

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 12 décembre 2017

Par Mr Lizambard Martin

Parodontites : traitements et optimisation thérapeutique.

Membres du jury :

Président :

Madame le professeur Siepmann Florence
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Assesseur :

Madame le docteur Neut Christel
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Membre extérieur :

Monsieur Brione Willy
UCB Pharma SA, Braine-l'Alleud, Belgique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques

Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

II.

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Béregère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Remerciements

A mon président de jury, Madame le professeur Florence Siepmann

Professeur des universités, Faculté de pharmacie, Université Lille 2
Laboratoire de pharmacotechnie industrielle
INSERM U 1008

En acceptant de m'encadrer au sein de votre laboratoire comme étudiant « PhD », vous m'avez accordé votre confiance. Les mots me manquent pour vous exprimer combien je vous en suis reconnaissant. Pour votre rigueur au travail et votre gentillesse hors du commun, puisse cette thèse vous signifier toute ma considération.

A mon conseiller de thèse, Madame le docteur Christel Neut

Maitre de conférences des universités, Faculté de pharmacie, université Lille 2
Laboratoire de bactériologie
INSERM, LIRIC, UMR 995

Je tiens à vous remercier pour votre aide, votre disponibilité et votre bienveillance. En acceptant avec enthousiasme de diriger ce travail, vous m'avez permis de le mener à bien dans les meilleures conditions. Je souhaite que vous puissiez trouver en cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Willy Brione,

Research Scientist, UCB Pharma SA, Braine-l'Alleud, Belgique

Cela fait presque trois ans désormais que tu m'as accueilli au sein du service de pré formulation pour mon stage de fin d'études. C'est à tes côtés que j'ai réellement confirmé mon goût pour la recherche scientifique et cultivé ma curiosité pour l'analyse. C'est notamment grâce à toi que maintenant j'aime faire de la recherche et me questionner en permanence sur la pertinence du travail que j'effectue. Merci pour tout. J'espère que cette thèse pourra témoigner de ma gratitude.

Enfin, j'adresse également mes remerciements,

A mes parents,

Parce que vous avez toujours été là pour moi, parce que vous m'avez toujours témoigné d'un amour sans faille, parce qu'en plus de racines vous m'avez donné des ailes, merci. Ne doutez jamais de la réciprocité de mes sentiments.

A mes grands frères,

Parce que sans vous je ne serais pas là aujourd'hui, ni ce que je suis. Parce que je ne le dis pas, je l'écris : je vous aime.

A mes amis,

Parce que ça fait quand même un sacré bout de chemin qu'on partage nos joies et nos peines et qu'on déconne bien comme il faut, je veux garder ça le plus longtemps possible (sale histoire !).

A Tibo,

R&R

Sommaire

TABLE DES ILLUSTRATIONS: FIGURES.....	16
TABLE DES ILLUSTRATIONS: TABLEAUX	18
GLOSSAIRE.....	19
INTRODUCTION	20
I. PARODONTOPATHIES.....	21
A. Rappels	21
1. Anatomie du parodonte	21
B. Définitions.....	23
1. Gingivites.....	24
1) Maladies gingivales induites par la plaque dentaire.....	24
2) Maladies gingivales non induites par la plaque dentaire.....	24
2. Parodontites	25
1) Parodontite agressive	25
2) Parodontite chronique.....	26
C. Epidémiologie	26
1. Mesures.....	27
2. Indices	27
1) Indices d'hygiène	27
2) Indices d'inflammation	28
3) Indices de besoins en traitement	28
D. Prévalence.....	29
E. Etiologie.....	30
1. Facteurs de risques	30
1) Hygiène	30
2) Tabagisme.....	30
3) Diabète	30
4) VIH.....	31

5)	Modifications hormonales	31
6)	Autres facteurs.....	31
F.	Diagnostic.....	32
1.	Clinique.....	32
2.	Radiologique.....	33
3.	Microbiologique.....	34
1)	Microscopie contraste de phase	35
2)	Culture bactérienne	35
3)	PCR (Polymerase Chain Reaction)	35
II.	MICROBIOLOGIE.....	36
A.	Terminologie.....	36
B.	Microbiote buccal.....	37
1.	Flore commensale	37
2.	Flore pathogène.....	37
1)	Complexes bactériens	37
2)	Biofilm.....	39
C.	Facteurs de virulence	41
1.	Principaux facteurs de virulence bactériens.	41
2.	Cas de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	42
1)	Facteurs d'adhérence	42
2)	Invasion intracellulaire	43
3)	Activité protéolytique.....	43
III.	IMMUNOLOGIE	46
A.	Mécanismes de protection de l'hôte	46
1.	Exclusion immune.....	46
1)	Non spécifique	47
2)	Spécifique.....	47
2.	Réponse immunitaire.....	47

B.	Mécanismes immunopathologiques.....	48
1.	Echappement aux défenses immunitaires	48
2.	Lyse tissulaire conjonctive	50
3.	Lyse osseuse alvéolaire	50
IV.	MOYENS THERAPEUTIQUES.....	51
A.	Traitements mécaniques	51
1.	Non-chirurgicaux.....	51
1)	Surfaçage radiculaire.....	51
2.	Chirurgicaux	52
1)	Lambeau d'assainissement	52
2)	Régénération tissulaire guidée	53
3)	Grefte gingivale.....	53
4)	Comblement osseux	54
B.	Traitements médicamenteux	56
1.	Catégories de patients.....	56
1)	Population générale.....	56
2)	Patients immunodéprimés.	57
3)	Patients à haut risque d'endocardite infectieuse.....	57
2.	Antibiothérapie systémique.....	59
4)	Antibiothérapie prophylactique.....	59
5)	Antibiothérapie curative	60
3.	Antibiothérapie locale	61
1)	Parocline®	61
2)	Atridox®	62
3)	Actisite®	63
4)	Arestin®	63
4.	Antiseptiques	64
1)	Produits d'hygiène	65
2)	Médicaments	65

V. VOIES DE RECHERCHE	69
A. Recherche de nouveaux dispositifs d'administration locale.....	69
B. Recherche de nouveaux agents pharmacologiques.....	74
C. Photothérapie.....	75
D. Régénération tissulaire.....	77
REFERENCES	79
ANNEXES	88
I. ANNEXE 1 : CLASSIFICATION DES MALADIES PARODONTALES	88
II. ANNEXE 2 : ARSENAL ENZYMATIQUE DE <i>P. GINGIVALIS</i> (44)	89
III. ANNEXE 3 : ARSENAL ENZYMATIQUE DE PARODONTOPATHOGENES MAJEURS (44).	90
IV. ANNEXE 4 : ARBRE DECISIONNEL POUR LE TRAITEMENT DES PARODONTITES (ANAES, MAI 2002).	91
V. ANNEXE 5 : RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION ANTIBIOTIQUE PROPHYLACTIQUE (AFSAPPS, JUILLET 2011).	92
VI. ANNEXE 6 : RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION ANTIBIOTIQUE CURATIVE (AFSAPPS, JUILLET 2011).	93
VII. ANNEXE 7 : SCHEMAS D'ADMINISTRATION ANTIBIOTIQUE CHEZ L'ADULTE (AFSAPPS, JUILLET 2011).	94
VIII. ANNEXE 8 : SCHEMAS D'ADMINISTRATION ANTIBIOTIQUE CHEZ L'ENFANT (AFSAPPS, JUILLET 2011).	95

Table des illustrations: figures

Figure 1: Coupe transversale d'une molaire (3).....	21
Figure 2: Structure interne d'un os spongieux	21
Figure 3: Détail de la jonction entre la dent et la gencive (4).....	22
Figure 4: Gingivite induite par la plaque dentaire	24
Figure 5: Parodontite agressive généralisée.	25
Figure 6: Parodontite chronique modérée à sévère.....	26
Figure 7: Stades de la parodontite selon la profondeur au sondage des poches.	27
Figure 8: Sonde who-621 utilisée pour le dépistage des parodontites (11).....	29
Figure 9: Sondage d'une poche parodontale (23).....	32
Figure 10: Radiographie montrant la déminéralisation de l'os alvéolaire (23).....	34
Figure 11: Dendrogramme bactérien d'une analyse en cluster sur 32 taxons sous-gingivaux (32).....	38
Figure 12: Etapes de formation d'un biofilm..	39
Figure 13: Représentation schématique de la colonisation bactérienne à la surface dentaire (35).	40
Figure 14: Mécanisme d'adhésion de <i>P. gingivalis</i> aux cellules hôtes (42).....	42
Figure 15: Construction des isoformes de l'enzyme gingipaine.....	45
Figure 16: Mécanismes de différenciation lymphocytaire (48).....	48
Figure 17: Dérégulation des neutrophiles par <i>P. gingivalis</i> (49).	49
Figure 18: Mécanismes impliqués dans la formation/résorption osseuse.....	50
Figure 19: Curette de Gracey utilisée pour le détartrage sous-gingival.	52
Figure 20: Incision de la gencive permettant l'accès à la poche parodontale (23).....	52
Figure 21: régénération tissulaire guidée d'une récession gingivale isolée (23).....	53
Figure 22: Récession gingivale sur les dents 31 et 41 (53).	53
Figure 23: Incision du palais pour prélèvement du greffon de muqueuse (53).	54
Figure 24: Greffon de muqueuse palatine (53).	54
Figure 25: Greffon suturé sur les racines des dents 31 et 41 (53).....	54
Figure 26: Patient de 27 ans souffrant d'une lyse alvéolaire >6 mm sans récession gingivale (23).	55
Figure 27: Utilisation du GEM 21S® (23).	55
Figure 28: Comblement de la lésion avec le substitut osseux et suture interne (23). 55	
Figure 29: Suture externe de la gencive (23).....	55
Figure 30: Critères de cardiopathies à haut risque de développer une endocardite infectieuse lors de soins bucco-dentaires.	58

Figure 31: Embout coudé permettant l'injection du Parocline® dans la poche parodontale.....	61
Figure 32: Reconstitution de l'Atridox®.	62
Figure 33: Schéma de pose de l'Actisite®.....	63
Figure 34: Présentation commerciale de l'Arestin®.....	64
Figure 35: Seringue à embout coudé facilitant l'administration de l'Arestin®.	64
Figure 36: Schéma présentant l'administration de l'Arestin®.	64
Figure 37: Structure de la chlorhexidine	66
Figure 38: Application du Periochip® dans la poche parodontale.	67
Figure 39: Mécanisme de formation de l'implant se formant <i>in-situ</i>	71
Figure 40: Aspect macroscopique de l'implant se formant <i>in-situ</i> (ISFI) comparé au Parocline et au Chlo-site.....	72
Figure 41: "Sandwich test".....	73
Figure 42: Illustration d'une rupture de type cohésive.	73
Figure 43: Comparaison de la libération de Chlorhexidine de 4 formulations.....	74
Figure 44: Effets des lasers sur un tissu mou (foie de poulet).....	76

Table des illustrations: tableaux

Tableau 1: Principaux mécanismes pathogéniques des trois espèces bactériennes du complexe rouge: <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> et <i>T. forsythia</i> (29).....	41
Tableau 2: Enzymes produites par <i>P. gingivalis</i> . Adapté depuis O'Brien-Simpson NM et al (45).	44
Tableau 3: Adaptation des spectres d'activité antibactérienne des antiseptiques à divers pathologies buccales (d'après Feki et al., 2006).	65
Tableau 4: Avantages et inconvénients de l'usage du laser en parodontologie (76).	76

Glossaire

- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (auparavant AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
- β -TCP : Phosphate Tricalcique β (substitut osseux minéral synthétique)
- CMV : Cytomégalovirus
- HSV : *Herpes simplex virus* = virus de l'herpès
- IFN : Interféron
- IL : Interleukine
- ISFI : *In-Situ* Forming Implant (Implant se Formant *In-Situ*)
- PDGF : Platelet Derived Growth Factor = Facteur de croissance dérivé des plaquettes.
- TGF : Tumor Growth Factor
- TLR : Toll-Like Receptor
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- VZV : *Varicella-zoster virus* = virus varicelle-zona
- WHO : World Health Organisation = OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Introduction

Les maladies parodontales ou parodontopathies regroupent un vaste champ de pathologies (cf annexe 1) qui affectent les tissus de soutien de la dent, composés de la gencive, du ligament alvéolodentaire ainsi que de l'os alvéolaire (mandibulaire ou maxillaire). Aussi, face à la grande diversité de pathologies représentées (et le débat dont fait l'objet la classification de celles-ci (1)), l'objet de cette thèse sera les parodontites et plus particulièrement les parodontites chroniques. Celles-ci représentent 95% des cas de parodontites et ont une prévalence particulièrement élevée dans les pays occidentaux, ce qui en fait un problème de santé publique à l'impact économique important (2).

Les parodontites entraînent d'abord une inflammation puis à terme une destruction des tissus, ce qui mène à de nouveaux troubles tels que des migrations dentaires, des pertes de dents et potentiellement au déclenchement de nouvelles pathologies systémiques (3–5). Elles sont la première cause d'édentement chez l'adulte.

Elles sont d'origine multifactorielle. Leur cause est déclenchée par la rencontre entre des bactéries pathogènes opportunistes au sein du sulcus gingival et un terrain (l'hôte) favorable au développement de la maladie. Celui-ci peut donc être favorisé par un profil génétique comme par une condition physique déjà pathologique.

Cette rencontre entre le(s) pathogène(s) et l'hôte est nécessaire mais pas suffisante pour l'évolution de la maladie. En effet, la réaction immunitaire de l'hôte face à l'agression intervient en grande partie dans le processus de destruction des tissus.

Enfin, à cela s'ajoutent des facteurs environnementaux, plus ou moins contrôlables, liés au mode de vie et à l'hygiène (stress, tabac...) qui peuvent impacter sur le pronostic de la pathologie.

Les parodontites chroniques sont évolutives et irréversibles. Le traitement est mécanique, auquel il est souvent ajouté des antibiotiques. Cependant, cela génère des résistances bactériennes non souhaitables tout en étant d'une efficacité très modérée. Il apparaît donc nécessaire de développer de meilleures solutions de prise en charge.

III. Parodontopathies

A. Rappels

1. Anatomie du parodonte

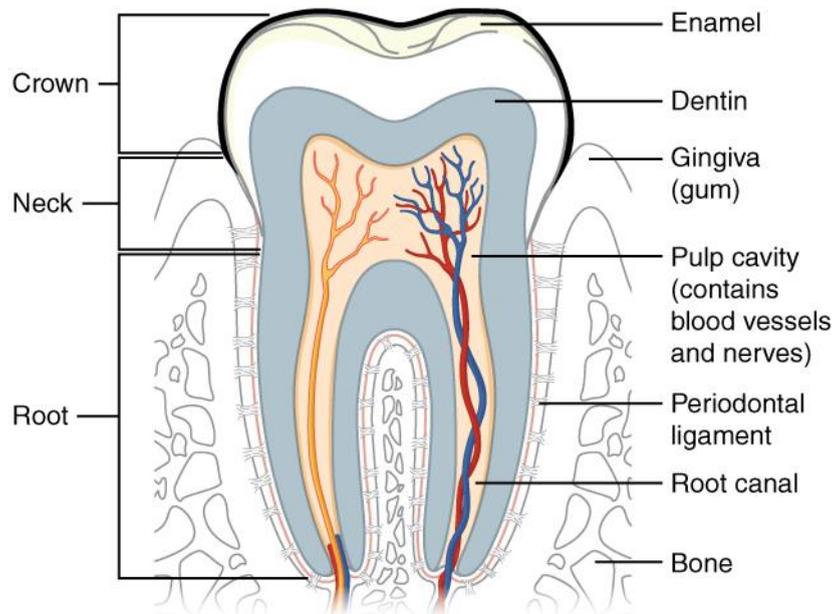


Figure 1: Coupe transversale d'une molaire (6)

Le parodonte comprend l'ensemble des tissus de soutien de la dent. Il est composé de l'os alvéolaire, de la gencive, du desmodonte ou ligament alvéolo-dentaire et du cément (figure 1) (1).

L'os alvéolaire englobe les dents. Il repose sur un os basal plus dense maxillaire (arcade supérieure) ou mandibulaire (arcade inférieure). Sa structure spongieuse permet une vascularisation plus importante et une meilleure circulation cellulaire.

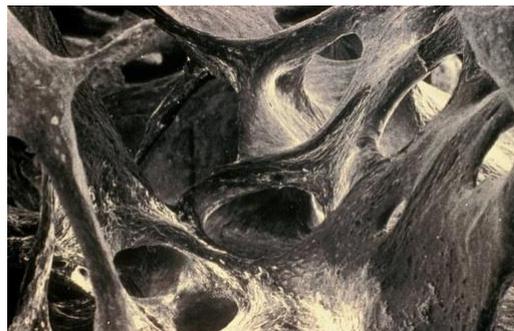


Figure 2: Structure interne d'un os spongieux (© Inserm, Georges Boivin)

La gencive est un tissu épithélial recouvrant l'os alvéolaire et le collet des dents. Sa nature histologique est variable selon sa localisation (face vestibulaire ou linguale, épithélium sulculaire ou jonctionnel). Il est pluristratifié et peut être ou non kératinisé.

Le ligament alvéolo-dentaire est un tissu conjonctif mou non minéralisé qui assure la liaison entre le cément et l'os alvéolodentaire. Il comprend de nombreuses fibres qui permettent l'ancrage de la dent ainsi que de nombreuses terminaisons nerveuses permettant la proprioception liée à la mastication.

Le cément est un tissu conjonctif minéralisé qui recouvre les racines dentaires. Il est en contact avec le ligament alvéolodentaire et assure son attache à la dent.

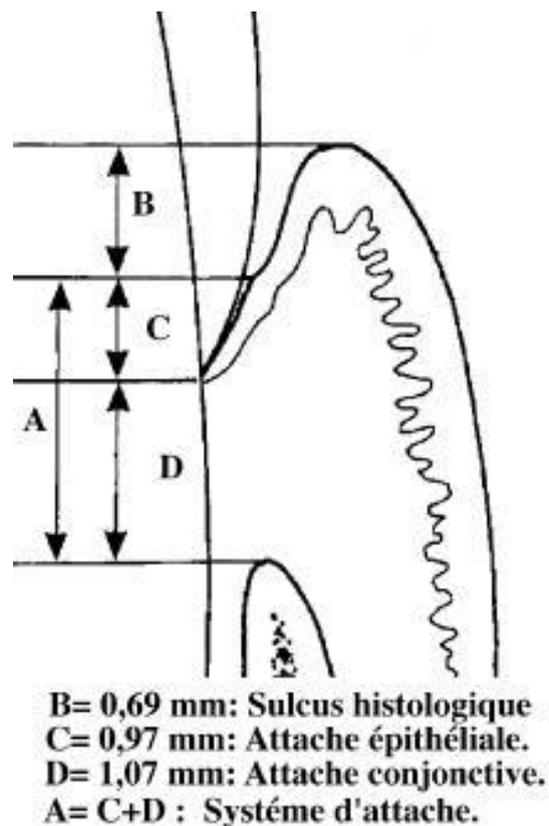


Figure 3: Détail de la jonction entre la dent et la gencive (7)

B. Définitions

Selon la Haute Autorité de Santé, Les maladies parodontales ou parodontopathies peuvent être définies comme « *des maladies infectieuses multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents.* » (7).

