielles. Nos résultats montrent que la cytotoxicité et l'effet antimicrobien des 3 bains de bouche sont temps et dose-dépendant. La chlorhexidine et les huiles essentielles ont un effet antimicrobien plus puissant sur *C.albicans* et *P.gingivalis*, avec des doses létales médianes [DL<sub>50</sub>] 3- 14 fois inférieures à celles de l'Oxygène Actif pour les Huiles essentielles et 2-9 fois pour la chlorhexidine, mais sont également plus cytotoxiques (p<0,05). Sur *P.gingivalis*, les 3 solutions, pures ou diluées à 50%, montrent une efficacité similaire après un temps de contact de 5mn ce qui pourrait suggérer un intérêt potentiel pour l'élimination sélective de parodontopathogènes anaérobies. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le bénéfice clinique de ce produit comme adjuvant du traitement parodontal par rapport aux produits de référence disponibles sur le marché.

## **JURY**

**Président :** Professeur Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE

**Assesseurs :** Docteur Cécile OLEJNIK

Docteur Marie DUBAR

**Docteur Kèvimy AGOSSA**

**Membre invité :** Docteur Feng CHAÏ

**Adresse de l'auteur :** 5 allée des marguerites, 59493 Villeneuve d'Ascq