Les maladies parodontales ou parodontopathies regroupent un ensemble complexe de pathologies. De nombreuses classifications ont été faites. La classification actuelle est celle de l'AAP (American Academy of Periodontology) élaborée en 1999 par Armitage et al avec un groupe de travail international. Cette classification est elle-même en train d'évoluer et devrait aboutir à une nouvelle pour 2017 (1).

La poche parodontale est définie comme « *une rupture pathologique de la liaison entre la dent et l'épithélium crévulaire, limitée à sa partie apicale par un épithélium de jonction. Il s'agit d'une extension apicale anormale du sillon gingival causée par la migration apicale le long de la paroi radiculaire conséquence de la destruction du système d'attache induit par la maladie parodontale* » (7)

Les maladies affectants le parodonte sont très diverses, allant de la gingivite bénigne à la parodontite ulcéro-nécrotique aux conséquences lourdes. Compte tenu du grand nombre de pathologies représentées et de la multitude de causes responsables de celles-ci, seules les principales seront étudiées ici.

Ainsi, ne seront traitées que les pathologies à composante inflammatoire (gingivites, parodontites). Nous ne verrons pas les pathologies dégénératives (gingivoses, parodontoses), ni les pathologies néoplasiques (hypertrophies).

1. Gingivites

La gingivite est une inflammation de la gencive. Elle peut être localisée ou étendue, entraîne rougeur et gonflement de celle-ci et peut provoquer des saignements. Il existe plusieurs types de gingivites. On distingue notamment les maladies gingivales induites par la plaque dentaire de celles non induites par la plaque dentaire.

1) Maladies gingivales induites par la plaque dentaire

On distingue les maladies gingivales ayant pour seule cause la plaque dentaire (avec ou sans facteurs locaux) des maladies associées à des désordres systémiques (endocriniens, hémostatiques) et des maladies d'origine iatrogène (antiépileptiques, immunosuppresseurs) (8).

Dans la plupart des cas, ces pathologies sont régressives en traitant le facteur causal : la plaque dentaire.



Figure 4: Gingivite induite par la plaque dentaire

2) Maladies gingivales non induites par la plaque dentaire

Elles regroupent les maladies induites par des bactéries spécifiques (syphilis, gonorrhée), par des virus (HSV, VZV, VIH) ou d'origine fongique (candidose, lichen), les maladies conséquences de pathologies systémiques d'origine génétique ainsi que les gingivites iatrogènes induites par un traitement médicamenteux, ces dernières étant le plus souvent hyperplasiques (9).

Ces cas nécessitent la prise en charge de chaque pathologie ou cause pour parvenir à maîtriser la gingivite résultante.

2. Parodontites

La parodontite désigne une atteinte des tissus profonds de soutien de la dent, avec perte d'attache du ligament alvéolo-dentaire et alvéolyse progressive. A la différence de la gingivite, cette pathologie n'est plus réversible. Il s'agit d'une maladie chronique, évoluant par phases de latence et d'exacerbations (10).

1) Parodontite agressive

Son évolution est rapide, avec une susceptibilité familiale marquée, et touche des jeunes adultes (20 à 30 ans).

La parodontite agressive évolue rapidement, touchant d'abord quelques dents avant de s'étendre à l'ensemble des sites.

Elle n'est pas corrélée à une mauvaise hygiène dentaire et touche une faible minorité de patients.



Figure 5: Parodontite agressive généralisée. Patient de 32 ans consultant suite à l'avulsion des 31 et 32 (8)

2) Parodontite chronique

Son évolution est lente, sans susceptibilité familiale particulière, et touche surtout les adultes de plus de 30 ans.

La parodontite chronique concerne 95 % des patients (8). Elle peut être localisée ou généralisée si elle touche plus de 30% des sites.

Elle est associée à la présence de plaque dentaire et/ou de tartre, notamment sous-gingival, où l'on retrouve des bactéries parodontopathogènes. Cette nature infectieuse entraîne une lente destruction des tissus, qui s'associe à une réponse immunitaire de l'hôte. Ce sont les deux composantes principales de la maladie.

Dans les cas sévères, la destruction du desmodonte ainsi que de l'os alvéolodentaire entraîne une perte d'attache avec des mobilités et migrations dentaires.



Figure 6: Parodontite chronique modérée à sévère. Patiente de 45 ans consultant pour une migration et mobilité de la 11 (8)

C. Epidémiologie

Afin d'évaluer l'état parodontal, des critères de jugement ont été mis en place. Ils reposent sur des mesures et indices spécifiques permettant d'objectiver la situation du patient et d'établir des éléments de comparaison. Ces indices servent également à constituer des données épidémiologiques sur la maladie.

1. Mesures

On distingue deux mesures pour quantifier la destruction parodontale. Elles sont exprimées en millimètres.

« La mesure de la profondeur au sondage est la distance entre le fond de la poche parodontale et le bord de la gencive marginale » (7). Cette mesure est relative et sa diminution peut signifier autant un gain d'attache qu'une rétraction de la gencive. Son but est d'abord d'aider la prise de décision clinique et d'évaluer la réponse au traitement.

« La mesure du niveau d'attache se fait par rapport à un point anatomique fixe : jonction émail-cément ou surface occlusale de la dent et fond de la poche parodontale » (7). Cette mesure est objective. Elle donne des informations sur la gravité de l'atteinte ainsi que sur l'évolution de la maladie dans le temps.

La mesure du gain d'attache est donc plus pertinente, mais le type de mesure dépend surtout de l'habitude du praticien (1).

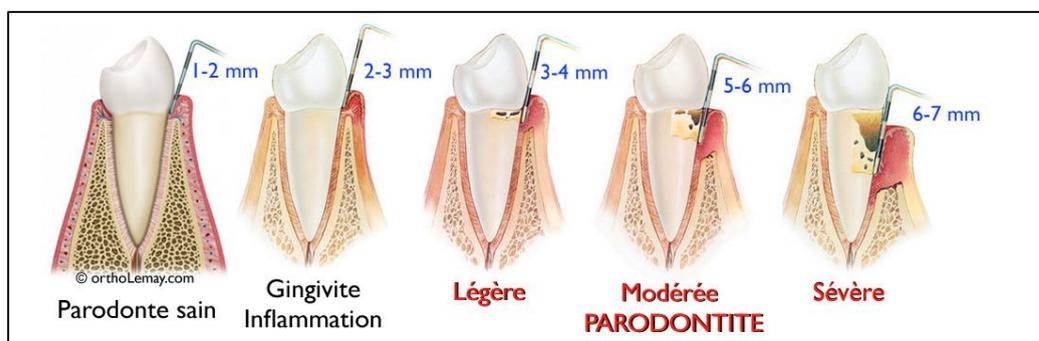


Figure 7: Stades de la parodontite selon la profondeur au sondage des poches.

2. Indices

1) Indices d'hygiène

L'indice d'hygiène buccale de Greene et Vermilion (OHI) apprécie la quantité de dépôt présent sur une dent témoin de chaque sextant (9).

L'indice de plaque de Silness et Løe (PI) mesure la plaque au niveau de la gencive marginale, à l'aide d'une sonde et sans coloration (9).

L'indice de plaque de O'Leary mesure la plaque au moyen d'un révélateur de plaque (9).

L'indice de tartre de Marthaler (CI) est utilisé chez les enfants. Le versant lingual des incisives inférieures est examiné (11).

2) Indices d'inflammation

L'indice gingival de Loë et Silness (GI) permet d'observer directement l'état inflammatoire de la gencive (12)

L'indice de saignement parodontal (SBI) Mühlemann évalue le saignement au sondage (9)

3) Indices de besoins en traitement

L'indice parodontal des besoins de traitement (PTNS : Periodontal Treatment Need System) se base sur la situation la plus grave observée pour chaque quadrant de la bouche en fonction de la présence de tartre et de poches.

L'indice communautaire des besoins en soins parodontaux (CPITN : Community Periodontal Index of Treatment Need) est basé sur trois indicateurs : le saignement gingival, le tartre, la présence et la profondeur des poches. Il est destiné à mesurer des besoins pour des larges populations et a été mis au point à l'initiative de l'OMS en 1982. La denture est divisée en six sextants et un score est attribué à chacun en fonction de l'état de la plus mauvaise dent. Cet indice a été à l'origine de la création d'une sonde dédiée (WHO-621) permettant une mesure rapide et comparable. Il a permis la génération de nombreuses données épidémiologiques (11,13).



Figure 8: Sonde who-621 utilisée pour le dépistage des parodontites (14)

D. Prévalence

La prévalence des parodontites est d'une très grande complexité à établir du fait de la large variété de pathologies rencontrées, de la difficulté à différencier une gingivite évoluée d'une parodontite ainsi que du nombre élevé de facteurs de risques. L'hygiène buccale est également une pratique très variable selon les populations, et dépend beaucoup de la richesse de celles-ci : les pays les moins riches comptent 5 dentistes pour 100 000 habitants quand les plus riches en comptent 25 à 117 (15).

Il serait donc questionnable de vouloir attribuer à un pourcentage précis de chaque groupe de population une pathologie bien définie parmi toutes les maladies parodontales (16). On préférera donner des ordres de grandeur, permettant d'avoir une estimation. Par exemple, une étude datant de 2002 estime que 53% de la population nord-américaine adulte (30-90 ans) expérimente une perte d'attache ≥ 3 mm au cours de sa vie tandis que 34,5% ont une parodontite diagnostiquée, définie comme la présence simultanée d'une perte d'attache ≥ 3 mm ainsi que d'une profondeur au sondage ≥ 3 mm au même site (17). Une étude plus récente fait état de 47% de la population adulte nord-américaine (≥ 30 ans) présentant une parodontite débutante, modérée ou sévère avec 64% chez les plus de 65 ans présentant une parodontite modérée ou sévère (18,19).

Ces données de prévalence sont donc très variables selon de nombreux facteurs : la date de l'étude, la population étudiée, le type d'indice utilisé pour diagnostiquer la pathologie, le type de sonde, les critères retenus (perte d'attache, profondeur des poches). Il convient de noter malgré tout que la prévalence est très élevée et augmente avec l'âge.

E. Etiologie

1. Facteurs de risques

La parodontite est une maladie infectieuse multifactorielle. A ce titre, l'aspect microbiologique sera traité dans un chapitre à part entière. Seront mentionnées ici les principales autres causes pouvant aggraver la pathologie.

1) Hygiène

L'hygiène bucco-dentaire est le principal facteur intervenant dans la progression de la maladie. L'absence d'hygiène conduit rapidement à une gingivite, c'est le moyen employé pour causer une gingivite expérimentale. Un défaut d'hygiène conduit à l'accumulation de plaque et à la formation de tartre. Ces éléments sont liés à la présence de poches et au développement de la maladie (20).

2) Tabagisme

La consommation de tabac expose d'avantage le fumeur aux maladies parodontales que le non-fumeur. Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes consommées ainsi qu'avec la durée de la consommation. Il diminue lentement à l'arrêt du tabac. Les fumeurs cicatrisent plus lentement et répondent moins bien au traitement parodontal. Enfin, la fumée du tabac impacte de très nombreux mécanismes immunologiques liés à la pathologie (21,22).

3) Diabète

Les patients diabétiques présentent davantage de gingivites et présentent des profondeurs de poches et des pertes d'attaches plus importantes que les non diabétiques (23).

Plusieurs facteurs liés au diabète peuvent expliquer ce phénomène. L'augmentation du taux de glucose dans la salive par exemple permet un meilleur

développement bactérien et donc une formation de plaque plus rapide. De plus, un mauvais contrôle glycémique conduit à une altération structurelle et fonctionnelle des micro-vaisseaux. A terme, cela freine la circulation des facteurs immuns (cytokines, chimiokines, macrophages...) et diminue les capacités de défense de l'hôte (24).

Il semble également que l'association entre diabète et parodontite se fasse dans les deux sens, et que cette dernière soit aussi responsable d'un mauvais contrôle glycémique, via une réponse inflammatoire généralisée permanente, à bas bruit, qui augmenterait la résistance à l'insuline (25).

4) VIH

Les patients porteurs du VIH ont plus de gingivites, de pertes d'attaches et des poches plus profondes. De plus, l'immunodéficiência induite par le virus peut entraîner d'autres pathologies buccales telles que des infections mycosiques (candidoses) et des infections virales (HSV, EBV, CMV). Cette immunodéficiência augmente le risque de développer des pathologies nécrotiques (8).

5) Modifications hormonales

Il est observé que durant la grossesse, les épisodes de gingivites sont plus fréquents. On parle de gingivite gravidique (8).

Lors de la ménopause, la perte de densité osseuse est généralisée et se retrouve donc au niveau de l'os alvéolo-dentaire (8).

6) Autres facteurs

De nombreux autres facteurs peuvent avoir des conséquences sur l'état général du parodonte et sur la progression de la parodontite. On distingue les facteurs locaux des facteurs généraux.

Les facteurs locaux sont liés à la présence de tartre, de caries, à la morphologie du patient ou encore à des effets iatrogènes induits par des traitements dentaires (prothèses, traitements orthodontiques).

Les facteurs généraux sont constitutionnels (âge, sexe, facteurs génétiques) ou acquis. Ces derniers incluent les déficits immunitaires, les facteurs nutritionnels, le stress, la consommation d'alcool, les toxicomanies ainsi que la prise de médicaments.

F. Diagnostic

Les parodontopathies agressives surviennent généralement de manière assez brutale, plus fréquemment chez le sujet jeune et ne sont pas forcément associées à une mauvaise hygiène bucco-dentaire. Les signes cliniques d'inflammation, de saignements et la douleur amènent le patient à consulter assez rapidement.

Les parodontopathies chroniques sont plus pernicieuses. Bien que souvent associées à une mauvaise hygiène, ce n'est pas toujours le cas. La progression de la maladie s'effectue de manière invisible, au dépend de la plaque sous gingivale. La plupart du temps, le phénomène passe inaperçu. Le patient peut alors consulter pour des problèmes de mobilité dentaire, lorsque la perte d'attache est déjà importante.

1. Clinique

Le premier critère de diagnostic de parodontite est la présence d'une poche parodontale. Au moyen d'une sonde parodontale (manuelle graduée, à pression contrôlée avec contrôle visuel ou enregistrement informatique des valeurs de sondage), le praticien mesure la profondeur de la poche au niveau du sulcus gingival.



Figure 9: Sondage d'une poche parodontale (26)

La présence d'une poche montrant une perte d'attache est un signe pathognomonique de la parodontite (7).

Selon le nombre dents atteintes et la profondeur des poches, le praticien pourra orienter son diagnostic au moyen de radiographies afin d'établir le planning de prise en charge du patient.

2. Radiologique

En aucun cas l'examen radiologique ne peut être dissocié de l'examen clinique, il le complète et le corrobore sans s'y substituer.

Différentes techniques de radiographie existent, la plus utile en parodontologie est le bilan rétro-alvéolaire long cône. Il consiste à prendre une série de 17 à 21 clichés intra-buccaux. Chacun des clichés se focalise sur quelques dents, ce qui permet une meilleure précision que la radiographie panoramique (27).

Les signes cliniques suffisent à évoquer la pathologie (présence de poches parodontales, saignement au sondage...) mais certaines lésions ne peuvent pas être parfaitement observées au sondage, notamment lorsqu'elles s'étendent profondément, parfois en passant sous l'apex racinaire.

Aussi, les radiographies permettent de mieux apprécier l'étendue des lésions et le degré d'alvéolyse, même si le fait est reconnu que la radiographie induit une sous-estimation de la profondeur des lésions (27). Ceci étant connu des praticiens, ce biais est relativement minime.

Les radiographies entraînent également une certaine variabilité lors de la prise de vue selon l'opérateur, le matériel, l'angle de prise. Il est donc important de pouvoir réaliser un examen fiable, notamment via l'utilisation d'angulateurs et la systématisation des clichés sur des dents bien définies.

Le bilan radiologique est donc extrêmement utile car il permet d'observer et d'objectiver la lésion infra osseuse. De plus, il permet de visualiser la morphologie des

racines dentaires : leur longueur, leur forme. Enfin, la radiographie apporte un outil de suivi à moyen et long terme. La comparaison des radiographies avant et après intervention permet de suivre l'évolution de la cicatrisation des tissus profonds et le remodelage osseux. C'est également un outil pronostic qui permet d'appréhender la récurrence.

Il est à noter que les techniques actuelles reposent également sur la réalisation de radiographies numériques. Elles apportent des bénéfices pour le patient (diminution de l'exposition aux rayonnements ionisants) et pour le praticien en permettant de travailler l'image (modification du contraste, de la densité, agrandissement).



Figure 10: Radiographie montrant la déminéralisation de l'os alvéolaire (26)

3. Microbiologique

Selon les cas rencontrés, le diagnostic microbiologique pourra être établi. Le choix se fera le plus souvent après un premier traitement antibiotique resté sans réponse. D'autres critères telles que la profondeur des poches, le nombre de sites touchés, l'aspect de la pathologie (intensité de l'inflammation, présence de plaque et de tartre, saignements spontanés ou facilement provoqués, suppurations) rentrent également en compte pour réaliser l'examen microbiologique.

1) Microscopie contraste de phase

La microscopie à contraste de phase permet de visualiser les bactéries présentes dans la plaque dentaire sans réaliser de coloration. Cependant, l'identification des espèces est donc limitée à l'aspect visuel. L'appareillage est onéreux et la technique est très discutée.

2) Culture bactérienne

La culture bactérienne est peu réalisée en raison d'un certain nombre de difficultés. Il faut disposer du matériel permettant le transport des prélèvements bactériens et un laboratoire réalisant la culture en anaérobiose. Certaines bactéries ne survivent pas plus de quelques heures en milieu aérobie. De plus, les temps d'incubation peuvent être longs et l'isolement des bactéries peut nécessiter plusieurs repiquages.

En plus d'être longue et complexe, la culture est coûteuse et son intérêt peut être discutable car la prise de décision thérapeutique ne peut pas toujours être reportée.

Cette technique peut cependant être réalisée dans les cas dits réfractaires où l'on n'obtient pas de réponse thérapeutique dans un premier temps. La réalisation d'un antibiogramme permettra alors de sélectionner un antibiotique efficace comme traitement adjuvant.

3) PCR (Polymerase Chain Reaction)

La PCR est plus couramment utilisée pour les formes agressives de parodontite. Son atout majeur est sa rapidité. La principale limite de cette technique est sa spécificité. Selon les amorces employées, on ne trouvera donc que les espèces bactériennes recherchées. Cependant, elle permet de mettre en évidence la présence de certains pathogènes qui apportent des indications quant au pronostic de la maladie.

IV. Microbiologie

La cavité buccale est une interface directe entre le milieu extérieur et le corps humain. De par ses fonctions et ses réactions à une exposition permanente à l'environnement, la bouche est une zone très particulière. Ainsi, elle est peuplée d'un véritable écosystème microbiologique : la flore buccale. Celle-ci ne comporte pas moins de 500 espèces bactériennes différentes (28), et jusque 150 peuvent être retrouvées chez un même individu. Entre 30 et 100 sont cultivables sur un même site (29). En plus de ces bactéries, on retrouve des virus, des champignons, des archées et des protozoaires. Tous ces organismes interagissent tant sur le plan physique que métabolique et participent à une homéostasie nécessaire au maintien d'une bonne santé.

La dérégulation de cet équilibre constitue une dysbiose qui est à l'origine de pathologies, dont la parodontite. Ainsi, la prédominance d'agents à pouvoir pathogène élevé est nécessaire pour le déclenchement de la maladie.

A. Terminologie

La notion de « microbiote » est souvent employée de manière réductrice pour désigner la population bactérienne vivant dans un environnement donné. En toute rigueur, ce terme désigne l'ensemble de la population microbiologique, en incluant les levures, virus, archées et protozoaires. Ainsi, on devrait employer les termes de « bactériote », « viriote », « mycobioite », etc... pour désigner précisément un sous-ensemble. De la même manière que les termes de flore buccale ou flore intestinale désignent les bactéries, tout en sachant pertinemment que le règne végétal ne prolifère pas au sein de nos intestins...

Dans certains cas, ces termes désignent des relations symbiotiques entre microorganismes d'une part, et entre l'hôte et les microorganismes d'une autre (c'est le cas de la flore intestinale). Ces relations ne se font pas nécessairement avec un bénéfice réciproque complet et le débat reste ouvert quant à la définition exacte d'une symbiose. Dans d'autres cas, lorsque l'hôte ne tire pas bénéfice des microorganismes qu'il héberge, on parle de commensalisme (c'est le cas de la flore buccale). On parlera

alors plus volontiers de mutualisme bactérien ou d'interactions bactériennes. A contrario, la dérégulation de ces relations entraînant des pathologies sera désignée comme une dysbiose.

B. Microbiote buccal

Le microbiote buccal est très diversifié sur le plan bactérien. On y retrouve des Cocci comme des bacilles ainsi que des bactéries à Gram positif comme à Gram négatif. On y trouve des bactéries aérobies, des anaérobies stricts, des anaérobies facultatifs ainsi que des bactéries capnophiles (29,30).

1. Flore commensale

La flore commensale est composée en grande majorité de *Streptococcus spp.* Ce genre représente à lui seul plus de 50% de la diversité bactérienne buccale. Le reste est partagé entre de nombreuses espèces (10,29).

2. Flore pathogène

Peu de bactéries sont à proprement parler pathogènes. En effet, les principales bactéries associées aux maladies parodontales et présentes en grand nombre lors de prélèvements sur des patients se retrouvent également chez des individus sains. Ainsi, c'est la dysbiose responsable d'une prolifération excessive d'un type bactérien au dépend d'un autre qui pourra engendrer une pathologie. Les bactéries de la flore buccale sont donc des pathogènes opportunistes.(31,32)

1) Complexes bactériens

En 1998, Socransky et al publient la plus grosse étude microbiologique à ce jour. Des prélèvements de plaque sous-gingivale sont effectués sur 185 sujets afin de réaliser l'étude taxonomique et statistique des populations microbiennes du biofilm dentaire au moyen de sondes à ADN (33).

Les auteurs ont ainsi classé les bactéries en « complexes bactériens » représentant des communautés bactériennes fréquemment retrouvées ensembles. Enfin, certaines relations entre ces complexes et l'état clinique du patient ont été établies (34).

Les complexes sont arbitrairement désignés par des couleurs. Le complexe rouge comprend seulement trois espèces : *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Bacteroides forsythus*; toutes trois fortement associées aux états pathologiques avancés et/ou sévères. Le complexe orange comprend plusieurs types bactériens, notamment *Prevotella*, *Campylobacter* et *Fusobacterium*; également impliqués dans la pathologie. Les complexes jaunes et vert se retrouvent chez les sujets sains comme les sujets atteints (33,35).

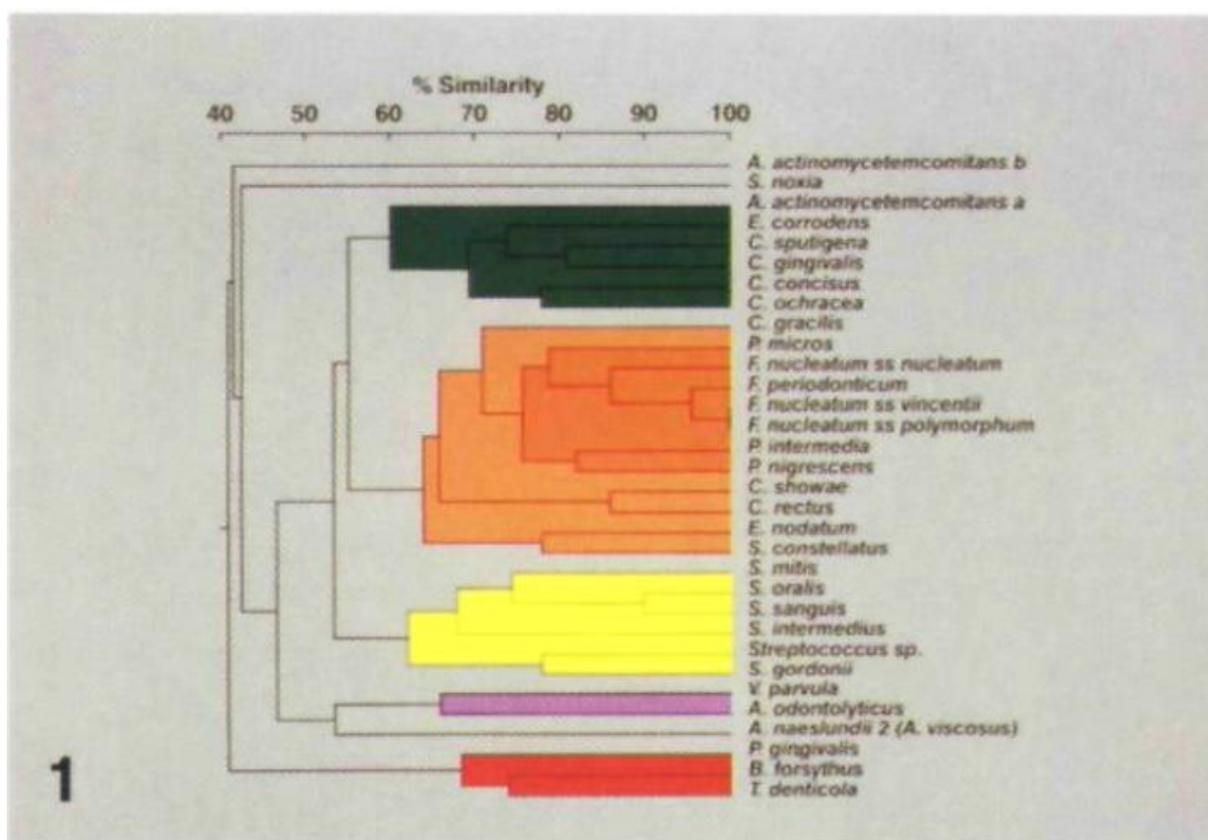


Figure 11: Dendrogramme bactérien d'une analyse en cluster sur 32 taxons sous-gingivaux (35)

Ces complexes sont donc basés sur des degrés de similarités entre les bactéries et ne présagent en aucun cas du potentiel pathogène de celles-ci. Ce potentiel pathogène dépend en effet de nombreux autres facteurs, notamment la présence et l'association de différentes bactéries et leurs communications au sein du biofilm (34).

2) Biofilm

Un biofilm est un écosystème microbien se développant sur une surface en y adhérant. Cette adhésion se traduit par la présence d'une matrice secrétée par les microorganismes au sein de laquelle ils prolifèrent et se protègent de l'environnement extérieur. Le biofilm retrouvé dans la cavité buccale correspond à la plaque dentaire, sa matrice est de nature polysaccharidique. La plaque se développe de manière continue et séquentielle. Seule une altération mécanique du film (brossage) permet son élimination (36,37).

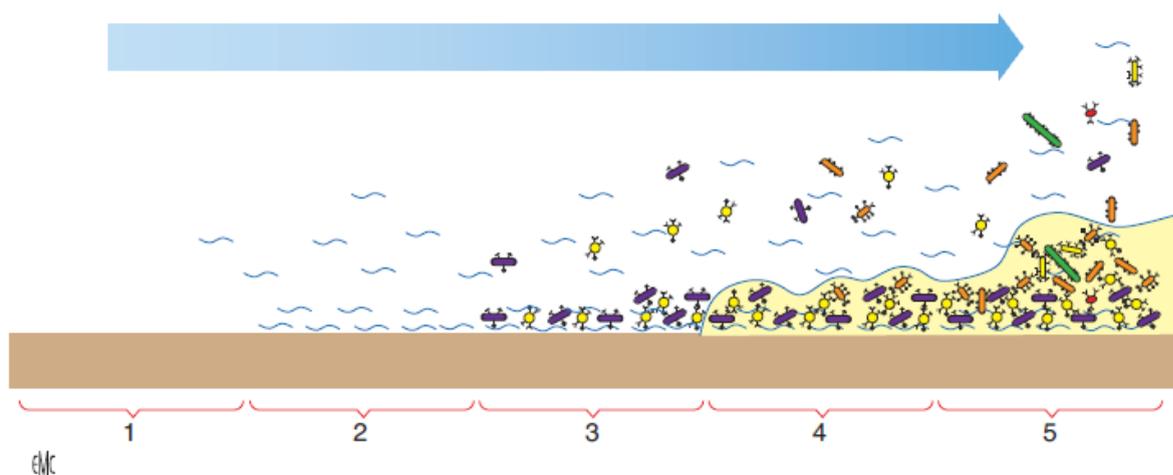


Figure 12: Etapes de formation d'un biofilm. 1. Surface vierge ; 2. Adsorption moléculaire ; 3. Adhésion bactérienne, bactérie unique ; 4. Production d'une matrice extracellulaire, multiplication bactérienne ; 5. Coopération bactérienne, biofilm mature (10).

Ces relations inter-bactériennes développées au sein du biofilm ne sont pas nécessairement synergiques, certaines sont antagonistes. Il existe un véritable réseau de communication au sein du biofilm impliquant des reconnaissances directement entre cellules ou par chimiotactisme, ainsi que des échanges de métabolites ou même de matériel génétique (38).

Dans un premier temps, les composants salivaires (protéines, mucines, enzymes) forment une mince couche à la surface des dents. Cette couche expose des récepteurs permettant à un premier type bactérien, majoritairement des *Streptococcus spp* et *Veillonella spp*, d'y adhérer : ce sont les colonisateurs précoces (39). Ils sont majoritairement aérobies et se retrouvent en permanence dans la flore buccale, donc chez les sujets sains.

Ensuite, d'autres bactéries vont pouvoir établir des relations avec les premières et participer à la croissance en épaisseur du biofilm, notamment *Fusobacterium nucleatum* qui permet de faire la liaison entre les colonisateurs précoces et tardifs (40)

Enfin, les bactéries les plus fortement associées à la pathologie comme *P. gingivalis*, *T. denticola* ou *P. intermedia* adhèrent à *F. nucleatum*. Ces bactéries sont majoritairement anaérobies et se retrouvent beaucoup plus fréquemment chez les sujets atteints de parodontite (41).

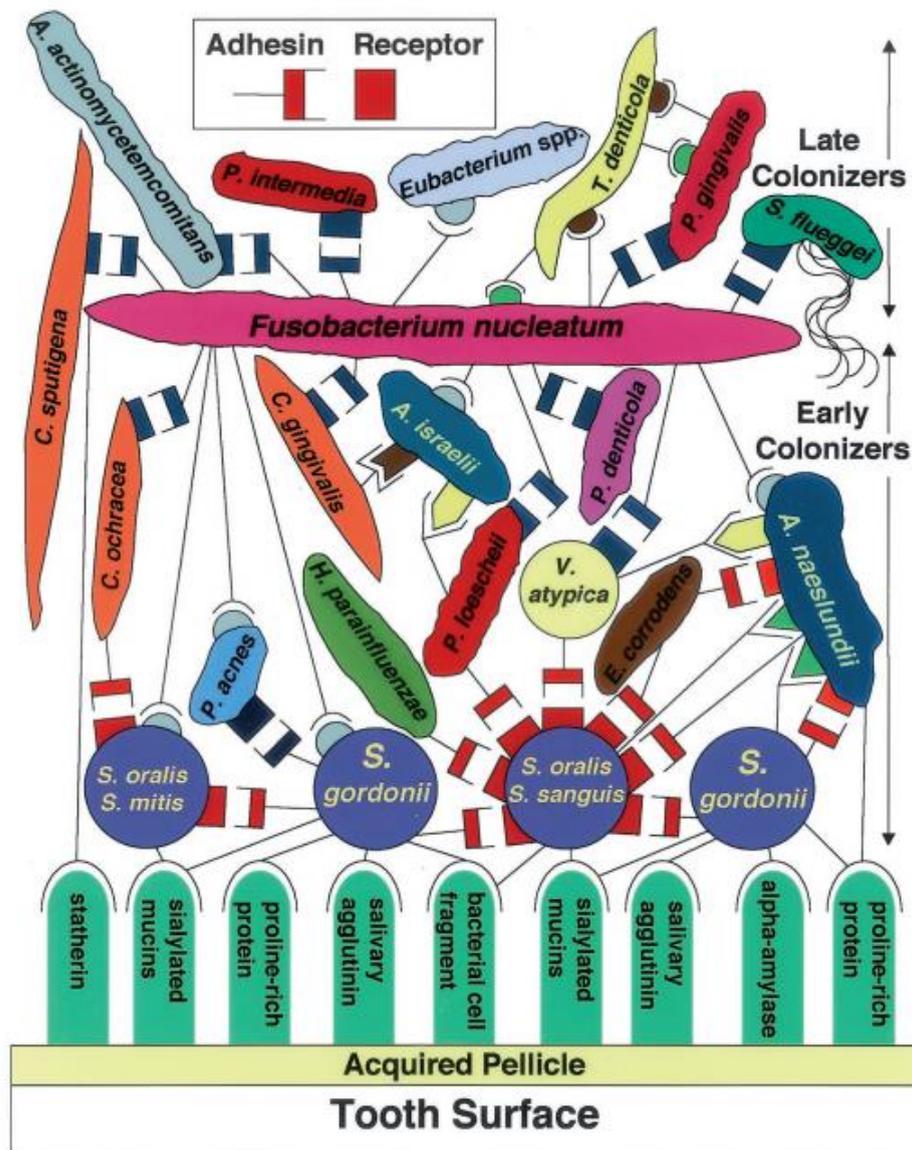


Figure 13: Représentation schématique de la colonisation bactérienne à la surface dentaire (38) (détail du stade 5, cf. figure 11).

Si aucune action mécanique ne vient retirer la plaque dentaire, les minéraux contenus dans la salive et l'alimentation (calcium, phosphore) vont précipiter sous forme d'hydroxyapatite et former le tartre dentaire. Contrairement à la plaque, il ne se retire pas avec un simple brossage et nécessite un détartrage chez un dentiste. Cette situation favorise également la pérennisation du développement bactérien (10).

Le biofilm est un facteur de résistance très important, il offre une protection élevée aux agents extérieurs nuisibles à la croissance et la survie bactérienne, médicamenteux ou non. Ainsi, les bactéries expriment des sensibilités différentes aux antibiotiques et antiseptiques selon qu'elles se trouvent sous leur forme planctonique ou associées entre elles sous forme de biofilm (42). De plus, les bactéries sous forme de biofilm ont une croissance ralentie, ce qui diminue l'efficacité des antibiotiques qui agissent pour la plupart sur le cycle de multiplication des bactéries.

C. Facteurs de virulence

Les bactéries sont remarquables pour leurs capacités d'adaptation. Si la majorité de la flore commensale buccale est aérobie, les bactéries parodontopathogènes sont plus généralement anaérobies (i.e *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*), ce qui leur permet de proliférer en profondeur dans les poches parodontales. En plus de cela, les bactéries ont développé un véritable arsenal pour proliférer au dépend de l'hôte, notamment des systèmes de mutualisme ou d'échappement aux défenses de l'hôte.

1. Principaux facteurs de virulence bactériens.

Tableau 1: Principaux mécanismes pathogéniques des trois espèces bactériennes du complexe rouge: *P. gingivalis*, *T. denticola* et *T. forsythia* (32)

Colonisation du site	Évasion des défenses de l'hôte	Destruction tissulaire
<i>Adhésion tissulaire et interbactérienne</i>	<i>Perturbation de la réponse inflammatoire</i>	<i>Invasion des tissus de l'hôte</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Fimbriaes, adhésines, hémagglutinines • Exposition de crytotopes par les protéases 	<ul style="list-style-type: none"> • Dégradation des cytokines • Dégradation des récepteurs de surface cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Induction de l'apoptose</i> <i>Dégradation protéolytique des composantes tissulaires</i>
<i>Nutrition</i>	<i>Résistance à la phagocytose</i>	<i>Induction de la production de cytokines, de PGE2 et de MMPs</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Acquisition d'acides aminés via les protéases • Acquisition de fer via les hémagglutinines et les hémolysines • Interactions nutritionnelles (commensalisme et mutualisme) • Augmentation de la perméabilité vasculaire et perturbation de la coagulation sanguine par les gingipaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Dégradation des chimiokines • Dégradation des immunoglobulines • Dégradation des protéines du complément • Dégradation du récepteur C5a 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Activation du plasminogène et des formes latentes de MMPs</i> <i>Dégradation d'inhibiteurs de protéases tissulaires</i> <i>Production de produits métaboliques toxiques et de vésicules membranaires</i>

2. Cas de *Porphyromonas gingivalis*

P. gingivalis est une bactérie anaérobie à Gram négatif du groupe *Bacteroides* à pigmentation noire. Elle fait partie du complexe rouge, décrit comme une triade de bactéries particulièrement impliquées dans la progression de la maladie. Bien que présente dans la flore commensale de l'hôte, cette bactérie peut développer un caractère pathogène si elle prolifère de manière excessive.

P. gingivalis est la plus étudiée pour ses facteurs de virulence. Elle a développé de nombreux moyens pour coloniser les tissus profonds du parodonte et envahir les cellules épithéliales de l'hôte. Elle est considérée comme la principale bactérie initiatrice de la pathologie (43).

1) Facteurs d'adhérence

P. gingivalis est une bactérie non mobile. Cependant, elle possède des facteurs d'adhésion lui permettant de reconnaître spécifiquement certaines cellules de l'hôte. Ainsi, les sous-unités *FimA* des fimbriae sont capables de reconnaître les récepteurs β 1-intégrines de la cellule hôte pour amorcer la reconnaissance, puis les hémagglutinines membranaires de la bactérie permettent une interaction plus fine et la stabilisation de l'ensemble. Ces hémagglutinines sont codées par cinq gènes. HagA, HagD et HagE codent pour des polypeptides présentant 73-93% d'homologie sur leur séquence d'acides aminés tandis que HagB et HagC sont sur des loci distincts et partagent 98,6% de leur séquence. Sur ces polyprotéines, une séquence peptidique de 6 acides aminés (PVQNLT ou Pro-Val-Gln-Asn-Leu-Thr) a montré une activité d'hémagglutination (44).

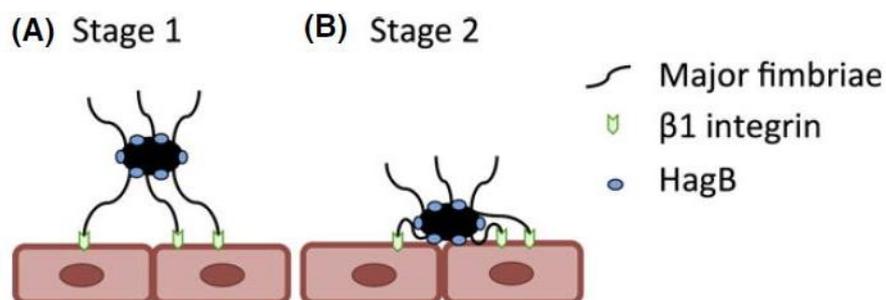


Figure 14: Mécanisme d'adhésion de *P. gingivalis* aux cellules hôtes (45)

Des souches de *P. gingivalis* mutantes pour l'hémagglutinine B (Δ hagB) ou pour l'hémagglutinine C (Δ hagC) montrent une perte d'adhérence de la bactérie. De manière surprenante, une mutation double Δ hagB/ Δ hagC entraîne une perte d'adhérence moindre que les mutants simples. Ceci semble être expliqué par une augmentation de l'expression des gènes codants pour les gingipaines qui possèdent des sous unités adhésines (45).

2) Invasion intracellulaire

A la suite de son adhésion aux cellules hôtes, *P. gingivalis* est capable de s'internaliser. Le mécanisme exact n'est pas complètement élucidé mais l'hypothèse principale est que la bactérie utilise les radeaux lipidiques pour rentrer dans la cellule. Cette hypothèse est basée sur 2 faits :

- D'autres bactéries utilisent les radeaux lipidiques pour s'internaliser (i.e *Legionella pneumophila*, *Brucella abortus*) (46).
- Les radeaux lipidiques sont responsables d'un certain nombre de fonctions physiologiques en lien avec le transport intracellulaire (sécrétion polarisée, transport membranaire, transduction de signaux, transcytose).

P. gingivalis est une bactérie asaccharolytique et qui nécessite donc l'utilisation de protéines. A la suite de son internalisation, elle est capable d'inhiber l'apoptose tout en activant l'autophagie de la cellule. Les protéines cellulaires ainsi libérées sont utilisées par la bactérie pour se dupliquer, au sein du phagosome devenu « niche répliquative ». Par ailleurs, l'inhibition spécifique de l'autophagie cellulaire par la 3-méthyladenine conduit à la migration de *P. gingivalis* dans le phagolysosome et à sa destruction (46).

3) Activité protéolytique

P. gingivalis exprime des protéinases appelées gingipaines. Elles se trouvent sous forme membranaire ou secrétées et sont peu sensibles aux inhibiteurs de protéases produits par l'hôte. Il en existe au moins trois isoformes, voire plus si l'on considère les

différentes souches (47). Cependant, elles présentent toutes une grande homologie de structure.

Tableau 2: Enzymes produites par *P. gingivalis*. Adapté depuis [O'Brien-Simpson NM et al \(48\)](#).

Gène codant	Enzyme	Activité	cible
rgpA	RgpA	Protéinase + adhésine	Arginine (R)
rgpB	RgpB	Protéinase	Arginine (R)
kgp	Kgp	Protéinase + adhésine	Lysine (K)

L'action de ces enzymes dérégule de nombreuses voies métaboliques finement contrôlés. Ainsi, la Rgp provoque des œdèmes par activation du système kinine-kallicréine et une infiltration de neutrophiles par activation de la voie du complément. La Kgp est responsable de saignements en dégradant le fibrinogène (31).

La cristallographie de ces enzymes hautement spécialisées montre la présence de domaines protéiques (K1, K2 et K3) dont la conformation permet l'adhérence de l'enzyme à d'autres structures protéiques, qu'elles proviennent de l'hôte ou soient bactériennes. Ce sont des sous domaines adhésines qui font partie intégrante de l'enzyme protéolytique et sont donc différentes des adhésines exprimées par ailleurs (fimbriae, hémagglutinines Hag). En permettant l'adhérence de l'enzyme, ces sous-domaines facilitent l'activité catalytique protéinase responsable de l'acquisition de l'hème (48)

Le sous domaine K1 semble plus particulièrement impliqué dans l'activité de l'enzyme : il exprime une activité hémolytique in vitro ainsi qu'une forte affinité sélective pour l'albumine.

Ces éléments laissent supposer que l'enzyme contribue fortement à la pathogénicité de *P. gingivalis* par des actions plus variées que la simple adhérence.

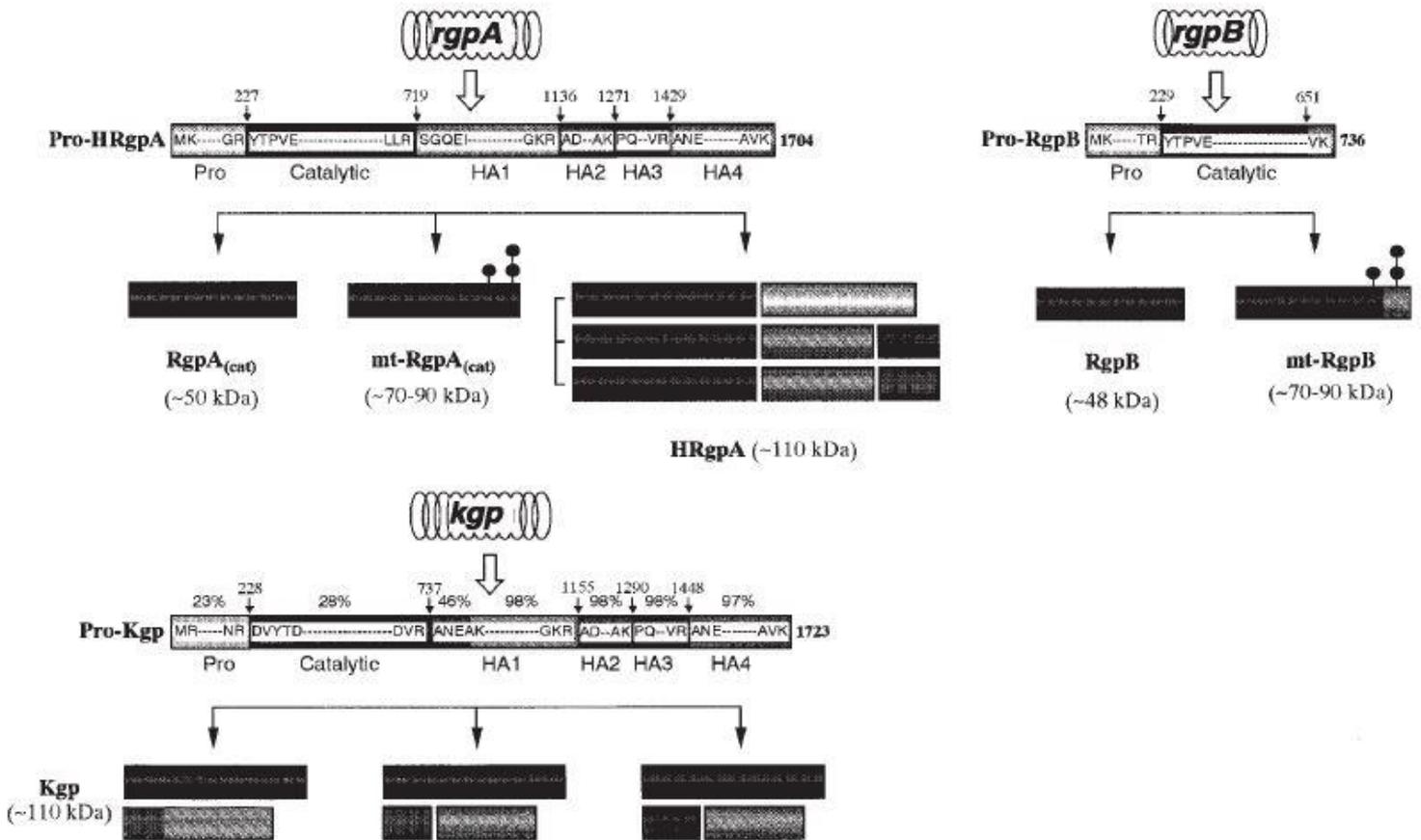


Figure 15: Construction des isoformes de l'enzyme gingipaine par protéolyse et assemblage des précurseurs Pro-HRgpA, Pro-RgpB et Pro-Kgp, produits de transcription des gènes *rgpA*, *rgpB* et *kgp*. HA1, HA2, HA3, HA3/4, HA4 : sous domaines hémagglutinine/adhésine. Adapté depuis [Takahisa Imamura \(49\)](#).

V. Immunologie

Il existe une relation mutuellement bénéfique entre l'hôte et les bactéries dans la cavité buccale. Celles-ci profitent d'un environnement favorable pour former un biofilm qui limite la colonisation des tissus sains par des espèces pathogènes. Ces bactéries sont « acceptées » par le système immunitaire de l'hôte selon des mécanismes spécifiques ou non.

La présence de bactéries pathogènes est donc nécessaire mais pas suffisante au déclenchement de la parodontite. Ainsi, les facteurs immunitaires de l'hôte ont un rôle prépondérant dans l'évolution de la maladie. En effet, ce sont eux qui, en réponse aux agents infectieux, vont impliquer la lyse des tissus profonds du parodonte. Plus précisément, ce sont les mécanismes bactériens d'échappement au système immunitaire qui vont entraîner une réponse dès lors inadaptée et contribuer à la destruction tissulaire.

A. Mécanismes de protection de l'hôte

L'hôte produit un très grand nombre de médiateurs destinés à maintenir l'homéostasie du parodonte. Ils sont produits soit par les glandes salivaires ou par des cellules spécifiques tissulaires (épithéliums, muqueuses) et se retrouvent dans la salive, le fluide gingival ou au sein même des tissus.

1. Exclusion immune

Elle participe à limiter la prolifération bactérienne de la plaque dentaire supra-gingivale au moyen de médiateurs présents dans la salive. Présente en permanence, indispensable, cette barrière est la première à l'interface « soi » / « non-soi » de la cavité buccale.

1) Non spécifique

Ces médiateurs sont retrouvés dans la salive et permettent de limiter la formation du biofilm supra-gingival. On retrouve la lactoferrine, le lysozyme, les peroxydases, les cystatines, les mucines ainsi qu'un certain nombre de peptides antimicrobiens regroupant les histatines, les défensines alpha et bêta, les cathélicidines et la calprotectine. Ils ont tous une action commune : limiter la prolifération bactérienne (50).

2) Spécifique

Ce sont principalement les immunoglobulines de type A sécrétées (IgA) polyclonales préexistantes dans la salive. Elles possèdent plusieurs propriétés, dont celle d'avoir un fort pouvoir agglutinant et donc de favoriser la clairance bactérienne (50).

2. Réponse immunitaire

Ces mécanismes entrent en jeu au contact des antigènes bactériens pour diriger la réponse immunitaire contre les corps étrangers reconnus comme le non soi. Ils sont principalement médiés par le biais des lymphocytes B et T et des TLR. Cette seconde barrière est présente dans les tissus parodontaux ainsi que le fluide crévulaire et intervient lorsque les bactéries s'immiscent sous la gencive.

Les lymphocytes T CD4+ naïfs, stimulés par les cellules présentatrices d'antigènes, sécrètent des cytokines permettant leur différenciation en sous familles lymphocytaires effectrices spécialisées.

Les lymphocytes Th 1, en réponse à l'IL-12, sécrètent de l'INF- γ qui active les effecteurs cellulaires (macrophages, lymphocytes T cytotoxiques, cellules NK).

Les lymphocytes Th 2, en réponse à l'IL-4, sécrètent à nouveau de l'IL-4 (rétrocontrôle positif) qui stimule l'immunité humorale.

Les lymphocytes Th 17, en réponse au TGF- β , sécrètent du TNF- α ainsi que des interleukines pro-inflammatoires.

Les lymphocytes Treg se développent en opposition aux Th17. Ils nécessitent, en plus de TGF- β , la présence d'IL-2. Cette dernière interleukine étant par ailleurs inhibitrice de la différenciation en Th17.

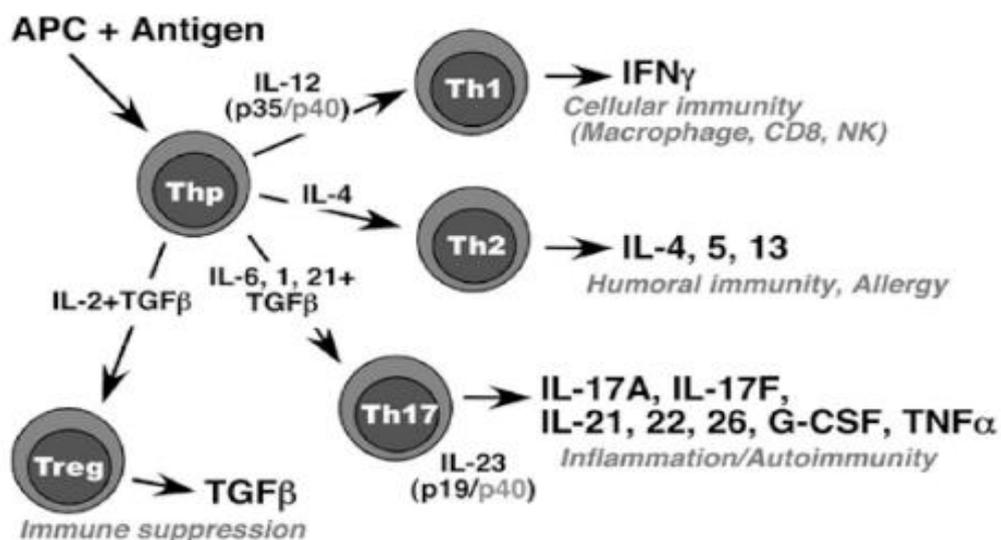


Figure 16: Mécanismes de différenciation lymphocytaire (51)

B. Mécanismes immunopathologiques

Lorsque les bactéries commencent à exprimer une activité pathogène telle que la protéolyse, la première réponse est inflammatoire. Cette composante est fondamentale dans la pathogénie de la parodontite : elle se manifeste au début par une gingivite pour aboutir *in fine* à des destructions tissulaires irréversibles. Ces nécroses tissulaires sont responsables du déchaussement et de la perte des dents.

1. Echappement aux défenses immunitaires

La présence continue dans le sulcus gingival d'un grand nombre de bactérie conduit à une augmentation de la perméabilité vasculaire, permettant aux éléments figurés des lignées blanches d'échantillonner l'environnement extérieur afin d'apporter une réponse appropriée.

P. gingivalis est capable de leurrer les neutrophiles, premier élément en numération des lignées blanches de la formule sanguine. En plus de les stimuler pour leur faire sécréter des cytokines pro-inflammatoires, elle les rend incapable d'exercer leur activité antibactérienne, ouvrant littéralement la voie à une prolifération pluri-bactérienne dans les compartiments périvasculaire d'abord puis potentiellement endovasculaire.

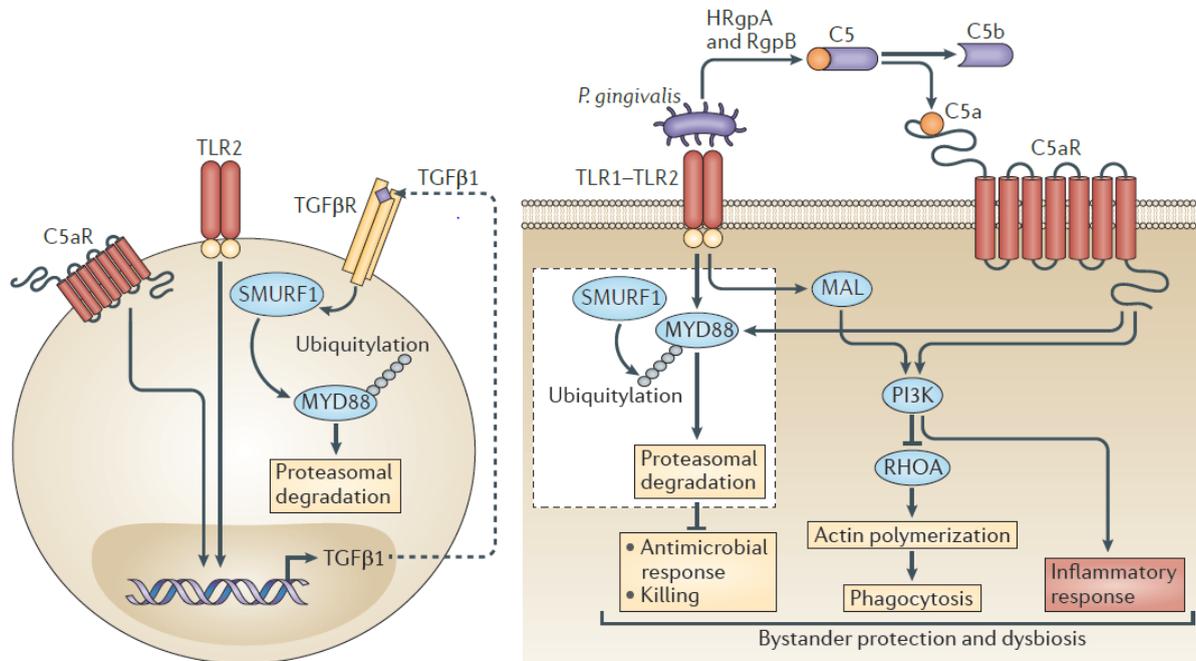


Figure 17: Dérégulation des neutrophiles par *P. gingivalis* (52).

La bactérie co-active le TLR2 et le C5aR en se fixant au dimère TLR1-TLR2 pendant que les gingipaïnes qu'elle sécrète activent la voie du complément via le C5a. Il en résulte une communication croisée TLR2-C5aR qui active l'ubiquitination et donc la dégradation par le protéasome de la protéine MYD88, responsable d'une activité antimicrobienne. Cet évènement protéolytique est médié par la libération de TGFβ1, dépendante du couple TLR2-C5aR, qui active la protéine ubiquitine ligase SMURF1. De plus, la communication croisée TLR2-C5aR ainsi que la protéine MYD88-like adaptor (MAL) activent la PI3K qui inhibe la RHOA GTPase, protéine inductrice de polymérisation de l'actine permettant la phagocytose bactérienne par les neutrophiles. Enfin, la PI3K activée sécrète des cytokines responsables d'une activité inflammatoire. Ce mécanisme de subversion des neutrophiles par *P. gingivalis* permet également aux autres bactéries d'éviter la phagocytose et l'action antimicrobienne de la MYD88, créant un environnement favorable à la prolifération polymicrobienne (52,53).

2. Lyse tissulaire conjonctive

Les bactéries parodontopathogènes sécrètent des enzymes protéolytiques. *P. gingivalis* en produit au moins treize différentes (cf. annexe II), notamment une collagénase, exceptionnelle dans l'équipement enzymatique d'une bactérie. *T. denticola* en produit au moins sept (cf. annexe III). D'autres bactéries en secrètent, bien qu'elles soient moins caractérisées. Toutes ces enzymes attaquent directement l'épithélium gingival et le ligament alvéolodentaire, participant ainsi à la perte d'attache (47).

De plus, les lipopolysaccharides (LPS) bactériens stimulent constamment les neutrophiles, leur faisant sécréter des métalloprotéinases (MMP) responsables également d'une lyse des tissus mous du parodonte (32).

3. Lyse osseuse alvéolaire

L'homéostasie osseuse est assurée par un fin contrôle de la différenciation des ostéoblastes responsable de la formation osseuse. Ces cellules comportent des récepteurs RANK qui, lorsqu'activés par le RANKL, se différencient en précurseurs ostéoclastiques puis en ostéoclastes, responsables de la résorption osseuse. En conditions physiologiques, l'équilibre est maintenu et l'os se renouvelle constamment. Lorsqu'il y a inflammation, les cytokines orientent la voie vers la différenciation en ostéoclastes et l'os se résorbe plus vite qu'il ne se régénère, il y a lyse.

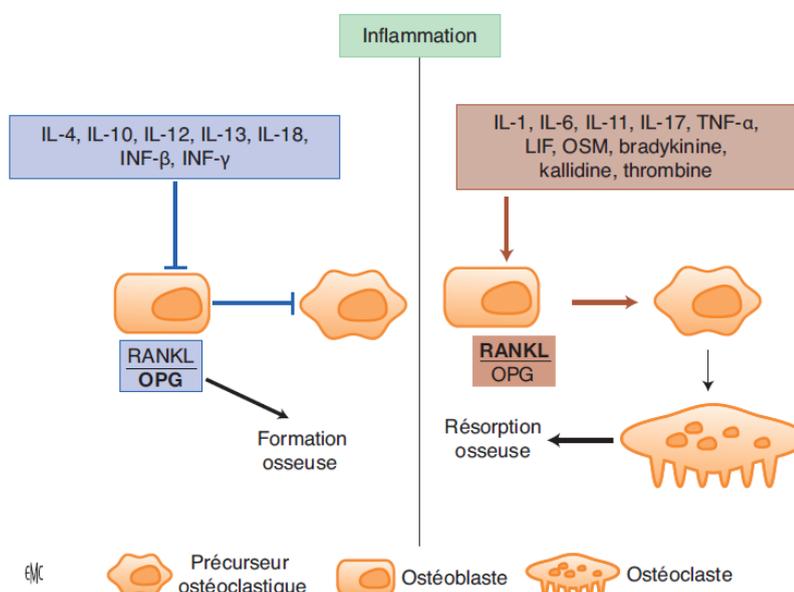


Figure 18: Mécanismes impliqués dans la formation/résorption osseuse. IL : interleukine ; INF : interféron ; RANKL : *receptor activator of nuclear-factor kappa B ligand* ; OPG: ostéoprotégérine ; TNF: *tumor necrosis factor* ; LIF : *leukemia inhibitory factor* ; OSM : *oncostatine M* (50).

VI. Moyens thérapeutiques

Il est nécessaire de rappeler que la parodontite, une fois déclarée, ne se guérie pas. Elle se soigne et se stabilise, mais récidive en cas d'absence de suivi. Il est donc primordial d'éduquer le patient et que celui-ci soit l'acteur principal du processus de soin.

Le premier élément de la prise en charge des maladies parodontales est donc la mise en place d'une hygiène bucco-dentaire optimale. Elle repose sur une pratique quotidienne réalisée par le patient, en plus des soins effectués par le professionnel à intervalles réguliers. Celle-ci consiste essentiellement à adopter une technique de brossage adaptée en utilisant également des brossettes inter-dentaires. Si l'utilisation de fil dentaire fait l'objet de vives discussions quant à son efficacité pour stabiliser la maladie, elle peut cependant être utile pour prévenir la formation de plaque sur un parodonte sain (54).

A. Traitements mécaniques

1. Non-chirurgicaux

1) Surfaçage radiculaire

Le surfaçage est la première étape du traitement de la parodontite. Il consiste à nettoyer, au moyen de curettes, la racine dentaire. La parodontite se traduisant par la présence de plaque et/ou de tarte sous-gingival(e), cet acte est indispensable mais n'est pas toujours suffisant.

Le surfaçage implique, selon l'état de la maladie, une durée de traitement qui peut être très variable. Le nombre de séance et la manière de procéder est sujet à discussion. Certains préconisent de traiter en une seule fois, pour éviter une re-contamination d'une séance à l'autre (via l'utilisation de sondes et autres outils), tandis que d'autres préfèrent un traitement complet et unique (55).

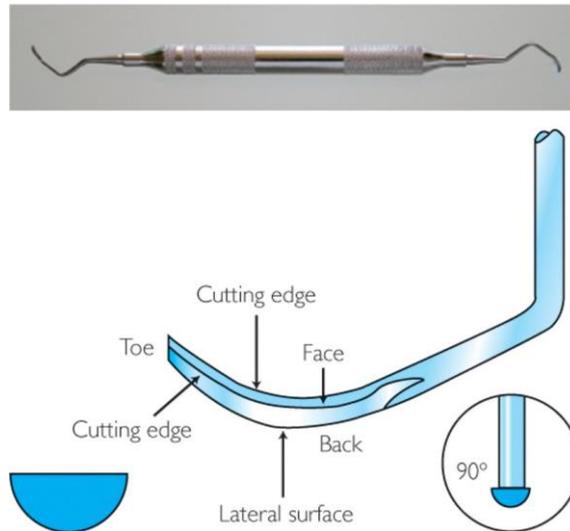


Figure 19: Curette de Gracey utilisée pour le détartrage sous-gingival.

2. Chirurgicaux

1) Lambeau d'assainissement

Lorsque le stade de la maladie est avancé et que la perte d'attache est importante, le recours à la chirurgie peut s'avérer nécessaire. Cela permet d'accéder à la racine de la dent en incisant un volet dans la gencive pour débrider la zone inaccessible autrement.

Aucune méthode standard d'incision n'est définie, il en existe de nombreuses. Celle-ci est réalisée en fonction de l'état du parodonte et du soin à réaliser, au cas par cas.



Figure 20: Incision de la gencive permettant l'accès à la poche parodontale (26)

2) Régénération tissulaire guidée

La technique de régénération tissulaire guidée consiste à inciser la gencive rétractée pour la suturer de manière à ce qu'elle recouvre la racine dentaire, permettant la synthèse *de novo* de tissu conjonctif (26). Elle regroupe de nombreuses techniques chirurgicales permettant de « déplacer » une portion de gencive saine sur la récession, que ce soit en direction coronaire, apicale ou latérale.

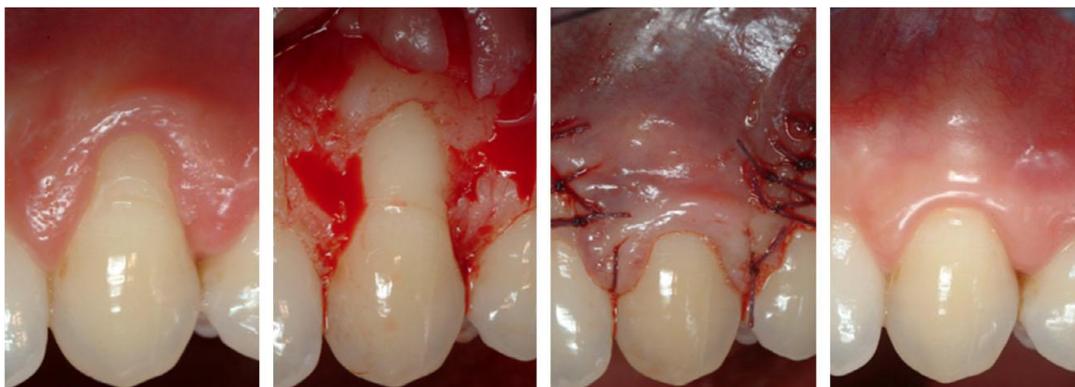


Figure 21: régénération tissulaire guidée d'une récession gingivale isolée (26).

3) Greffe gingivale

Il s'agit d'une allogreffe, réalisée à partir d'un morceau de muqueuse épithéliale sous-gingivale ou palatine, destinée à être placée sur les racines dentaires exposées. Cette technique est lourde et douloureuse, car il s'agit de portions plus importantes que pour une régénération tissulaire guidée, souvent lorsque la récession gingivale est multiple.



Figure 22: Récession gingivale sur les dents 31 et 41 (56).



Figure 23: Incision du palais pour prélèvement du greffon de muqueuse (56).



Figure 24: Greffon de muqueuse palatine (56).

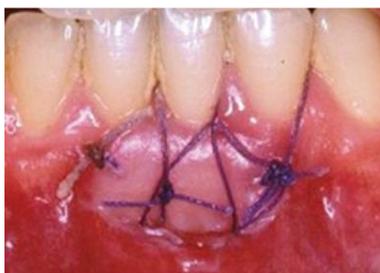


Figure 25: Greffon suturé sur les racines des dents 31 et 41 (56).

4) Comblement osseux

Le comblement osseux peut être réalisé dans des cas sévères où l'os alvéolaire est atteint, ce qui entraîne des furcations et des pertes dentaires. C'est plus souvent le cas des parodontites agressives que chroniques. Pour cela, on peut utiliser de très nombreuses techniques : autogreffe et allogreffe utilisant de l'os humain ou xéno greffe utilisant des substituts osseux. Il en existe beaucoup : les matériaux d'origine naturelle (corail, sèche, os de mammifère) et les matériaux d'origine synthétique (minéraux, organiques, polymères, céramiques, bio-verres...). Les biomatériaux sont en tout cas très nombreux et présentent différentes propriétés mécaniques et biologiques. Aucun de ces matériaux n'est idéal : le choix doit se faire selon la destination du matériau (57).



Figure 26: Patient de 27 ans souffrant d'une lyse alvéolaire >6 mm sans récession gingivale (26).



Figure 27: Utilisation du GEM 21S®, matériau à base de β -TCP et PGDF, mélangé à des fragments osseux collectés sur le site de la lésion au moyen d'une curette chirurgicale (26).



Figure 28: Comblement de la lésion avec le substitut osseux et suture interne (26).



Figure 29: Suture externe de la gencive (26).

B. Traitements médicamenteux

Les recommandations officielles (58) des autorités de santé ne recommandent les antibiotiques que dans très peu de cas. Ceci est dû à la fois au manque de données concernant l'efficacité clinique des traitements antibiotiques dans le traitement de la parodontite (peu d'essais ou de faible envergure) ainsi qu'à la volonté d'éviter au maximum l'augmentation du nombre de mutants résistants.

Les traitements médicamenteux de la parodontite doivent être systématiquement adjuvants à une thérapeutique mécanique et/ou chirurgicale. L'utilisation de médicaments seuls ne permet pas de traiter la maladie.

En usage prophylactique, les antibiotiques sont destinés aux patients à haut risque infectieux (patients immunodéprimés, patients à haut risque d'endocardite infectieuse). On utilisera pour cela la voie systémique.

En usage curatif, les antibiotiques sont destinés aux cas particuliers (traumatismes, nécroses ...) ainsi qu'aux parodontites sévères et agressives. Ici, la voie locale peut être envisagée.

1. Catégories de patients

L'antibiothérapie par voie orale est la plus utilisée en pratique. Elle doit suivre des règles d'usage strictes afin de minimiser l'apparition de résistances. Son emploi est basé sur la notion de patient à risque infectieux (58). On distingue donc la population générale des patients immunodéprimés et des patients à haut risque d'endocardite infectieuse.

1) Population générale

Cette catégorie comporte également le cas des patients porteurs d'une prothèse articulaire. La faible incidence des infections sur matériel orthopédique et leur origine suspectée comme majoritairement peropératoire ne permettent pas de retenir

d'indication à l'antibiothérapie prophylactique avant la réalisation d'un acte bucco-dentaire (58).

2) Patients immunodéprimés.

Il n'existe pas de critère permettant d'objectiver le risque infectieux selon le stade de l'immunodépression, quelle que soit son origine (innée ou acquise). Par exemple, aucune valeur seuil du taux de CD₄ ne permet de justifier irrévocablement l'antibioprophylaxie préopératoire. Ainsi, la décision de considérer le patient comme à risque doit se faire au cas par cas par l'équipe médicale, sachant que « le risque d'infection locale et/ou générale est désormais lié à tout facteur responsable d'une immunodépression » (58). En pratique donc, le traitement antibiotique est recommandé pour la plupart des actes invasifs chez ces patients. La prise d'antibiotique en prophylaxie d'une intervention bucco-dentaire se fera en conséquence, tout en étant recommandée pour les patients sous anti-TNF α et les patients atteints de syndromes drépanocytaires majeurs.

3) Patients à haut risque d'endocardite infectieuse.

Toujours selon l'argumentaire de l'ANSM (AFSSAPS au moment de la rédaction du manuscrit en 2011), la littérature ne permet pas d'affirmer la preuve de l'efficacité d'une antibioprophylaxie chez les patients présentant un risque d'endocardite infectieuse. Il faudrait pour cela des études cliniques incluant plus de 6000 patients par groupe afin qu'elles soient significatives, ce qui laisse penser qu'elles ne verront jamais le jour.

L'agence fait également le constat que les activités quotidiennes induisent une bactériémie similaire à celle provoquée par les actes bucco-dentaires, que le risque de survenue d'endocardite infectieuse est malgré tout particulièrement faible et enfin que le risque d'effets indésirables mortels liés à l'antibioprophylaxie serait plus élevé que le même risque induit par la survenue d'une endocardite infectieuse, bien qu'aucun cas n'ai été recensé.

Sur ces constatations, plusieurs collèges d'experts ont pris des décisions successives en réduisant tour à tour les critères d'inclusion dans le groupe des patients

susceptibles de développer une endocardite infectieuse à la suite d'un acte bucco-dentaire. Ainsi se sont succédés :

- La SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) en 2002.
- La BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) en 2006.
- L'AHA (American Heart Association) en 2007.
- Le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) en 2008.

Cette dernière prônant finalement la décision de n'effectuer aucune antibioprofylaxie chez aucun patient, mais de surveiller de près ceux pouvant présenter un risque d'endocardite. Cette décision n'a cependant pas été retenue par l'ESC (European Society of Cardiology) dans ses recommandations de 2009, qui sont suivies par toutes les associations nationales de cardiologie en Europe.

Ainsi, il est désormais reconnu que l'antibioprofylaxie doit se faire uniquement chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse et non plus chez ceux à risque modéré. Le tableau suivant regroupe les critères d'inclusion des patients présentant une cardiopathie à haut risque d'endocardite infectieuse.

Cardiopathies à haut risque

- Prothèse valvulaire (mécanique ou bioprothèse) ou matériel étranger pour une chirurgie valvulaire conservatrice (anneau prothétique...).
- Antécédent d'endocardite infectieuse.
- Cardiopathie congénitale cyanogène:
 - non opérée ou une dérivation chirurgicale pulmonaire-systémique,
 - opérée, mais présentant un shunt résiduel,
 - opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée, sans fuite résiduelle, seulement dans les 6 mois suivant la mise en place,
 - opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée avec shunt résiduel.

Figure 30: Critères de cardiopathies à haut risque de développer une endocardite infectieuse lors de soins bucco-dentaires.

Les dernières recommandations en date ont été effectuées par l'ESC en 2015. Les indications pour l'antibioprofylaxie des patients à haut risque d'endocardite infectieuse n'ont pas changé.

2. Antibiothérapie systémique

4) Antibiothérapie prophylactique

Les antibiotiques utilisés en prophylaxie le sont principalement pour éviter le risque de survenue d'endocardite infectieuse. Ainsi, ils sont choisis pour cibler les principales bactéries retrouvées dans cette pathologie, à savoir les staphylocoques, streptocoques et entérocoques.

Pour les patients qui présentent un haut risque d'endocardite infectieuse, l'antibioprophylaxie est recommandée pour toutes les manipulations de la gencive ou de la région péri-apicale de la dent ainsi que toute effraction de la muqueuse (hors anesthésie locale ou locorégionale).

Elle consiste en une prise unique de 2g d'amoxicilline pour l'adulte ou 50mg/kg chez l'enfant (sans dépasser la dose adulte) dans l'heure précédant l'acte.

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, il est recommandé d'utiliser une dose unique de 600mg de clindamycine chez l'adulte ou 20mg/kg chez l'enfant à partir de 6 ans (contre-indiqué en dessous de 6 ans par risque de fausse route avec les comprimés et gélules).

Lorsque la voie orale est impossible, les mêmes traitements aux mêmes doses peuvent être administrés par voie parentérale dans l'heure précédant l'acte. Dans ce cas, la clindamycine peut être administrée chez l'enfant à partir de 3 ans.

L'efficacité des fluoroquinolones et des glycopeptides étant jugée incertaine, ils ne sont pas indiqués.

Enfin, pour les patients immunodéprimés, l'ANSM stipule : « En l'absence d'étude clinique sur la prévention par antibiotique des infections dans toutes les situations ici envisagées, le choix des molécules de l'antibiothérapie prophylactique des patients à haut risque d'endocardite infectieuse a été extrapolé aux patients immunodéprimés (Accord professionnel). Ce choix est justifié car le spectre d'activité des antibiotiques recommandés pour la prophylaxie de l'endocardite infectieuse est

aussi adapté aux espèces rencontrées dans les situations nécessitant une antibiothérapie prophylactique chez les patients immunodéprimés. »

5) Antibiothérapie curative

L'antibiothérapie curative quant à elle doit être dirigée contre les bactéries retrouvées au niveau des sites infectieux. Ainsi, on retrouvera principalement des molécules visant les espèces à Gram négatif anaérobies ou anaérobies facultatives.

Le traitement se fera en fonction de la pathologie rencontrée. Dans les formes chroniques, l'utilisation d'antibiotiques n'est pas recommandée. En effet, le débridement seul et le maintien d'une bonne hygiène dentaire suffisent généralement à contrôler l'évolution de la maladie.

Dans le cas de poches profondes (>6mm), une méta-analyse de deux essais cliniques montre une réduction de profondeur des poches de 0,4 mm avec ajout de spiramycine (IC [0,081-0,733], $p = 0,014$). Une seconde méta-analyse basée sur deux autres essais a démontré que l'ajout d'amoxicilline et de métronidazole au traitement mécanique augmentait le gain d'attache clinique de 0,5 mm (IC [0,192-0,709], $p = 0,001$).

Si ces essais sont statistiquement significatifs, le bénéfice réel et clinique en termes de gain d'attache ou de réduction de profondeur des poches est susceptible d'être remis en question. Ainsi, la position des autorités de santé, en France tout du moins, ne préconisent pas l'utilisation d'antibiotiques pour les formes chroniques de la pathologie. La sélection de mutants résistants étant une menace jugée bien supérieure au faible bénéfice que l'on peut tirer de l'utilisation de ces molécules dans cette indication.

L'utilisation d'antibiotiques est presque systématique dans les formes agressives de la maladie et particulièrement les formes nécrosantes. En effet, en diminuant la charge bactérienne, les antibiotiques permettent une cicatrisation plus rapide et donc de supporter moins longtemps des douleurs souvent intenses.

3. Antibiothérapie locale

L'antibiothérapie par voie locale présente l'intérêt d'obtenir des concentrations plus élevées en principe actif directement au site d'action en limitant les effets indésirables liés au passage systémique.

Bien qu' « étant donnée la faiblesse des études disponibles et en raison d'une sécurité d'emploi problématique, par risque de sélection de mutants résistants, l'antibiothérapie par voie locale, à libération immédiate ou contrôlée, n'est pas indiquée en odontologie et en stomatologie dans le traitement des parodontites et des péri-implantites »(58), il existe tout de même des produits sur le marché.

Ainsi, différentes formulations proposent une libération prolongée d'antibiotiques (principalement des tétracyclines) dans la poche parodontale. Pour l'heure, seul le Parocline® est commercialisé en France mais il existe d'autres produits.

Ces formulations sont destinées à être injectées ou mises en place dans la poche parodontale après débridement et surfaçage radiculaire.

1) Parocline®

C'est un gel biodégradable à base de copolymère d'acrylates et de méthacrylates (Eudragit RS®) contenant 2% de chlorhydrate de minocycline. Il se présente sous la forme d'une seringue pré-remplie prête à l'emploi. Les applications se font toutes les 2 semaines pendant 3 à 4 applications puis tous les 3 mois.



Figure 31: Embout coudé permettant l'injection du Parocline® dans la poche parodontale (image : © 2016 Sunstar Suisse SA. All Rights Reserved.)

2) Atridox®

C'est un gel biodégradable à base d'acide polylactique : poly (DL-lactide) (PLA) comprenant 8,8% (m/m) de doxycycline. Il se présente sous la forme de deux seringues. Une seringue A contenant le polymère solubilisé dans du N-méthyl-2 pyrrolidone formant un gel incolore et une seringue B contenant 44mg de doxycycline sous la forme d'hydrate de doxycycline (poudre jaune). Après reconstitution, on obtient 502 mg de formulation dosée à 8,8% prête à être employée. Une seconde application peut être réalisée après 4 mois si nécessaire.

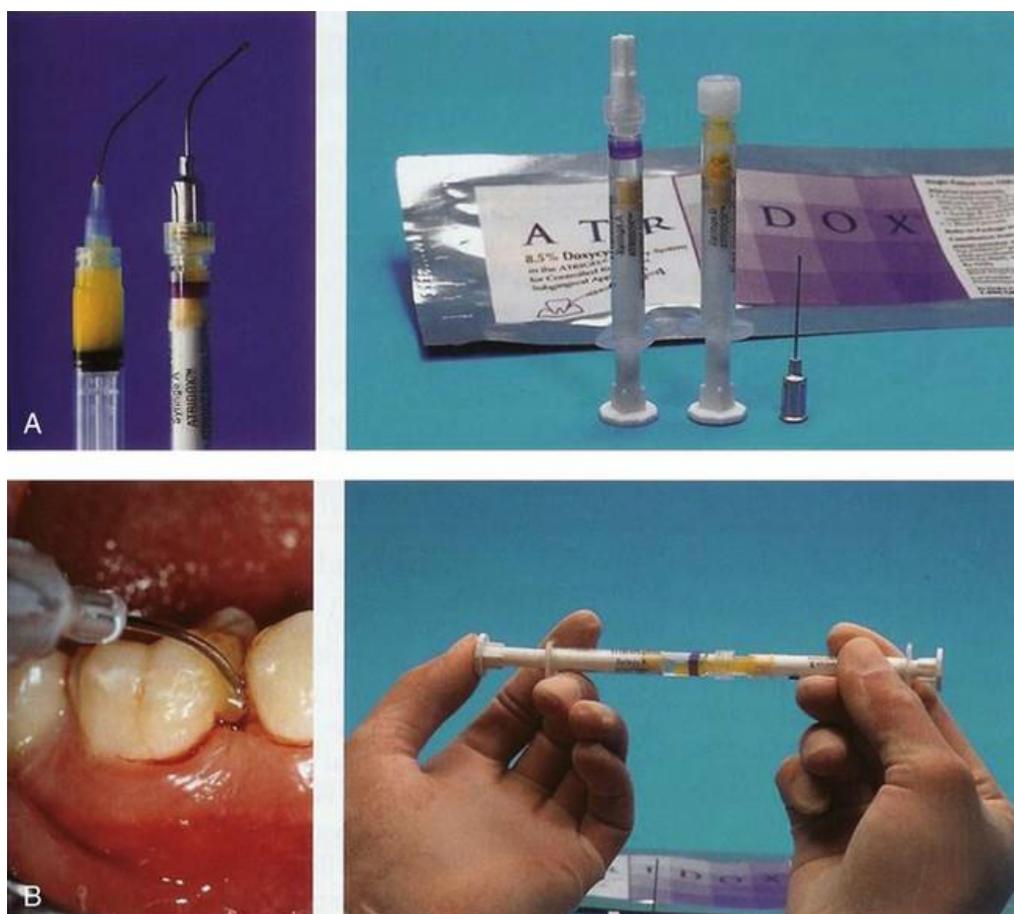


Figure 32: Reconstitution de l'Atridox®, la seringue A est déversée dans la seringue B, le mélange est de nouveau déversé dans la seringue A pour être finalement injecté dans la poche parodontale.

3) Actisite®

C'est une fibre composée de copolymère d'éthylène-acétate de vinyle (EVA) mesurant 0,5mm de diamètre pour 23cm de long et contenant 12,7mg de chlorhydrate de tetracycline. La libération de l'antibiotique se fait pendant 10 jours. Le polymère n'étant pas biodégradable, le retrait de la fibre nécessite une seconde intervention. De plus, la pose est longue et la fibre ne tient pas toujours bien en place. Pour ces raisons et avec l'arrivée de systèmes plus simples, l'Actisite® a été retiré du marché quelques années après son arrivée en 1994.

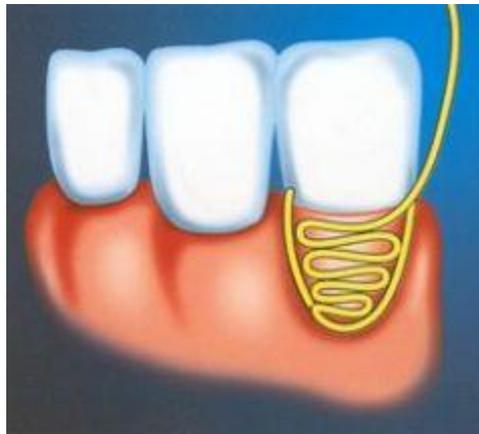


Figure 33: Schéma de pose de l'Actisite®.

4) Arestin®

C'est une formulation composée de chlorhydrate de minocycline micro-encapsulé dans un polymère d'acide poly (lactique-co-glycolique) (PLGA). La formulation est injectée sous forme de poudre dans la poche parodontale au moyen de cartouches spécifiques. Chaque cartouche contient 1mg de minocycline HCl encapsulé dans environ 3mg de PLGA. Le polymère est biodégradable. La concentration en minocycline dans le fluide gingival est supérieure aux concentrations minimales inhibitrices pour les bactéries impliquées dans la maladie pendant au moins 14 jours (59).



Figure 34: Présentation commerciale de l'Arestin®.



Figure 35: Seringue à embout coudé facilitant l'administration de l'Arestin®.

Images : © 2016 | www.harborpointdentist.com

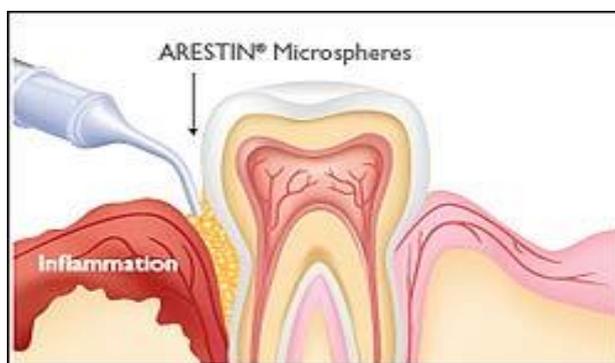


Figure 36: Schéma présentant l'administration de l'Arestin®.

4. Antiseptiques

Les antiseptiques sont des molécules destinées à la décontamination de la peau et des muqueuses lésées. Ils se distinguent donc des désinfectants qui sont utilisés pour décontaminer les surfaces inertes et la peau saine. Ils possèdent donc une AMM et leur utilisation relève d'un acte thérapeutique, prophylactique ou curatif (60).

Il existe de nombreuses molécules antimicrobiennes ainsi que des formes galéniques variées (solutions, dentifrices, gels, spray...) et donc un grand nombre de spécialités. En pratique, il faut considérer les antiseptiques en deux grandes catégories : ceux utilisés au long cours en entretien dans le cadre d'une bonne hygiène buccale et ceux, plus agressifs, utilisés pour une courte durée dans un cadre restreint et bien défini.

1) Produits d'hygiène

Ils présentent une activité bactéricide faible voire bactériostatique et ne risquent pas de dénaturer la flore commensale de la bouche lors d'un usage prolongé. Ce sont principalement les huiles essentielles (thymol, menthol, eucalyptol, girofle, cannelle), souvent associées à l'alcool, retrouvées dans la plupart des bains de bouche que l'on trouve en parapharmacie (e.g. Listerine®). A ce titre, ce ne sont pas des médicaments. Ils font l'objet de nombreuses allégations commerciales (« haleine fraîche », « protège et renforce l'émail », « prévient la formation de plaque dentaire ») qui ne nécessitent pas de preuve. D'autres allégations sont basées sur des tests in vitro mais doivent rester sujettes à caution (« élimine jusqu'à 99,9% des mauvaises bactéries de la bouche »). Cependant, leur emploi rentre dans le cadre du maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire.

2) Médicaments

Leurs modalités de prescription sont fonction de la pathologie rencontrée. Ils viennent en complément de l'acte de soin prodigué par le chirurgien-dentiste. Leur utilisation doit être limitée dans le temps et selon des règles précises afin d'éviter au maximum d'éventuels effets indésirables. Il est tout à fait possible de relayer leur emploi (traitement d'attaque) par des produits d'hygiène comme traitement d'entretien.

Tableau 3: Adaptation des spectres d'activité antibactérienne des antiseptiques à divers pathologies buccales (d'après Feki et al., 2006).

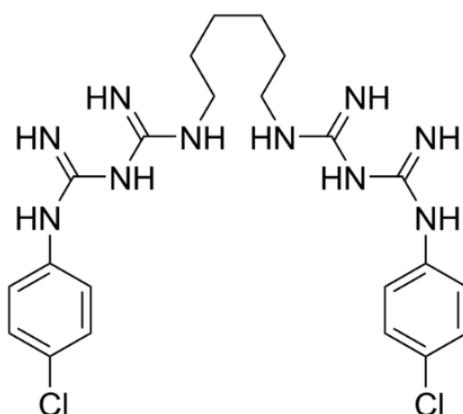
	Chlorhexidine à 0,12 %	Chlorhexidine à 0,20 %	Hexetidine	Ammonium i.v.	Dérivés iodés	Sanguinarine	Listérine®	Triclosan	Formaldéhyde	Dérivés oxygénés	Alcool
Gingivite	++		+	+	+		+	+	+	+	-
Parodontite											
Flore agressive	++	++							+	++	+
Flore perturbée	+	++									
Flore stabilisée	++	+	+		+	+	+				
Halitose	+		+	+	-	-	+	+		+	-
Candidose	+	+	-		++				-		-
Complications + postchirurgicales			+						++		-

++ : spectre adapté ; + : spectre moyennement adapté ; - : spectre inadapté.

1) Chlorhexidine

Il s'agit d'un chlorophenyl-bis-biguanide possédant deux charges cationiques à pH physiologique. Elle agit en se liant aux phospholipides membranaires des cellules chargées négativement. Ce faisant, elle modifie la perméabilité cellulaire et conduit à l'éclatement de la cellule. Cette molécule est la plus utilisée en médecine buccale en raison de sa toxicité sélective vis-à-vis des micro-organismes, de peu d'effets secondaires (hormis une coloration des dents en usage prolongé et de rares cas d'hypersensibilité) et de son spectre large. Enfin, elle s'adsorbe sur les surfaces dentaires et possède un effet rémanent prévenant la formation de novo de plaque dentaire(61).

Figure 37: Structure de la chlorhexidine



1. Solutions pour bain de bouche

La chlorhexidine peut se présenter seule ou en association, notamment avec le chlorobutanol qui agit comme anesthésique local. Il convient de noter son incompatibilité avec les tensioactifs anioniques qui la neutralise.

Sa particularité est de pouvoir être utilisable au long cours à de faibles concentrations (GUM® Gingidex, solution de chlorhexidine digluconate à 0,06% + chlorure de cetylpyridinium à 0.05% ou encore Parodontax® solution de chlorhexidine à 0,06%) comme traitement de maintenance parodontale sans risque de perturbation de la flore commensale. Ce sont des produits de parapharmacie.

La chlorhexidine est aussi utilisée en traitement d'attaque à de plus fortes concentrations (Eludrilperio® à 0.2% de chlorhexidine ou encore Prexidine® ou Paroex® solutions pour bain de bouche à 0,12% de chlorhexidine). Ces produits sont des médicaments.

2. Dispositifs pour administration locale

Il existe des produits, non commercialisés en France, destinés à être injectés ou placés dans la poche parodontale après débridement mécanique et surfaçage radiculaire. Citons le Periochip®, un insert en gélatine contenant 2,5 mg de digluconate de chlorhexidine. Il est biodégradable et libère la chlorhexidine de manière prolongée pendant au moins une semaine.



Figure 38: Application du Periochip® dans la poche parodontale.

2) Hélixétidine

C'est un dérivé synthétique de la pyrimidine (hexahydropyrimidine), elle agit en bloquant la synthèse d'ATP des micro-organismes. Son action est moindre que celle de la chlorhexidine, notamment du fait de l'absence d'effet rémanent. On la retrouve dans un bain de bouche connu (i.e. Hextril®).

3) Autres molécules

Les autres antiseptiques sont de second plan pour une utilisation en parodontologie.

Le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) peut présenter un intérêt en bain de bouche (Dentex[®] solution à 35% d'H₂O₂) ainsi qu'en irrigation sous gingivale. Cependant, il peut causer brûlures des muqueuses et dysgueusie.

La povidone iodée existe en solution pour bain de bouche (i.e Bétadine[®] bain de bouche). En raison de la présence d'iode, ce médicament est susceptible d'entraîner des problèmes thyroïdiens en cas d'usage prolongé. Cependant, l'utilisation au long cours n'est pas souhaitable car elle risque de perturber la flore buccale.

Parmi les ammoniums quaternaires, citons le chlorure de cetylpyridinium (Alodont[®]), où il se trouve en association avec de l'eugenol, du chlorobutanol, de l'huile essentielle de menthe ainsi que de l'alcool.

VII. Voies de recherche

Etant donné la forte prévalence de la pathologie, ses conséquences importantes sur la santé humaine et son impact économique non négligeable, il apparaît nécessaire de chercher des solutions thérapeutiques innovantes. Ainsi, de nombreuses équipes l'étudient et expérimentent de nouveaux dispositifs et/ou de nouvelles substances afin de mieux la traiter.

A. Recherche de nouveaux dispositifs d'administration locale

La principale difficulté dans la prise en charge de la parodontite est la localisation du site à traiter. En effet, la prise d'antibiotiques *per os* est très peu efficace en raison de la faible taille des lésions et de la difficulté pour le principe actif de diffuser jusque dans l'épithélium gingival pour atteindre la poche parodontale. Il en résulte que les prescriptions se font à haute dose, engendrant des effets secondaires importants et une efficacité modérée.

Le développement de formulations destinées à traiter localement la parodontite est une solution de choix, celles-ci devant tout de même servir de traitement adjuvant au surfaçage radiculaire. Les objectifs sont multiples : il s'agit de diminuer l'inflammation, de traiter les restes infectieux après le geste et de prévenir la récurrence infectieuse.

Comme vu précédemment, il existe plusieurs dispositifs à libération locale et prolongée d'antibiotiques. Cependant, il convient de souligner que le risque d'apparition de résistance bactérienne est très élevé avec ce type de solution. En effet, la cavité buccale ainsi que l'espace sous-gingival (et plus particulièrement en situation pathologique) sont des milieux très septiques. Ainsi, on peut aisément supposer que la libération continue d'un antibiotique à une concentration sub-CMI pour une bactérie donnée augmente considérablement le risque de lui faire acquérir un caractère de résistance vis-à-vis de cet antibiotique.

Pour ces raisons, bien que les recherches continuent sur les dispositifs locaux contenant des antibiotiques, de plus en plus de travaux sont réalisés avec d'autres

agents ayant des propriétés soit antiseptiques soit immunomodulatrices pour permettre à la réponse immunitaire de retrouver son efficacité antibactérienne. On trouve ainsi des essais effectués sur les statines (62,63), qui présentent une efficacité en administration locale mais pas systémique (64).

On note également l'utilisation d'autres substances utilisées par voie locale comme l'acide borique (65) ou encore l'alendronate (66,67). Cependant, ces formes sont des gels relativement basiques qui ne présentent que peu des propriétés recherchées pour une administration sous-gingivale.

Au sein de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, le Laboratoire INSERM U1008 : Controlled Drug Delivery Systems and Biomaterials travaille sur un projet ANR (Agence Nationale de la Recherche) nommé IMPERIO (numéro ANR : 14-CE16-0025), coordonné par le Pr. Florence Siepman, dont l'objectif est de développer et caractériser un implant se formant *in-situ* pour le traitement des parodontites (68,69).

Ainsi, pour obtenir une formulation intéressante, on va chercher à retrouver les caractéristiques suivantes :

- Facilité d'injection (faible viscosité du produit)
- Forme s'adaptant à la poche du patient (médecine personnalisée)
- Bonne adhésion à la racine dentaire (temps de résidence fiable)
- Durée de libération prolongée
- Biocompatibilité et biodégradabilité du produit

Afin de répondre à ces exigences de propriétés, une formulation a été développée comprenant donc :

- PLGA : acide D, L, poly-lacto-co-glycolique ; grade RG502H (Masse moléculaire moyenne : 7 à 17 KDa ; ratio acide lactique : acide glycolique 50 : 50), insoluble dans l'eau, soluble dans le NMP.
- NMP : N-MethylPyrrolidone, solvant organique biocompatible, miscible à l'eau.
- HPMC : HydroxyPropyl-MethylCellulose, grade E50 (granulométrie moyenne 50 μ m), hydrophile, améliore l'adhésivité de l'implant.

- ATBC : Acetyl-TriButyl-Citrate, plastifiant.
- Chlorhexidine : antiseptique.
- Ibuprofène : anti-inflammatoire.

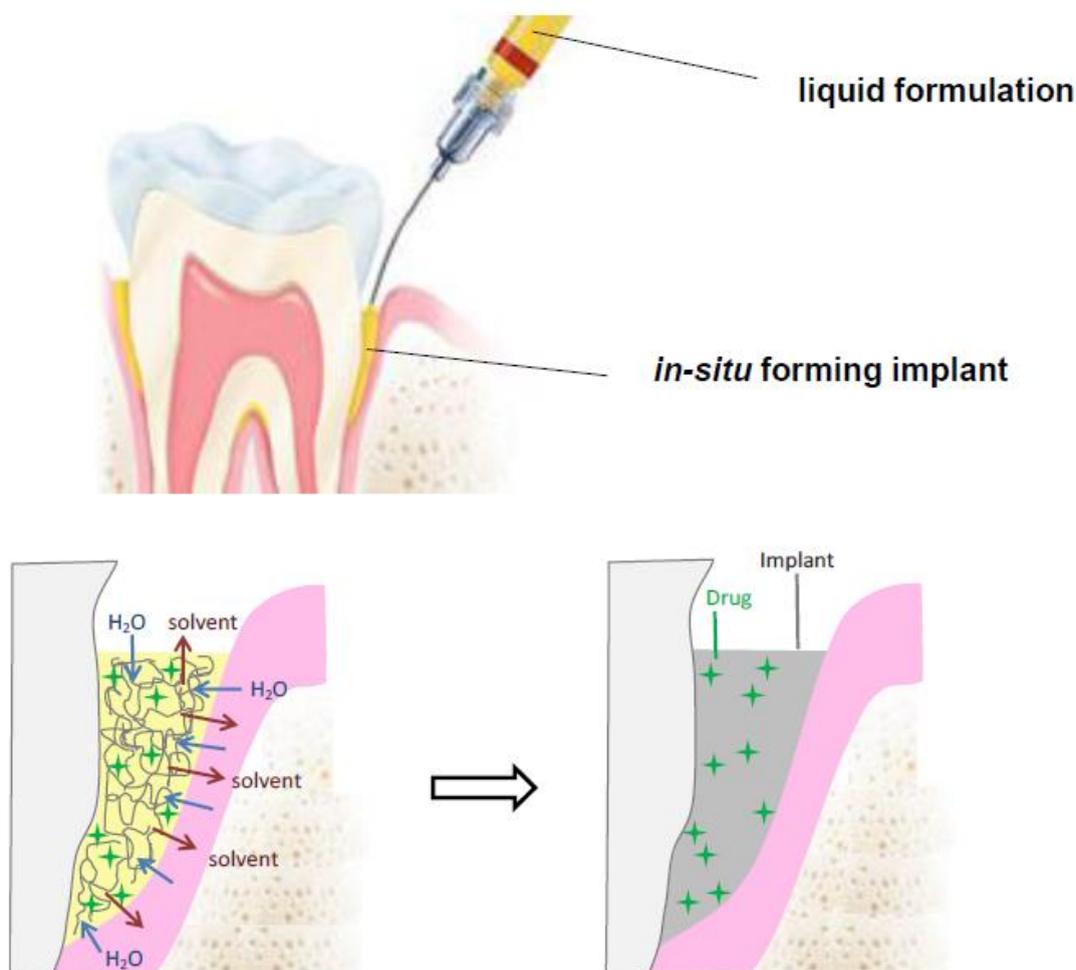


Figure 39: Mécanisme de formation de l'implant se formant *in-situ*. Après injection dans la poche parodontale, le solvant contenu dans la formulation s'échange avec l'eau contenue dans le fluide gingival et la salive. Le polymère matriciel de l'implant, insoluble dans l'eau, va alors précipiter et emprisonner les PA. Il en résultera une libération progressive de ceux-ci par érosion et diffusion sur une durée de plusieurs semaines, permettant une cicatrisation progressive de la gencive.

Le caractère fondamentalement innovant de ce projet repose sur l'association de deux principes actifs au sein de la formulation à libération locale prolongée, qui n'existe dans aucun produit actuellement sur le marché. Il convient d'ajouter à cela l'utilisation alternative aux antibiotiques d'un antiseptique, permettant de lutter contre les résistances bactériennes ainsi que de l'ibuprofène comme immunomodulateur, actif encore jamais utilisé sous cette forme dans cette pathologie.

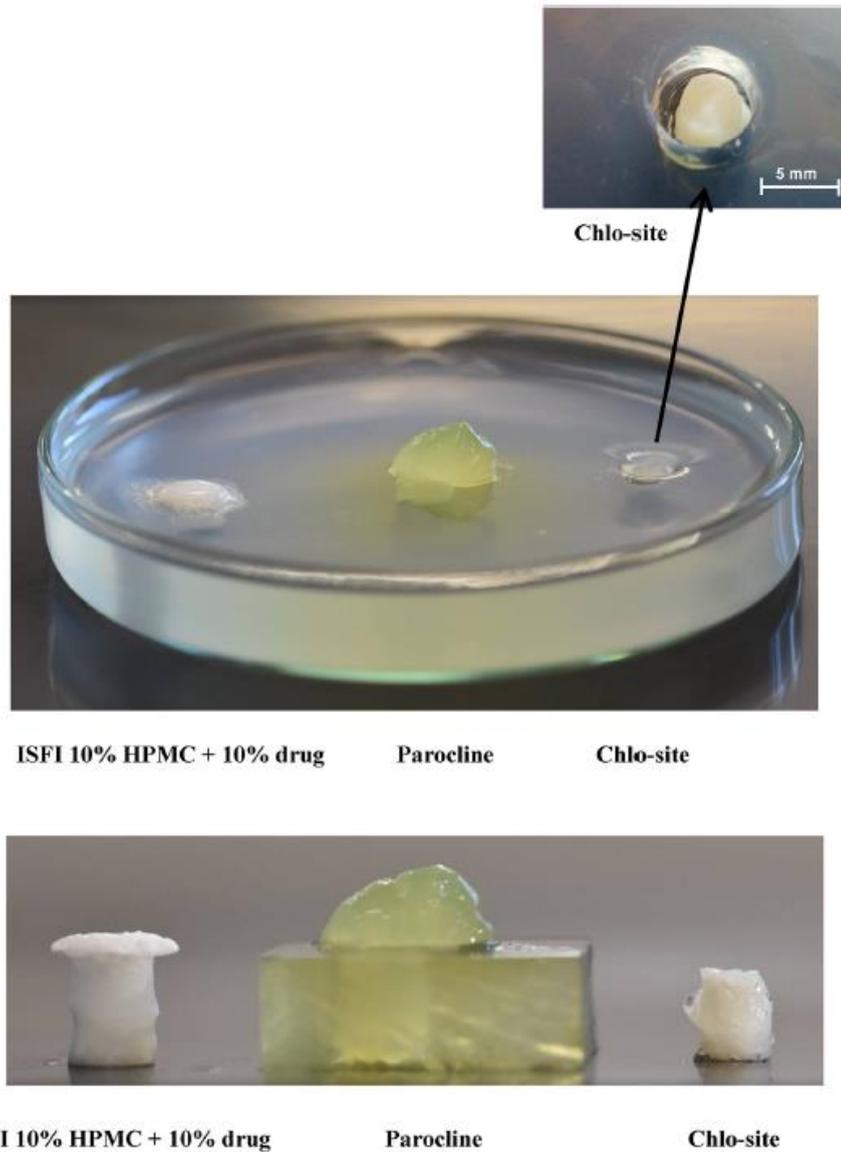


Figure 40: Aspect macroscopique de l'implant se formant in-situ (ISFI) comparé au Parocline et au Chlo-site. Les formulations sont injectées dans un gel d'agarose pendant 24h à 37°C pour observer le gonflement (69).

Un gonflement excessif de l'implant provoquerait son expulsion prématurée de la poche parodontale, d'où la nécessité de créer un système présentant un gonflement limité. Une rétractation excessive pourrait laisser des jours dans la poche.

Une partie de la caractérisation physico-chimique de l'implant est réalisée ici au sein du laboratoire INSERM U1008. Des tests sont menés afin d'évaluer les propriétés mécaniques de l'implant comme la dureté, l'adhésivité, la résistance à la rupture. Ces tests sont menés selon un protocole développé ici au moyen d'un analyseur de texture.

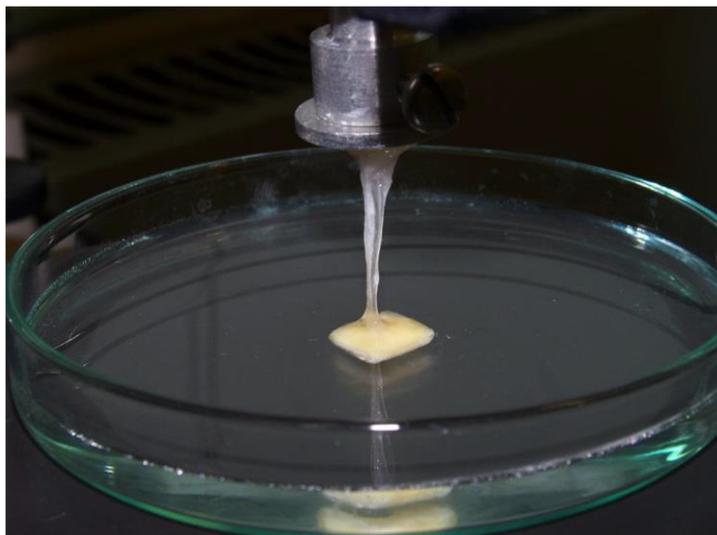


Figure 41: "Sandwich test". L'implant est incubé à 37°C pendant 24h entre deux tranches de dents, puis un test de résistance à la rupture est effectué. L'analyseur de texture enregistre les forces mises en jeu lors de l'élongation et la rupture de l'implant.



Figure 42: Illustration d'une rupture de type cohésive.

Ce type de comportement est un aspect recherché pour l'implant. Cette texture « chewing-gum like » peut permettre à la gencive de cicatriser sainement sans exercer dessus une force trop importante.

Des tests de libération des PA sont effectués au sein du laboratoire. La formulation est injectée au fond d'un tube Eppendorf dans lequel on ajoute de l'eau pour permettre la prise en masse de l'implant. Les tubes sont incubés à 37°C (80 rpm) et toutes les 24h, le milieu de libération est prélevé pour être dosé par CLHP puis renouvelé. Les courbes de libération obtenues sont cumulatives et montrent la quantité relative (en %) d'actif libéré par rapport à la quantité totale contenue dans la formulation.

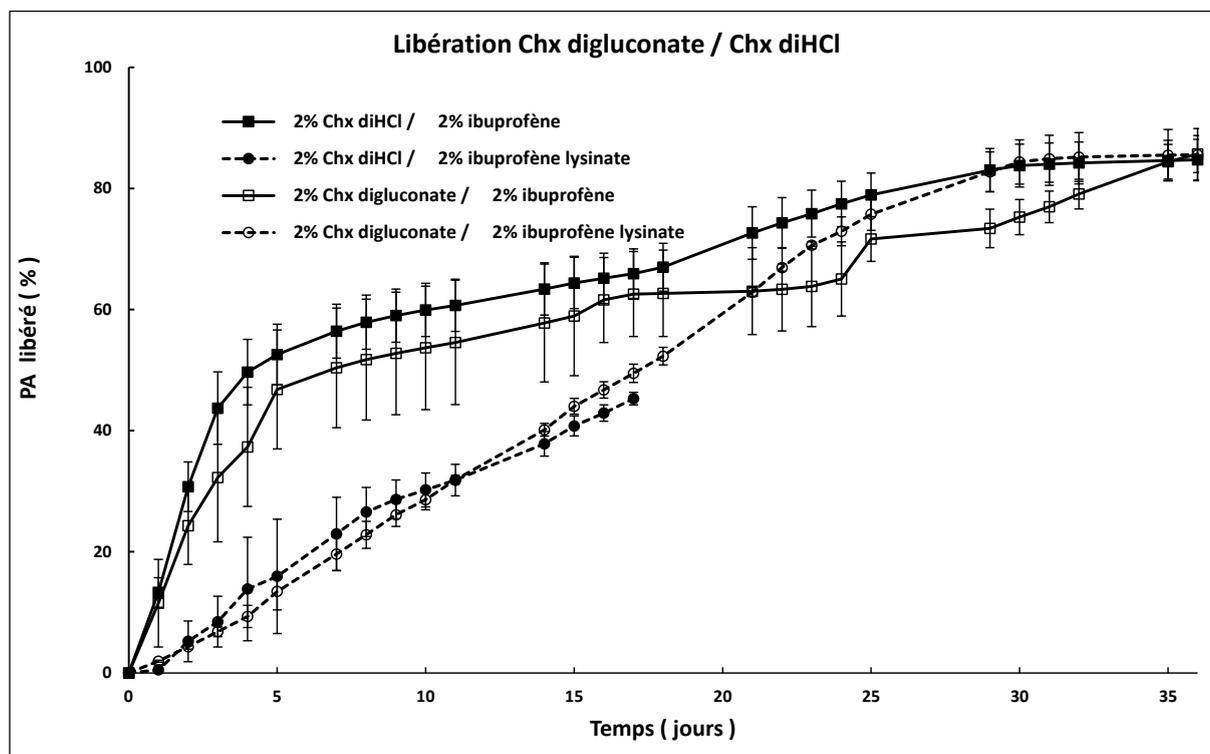


Figure 43: Comparaison de la libération de Chlorhexidine de 4 formulations contenant différents sels des PA. Selon la nature des sels utilisés, la vitesse de libération peut être contrôlée. Ainsi, la Chlorhexidine (di HCl et digluconate) est libérée plus rapidement lorsqu'elle est associée au lysinate d'ibuprofène qu'à l'ibuprofène seul.

De nombreux autres tests sont effectués par les différents partenaires du projet, incluant notamment de l'imagerie, des tests de caractérisation physique, l'évaluation des propriétés antibactériennes, l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires *in-vitro* et même des essais *in-vivo* sur des modèles murins de parodontite à *P. gingivalis*.

B. Recherche de nouveaux agents pharmacologiques.

Afin de trouver des alternatives aux antibiotiques et en raison du faible nombre d'antiseptiques disponibles, plusieurs publications font état d'essais sur des produits dont l'activité pourrait être bénéfique dans le traitement de la parodontite.

On trouve plusieurs produits d'origine naturelle comme les polyphénols. Ainsi la génistéine, isoflavone présente notamment dans le soja, exprime de nombreuses activités pharmacologiques. Elle semblerait réduire la production de cytokines pro-inflammatoires dans des macrophages murins stimulés par du LPS isolé de *Prevotella intermedia* et atténuer la résorption osseuse dans un modèle murin de parodontite par ligature (70).

On relève également que le gallate d'epigallocatechine, flavonoïde majeur du thé vert, présente une activité sur plusieurs mécanismes immunologiques impliqués dans la pathologie. Sur un modèle murin de parodontite via infection réitérée par *P. gingivalis*, les résultats suggèrent que la substance administrée par voie orale pourrait avoir un effet bénéfique sur la réduction de l'inflammation et possiblement la résorption osseuse. Ceci est soutenu par la diminution du taux des plusieurs cytokines pro-inflammatoires gingivales mesurée par qPCR (71).

Notons cette publication sur la taurolidine qui semble être intéressante. C'est un dérivé synthétique de la taurine, naturellement présente dans le corps humain. Son mode d'action est lié à ses produits de dégradation car elle est rapidement hydrolysée en methylol-taurultam et methylol-taurineamide puis finalement en taurine. Les deux premiers produits d'hydrolyse ont une action antibactérienne efficace in vitro sur plusieurs bactéries associées à la pathologie (72).

Il convient de souligner le nombre croissant de recherches effectuées sur la curcumine, pigment principal du curcuma. C'est un pigment polyphénolique dont les actions pharmacologiques sont nombreuses, principalement immunomodulatrices mais également antibactériennes. Son obtention facile et son faible coût en font un produit très étudié. Son usage serait local, comme traitement adjuvant au surfaçage radiculaire (73–78).

C. Photothérapie

La photothérapie peut avoir de nombreuses applications. Les lasers (« light amplification by stimulated emission of radiations ») utilisés en thérapeutique ont des propriétés qui varient en fonction de la longueur d'onde utilisée. De plus, selon la nature physique des tissus visés, l'absorption des ondes émises diffère et le résultat sera différent. Ainsi, on peut inciser, exciser et cautériser des tissus mous comme on peut « décontaminer » des racines dentaires ou encore faire de la chirurgie osseuse en retirant de l'os au moyen de lasers. Le laser représente donc un outil remarquable (79).

Avantages

- Douleur moindre
- Réduction des doses d'anesthésiants (intéressant pour les sujets sensibles)
- Diminution du risque de bactériémie
- Bonne cicatrisation, pas de fibrose réactionnelle
- Possibilité de contrôler les saignements
- Possibilité d'éviter les sutures
- Utilisation de moins d'outils « conventionnels » (scalpels, etc)
- Possibilité d'agir sur les tissus mous et durs
- Peut s'utiliser en plus des outils conventionnels

Inconvénients

- Coût élevé du matériel
- Formation nécessaire et connaissances en physique requises
- Chaque longueur d'onde a des propriétés différentes
- Mesures de sécurité nécessaires (lunettes, etc)

Tableau 4: Avantages et inconvénients de l'usage du laser en parodontologie (79)

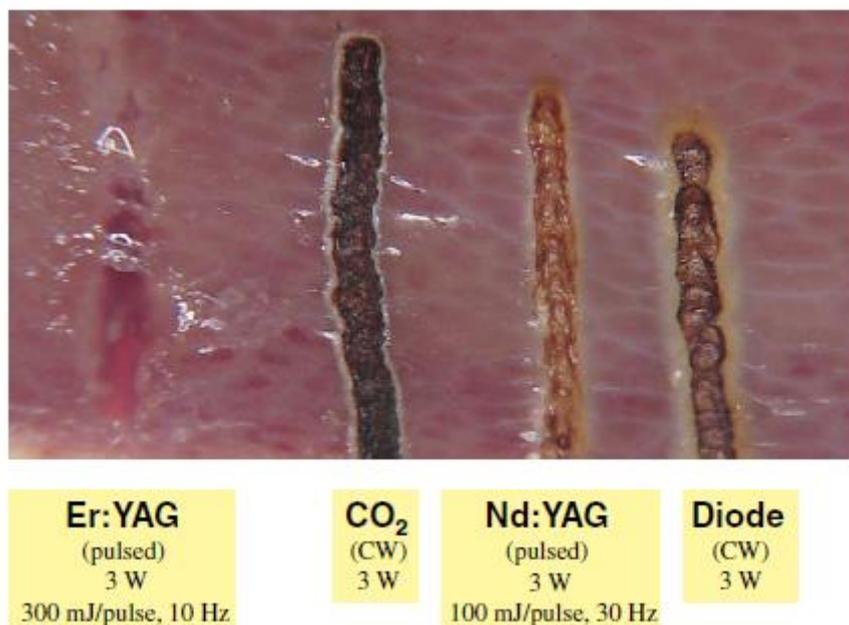


Figure 44: Effets des lasers sur un tissu mou (foie de poulet). Le laser pulsé erbium-doped yttrium-aluminium-garnet (Er :YAG) n'engendre ni coagulation ni carbonisation. Le laser continu (CW : Continuous Wave) au dioxyde de carbone provoque une sévère carbonisation mais une légère coagulation. Le laser pulsé neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet (Nd :YAG) provoque une coagulation ainsi qu'une carbonisation modérée. Le laser continu à diode provoque la meilleure coagulation avec une carbonisation modérée (68).

Il est enfin très intéressant de noter que l'on peut réaliser de la thérapie photodynamique qui consiste à faire réagir un photophore (molécule photosensible qui devient réactive lorsqu'elle est excitée à une longueur d'onde bien spécifique) afin de détruire les bactéries présentes dans la poche parodontale. Il existe de nombreux photophores dont les longueurs d'onde d'excitation varient, on peut donc les utiliser selon l'effet recherché d'autant plus que la longueur d'onde choisie aura un impact différent sur les tissus. Enfin, de récentes recherches montrent l'intérêt de combiner plusieurs photophores afin d'élargir la fenêtre de longueur d'onde d'irradiation possible (80).

D. Régénération tissulaire

La régénération des tissus parodontaux est la seule solution pour parvenir à recréer une matrice osseuse permettant l'attache lorsque la destruction est avancée. En effet, la formation osseuse physiologique (cf. III. B. 3) n'est pas suffisante pour assurer cette fonction. Ainsi, plusieurs facteurs de croissance sont étudiés pour en faire des adjuvants aux substituts osseux afin de permettre une meilleure ostéogenèse lors du comblement. Les recherches portent sur le TGF- β , le PDGF, le BMP (Bone Morphogenetic Protein), le PRP (Platelet Rich Plasma) et le PPP (Platelet Poor Plasma) et certains font l'objet d'essais in-vivo chez l'animal (81).

Le seul produit sur le marché à l'heure actuelle contenant un facteur de croissance (le TGF- β) est le GEM 21S® Growth Factor Enhanced Matrix produit par la société Luitpold pharmaceuticals, Inc.

La principale préoccupation liée à leur emploi est directement liée à leur activité : s'ils sont capables d'induire la formation *de novo* de tissus osseux et/ou conjonctifs et/ou épithéliaux, la crainte est de voir survenir des néoplasies secondaires à leur utilisation. En effet, une néoplasie anarchique qui devient hyperplasique n'est autre qu'un processus oncogène.

Conclusion

Les maladies parodontales sont nombreuses et parmi elles, les parodontites représentent le plus de cas. De prévalence élevée à travers le monde, cette maladie est un véritable problème de santé publique conduisant à l'édentement et ouvrant la voie à d'autres pathologies systémiques.

Bien qu'étudiée et connue depuis longtemps, cette maladie ne cesse d'être caractérisée sous un jour nouveau avec les progrès de la science. Ainsi, on découvre l'importance de l'aspect immunitaire en plus de celui microbiologique et surtout des intrications entre les deux. A cela s'ajoute l'aspect clinique : il en résulte un débat qui dure depuis 1999 et qui fait encore l'objet de publications quant à la manière de classer les différents types de parodontites.

De ces difficultés rencontrées à définir l'étiopathogénèse des parodontites, il en résulte une prise en charge thérapeutique qui est loin d'être optimale. Ainsi, le traitement de référence, mécanique, consiste en un détartrage et surfaçage radiculaire auquel le praticien pourra selon les cas associer des antibiotiques par voie orale.

Par conséquent, il existe un réel fossé entre les recommandations et la pratique clinique. Si l'arbre décisionnel de l'ANAES ne recommande l'utilisation d'antibiotiques que dans les cas de parodontites agressives de même que les recommandations de l'ANSM, force est de constater selon un rapport de 2005 de la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) que plus de 30% des prescriptions à visée curative étaient injustifiées au regard du référentiel de l'ANSM.

L'amélioration de la prise en charge des patients n'est donc pas une vue de l'esprit, il existe une réelle nécessité d'optimiser les traitements médicamenteux à associer aux gestes de soins dentaires déjà pratiqués par les professionnels. C'est pourquoi de nombreuses équipes de par le monde travaillent à développer des nouveaux dispositifs permettant une administration locale des principes actifs ainsi qu'à la recherche de nouveaux agents alternatifs aux antibiotiques pour limiter le risque d'apparition de résistances bactériennes.

Références

1. López R, Baelum V. Periodontal disease classifications revisited. *Eur J Oral Sci.* déc 2015;123(6):385-9.
2. Evaluation de la prescription d'antibiotiques par les chirurgiens-dentistes omnipraticiens [Internet]. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés; [cité 9 sept 2017]. Disponible sur: http://aspbd.free.fr/IMG/pdf/Prescription_Antibio_CD_2005.pdf
3. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *BDJ.* 24 oct 2014;217(8):433-7.
4. Carramolino-Cuellar E, Tomas I, Jimenez-Soriano Y. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2014;e289-94.
5. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol.* janv 2017;9(1):1332710.
6. The Mouth, Pharynx, and Esophagus - Anatomy & Physiology - OpenStax CNX [Internet]. [cité 8 déc 2015]. Disponible sur: <https://cnx.org/contents/14fb4ad7-39a1-4eee-ab6e-3ef2482e3e22@6.13:157/The-Mouth-Pharynx-and-Esophagu>
7. Parodontopathies_rapport.doc - Parodontopathies_rap.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_rap.pdf
8. I. Calas-Bennasar, O. Jame, V. Orti, P. Gibert. Classification des maladies parodontales. *EMC - Medecine Buccale.* 2013;8(5).
9. I. Calas-Bennasar, P. Bousquet, O. Jame, V. Orti, P. Gibert. Examen clinique des parodontites.
10. L. Pierrard, J. Braux, F. Chatté, M.-L. Jourdain, M. Svoboda. Etiopathogénie des maladies parodontales. ELSEVIER; 2014.

11. Parodontopathies: diagnostic et traitements, ANAES, Service des recommandations et références professionnelles. 2002.
12. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* nov 1967;38(6):610-6.
13. Lindhe J, Lang NP, Karring T, Berglundh T, éditeurs. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 5. ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008.
14. Kumar A, Surendra Masamatti S, Viridi M. Periodontal diseases in children and adolescents: A clinician's perspective part 2. Vol. 39. 2012. 639 p.
15. Corbet EF, Zee K-Y, Lo E. Periodontal diseases in Asia and Oceania. *Periodontol 2000.* 2002;29(1):122–152.
16. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000.* 2002;29(1):104–121.
17. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2002;29(1):177–206.
18. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 30 août 2012;91(10):914-20.
19. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* mai 2015;86(5):611-22.
20. Newton JT, Asimakopoulou K. Managing oral hygiene as a risk factor for periodontal disease: a systematic review of psychological approaches to behaviour change for improved plaque control in periodontal management. *J Clin Periodontol.* avr 2015;42:S36-46.
21. Nociti FH, Casati MZ, Duarte PM. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015;67(1):187–210.

22. Türkoğlu O, Eren G, Emingil G, Azarsız E, Kutukçuler N, Atilla G. Does smoking affect gingival crevicular fluid LL-37 levels following non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis? *Arch Oral Biol.* janv 2016;61:98-105.
23. Ankita Jindal, Anuj Singh Parihar, Meenakshi Sood, Pinojj Singh, Nandini Singh. Relationship between Severity of Periodontal Disease and Control of Diabetes (Glycated Hemoglobin) in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of International Oral Health*; 2015.
24. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho G da R, others. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc.* 2010;76:a35.
25. Stanko P, Izakovicova Holla L. Bi directional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. a review. *Biomed Pap [Internet].* 27 janv 2014 [cité 8 janv 2016]; Disponible sur: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2014.005.html>
26. Ramseier CA, Rasperini G, Batia S, Giannobile WV. Advanced reconstructive technologies for periodontal tissue repair: Periodontal tissue-engineering technologies. *Periodontol 2000.* juin 2012;59(1):185-202.
27. X. Struillou, E. Maujean, J.-P. Chairay. Radiodiagnostic des maladies parodontales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Odontologie, 23-442-C-10, 2006, Médecine buccale, 28-240-H-10, 2008;
28. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J Bacteriol.* 15 juin 2001;183(12):3770-83.
29. Dufour T, Svoboda J-M. Pathogénie bactérienne des parodontolyses. EMC - Odontol. mars 2005;1(1):46-57.
30. Zaura E, Nicu EA, Krom BP, Keijser BJJ. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Front Cell Infect Microbiol [Internet].* 26 juin 2014 [cité 8 janv 2016];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2014.00085/abstract>

31. 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;2014:1-8.
32. Bodet C, Chandad F, Grenier D. potentiel pathogénique de *porphyromonas gingivalis* et *treponema denticola*. Elsevier Masson; 2006.
33. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134–144.
34. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27(10):722–732.
35. Haffajee AD, Socransky SS, Patel MR, Song X. Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;23(3):196–205.
36. Demuyser L, Jabra-Rizk MA, Van Dijck P. Microbial cell surface proteins and secreted metabolites involved in multispecies biofilms. *Pathog Dis.* avr 2014;70(3):219-30.
37. Kolenbrander PE. Multispecies communities: interspecies interactions influence growth on saliva as sole nutritional source. *Int J Oral Sci.* avr 2011;3(2):49-54.
38. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Eglund PG, Foster JS, Palmer RJ. Communication among Oral Bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1 sept 2002;66(3):486-505.
39. Periasamy S, Kolenbrander PE. Central Role of the Early Colonizer *Veillonella* sp. in Establishing Multispecies Biofilm Communities with Initial, Middle, and Late Colonizers of Enamel. *J Bacteriol.* 15 juin 2010;192(12):2965-72.
40. Periasamy S, Chalmers NI, Du-Thumm L, Kolenbrander PE. *Fusobacterium nucleatum* ATCC 10953 Requires *Actinomyces naeslundii* ATCC 43146 for Growth on Saliva in a Three-Species Community That Includes *Streptococcus oralis* 34. *Appl Environ Microbiol.* 15 mai 2009;75(10):3250-7.
41. Periasamy S, Kolenbrander PE. Mutualistic Biofilm Communities Develop with *Porphyromonas gingivalis* and Initial, Early, and Late Colonizers of Enamel. *J Bacteriol.* 15 nov 2009;191(22):6804-11.

42. Park JH, Lee J-K, Um H-S, Chang B-S, Lee S-Y. A periodontitis-associated multispecies model of an oral biofilm. *J Periodontal Implant Sci.* 2014;44(2):79.
43. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis.pdf. *Nature reviews microbiology*; 2012.
44. Wilson M, éditeur. *Bacterial adhesion to host tissues: mechanisms and consequences.* Cambridge: Cambridge University Press; 2002. 328 p. (Advances in molecular and cellular microbiology).
45. Connolly E, Millhouse E, Doyle R, Culshaw S, Ramage G, Moran GP. The *Porphyromonas gingivalis* haemagglutinins HagB and HagC are major mediators of adhesion and biofilm formation. *Mol Oral Microbiol.* déc 2015;n/a-n/a.
46. Bélanger M, Rodrigues PH, Dunn WA, Progulsk-Fox A. Autophagy: a highway for *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells. *Autophagy.* 2006;2(3):165–170.
47. Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontol 2000.* 2000;24(1):153–192.
48. O'Brien-Simpson NM, Paolini RA, Hoffmann B, Slakeski N, Dashper SG, Reynolds EC. Role of RgpA, RgpB, and Kgp Proteinases in Virulence of *Porphyromonas gingivalis* W50 in a Murine Lesion Model. *Infect Immun.* 1 déc 2001;69(12):7527-34.
49. Takahisa I. The role of gingipains in the pathogenesis of periodontitis. *J Periodontol,* 74:111-118; 2003.
50. Thivichon-Prince B, Keller J. *Immunité du parodonte.* EMC; 2012.
51. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res.* 2008;87(9):817–828.
52. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 23 déc 2014;15(1):30-44.
53. Maekawa T, Krauss JL, Abe T, Jotwani R, Triantafilou M, Triantafilou K, et al. *Porphyromonas gingivalis* Manipulates Complement and TLR Signaling to

Uncouple Bacterial Clearance from Inflammation and Promote Dysbiosis. *Cell Host Microbe*. juin 2014;15(6):768-78.

54. Vernon LT, Da Silva APB, Seacat JD. In Defense of Flossing: Part II-Can We Agree It's Premature to Claim Flossing Is Ineffective to Help Prevent Periodontal Diseases? [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532338217301847>
55. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. *J Clin Periodontol*. 2004;31(3):152–159.
56. Rajpal J, Arora A, Gupta J, Prasad R. The diverse roles of soft-tissue grafts in creating perioesthetics. *Int J Oral Health Sci*. 2013;3(1):42.
57. Colat-Parros J, Jordana F. Les substituts osseux. Société Francoph Biomatériaux Dent [Internet]. 2009 [cité 30 août 2017]; Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap223/site/html/cours.pdf>
58. AFSSAPS, Recommandations de bonne pratique, prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire, juillet 2011.
59. 50781 Arestin Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review - 50781_Arestin_biopharmr.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2016]. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/50781_Arestin_biopharmr.pdf
60. Muster D. Antiseptiques en chirurgie dentaire et stomatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Stomatologie/Odontologie, 22-012-A-10, 2008, Médecine buccale, 28-190-P-10, 2008.
61. Gf C. Chlorhexidine Hypersensitivity: A Critical and Updated Review. *J Allergy Ther* [Internet]. 2013 [cité 27 mai 2016];04(04). Disponible sur: <http://www.omicsonline.org/2155-6121/2155-6121-4-141.digital/2155-6121-4-141.html>
62. Gunjiganur Vemanaradhya G, Emani S, Mehta DS, Bhandari S. Effect of 1.2% of simvastatin gel as a local drug delivery system on Gingival Crevicular Fluid interleukin-6 & interleukin-8 levels in non surgical treatment of chronic periodontitis patients. *Arch Oral Biol*. oct 2017;82:55-61.

63. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. 1.2% Rosuvastatin Versus 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 15 févr 2016;87(7):756-62.
64. Bertl K, Parllaku A, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy—A systematic review and meta-analysis. *J Dent [Internet].* août 2017 [cité 10 sept 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300571217302075>
65. Singhal S, Pradeep AR, Kanoriya D, Garg S, Garg V. Boric acid gel as local drug delivery in the treatment of class II furcation defects in chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 20 juin 2017;e12279.
66. Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Naik SB. 1% Alendronate Gel as Local Drug Delivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* mars 2013;84(3):307-15.
67. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. *J Appl Oral Sci.* juin 2017;25(3):243-9.
68. Projet Imperio [Internet]. Disponible sur: http://www.agence-nationale-recherche.fr/projet-anr/?tx_lwmsuivibilan_pi2%5BCODE%5D=ANR-14-CE16-0025
69. Agossa K, Lizambard M, Rongthong T, Delcourt-Debruyne E, Siepmann J, Siepmann F. Physical key properties of antibiotic-free, PLGA/HPMC-based in-situ forming implants for local periodontitis treatment. *Int J Pharm.* avr 2017;521(1-2):282-93.
70. Choi E-Y, Bae SH, Ha MH, Choe S-H, Hyeon J-Y, Choi J-I, et al. Genistein suppresses *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced inflammatory response in macrophages and attenuates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis. *Arch Oral Biol.* févr 2016;62:70-9.

71. Cai Y, Chen Z, Liu H, Xuan Y, Wang X, Luan Q. Green tea epigallocatechin-3-gallate alleviates Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis in mice. *Int Immunopharmacol.* déc 2015;29(2):839-45.
72. Eick S, Gloor N, Püls C, Zumbunn J, Sculean A. In vitro activity of taurolidine gel on bacteria associated with periodontitis. *Clin Oral Investig* [Internet]. 9 août 2015 [cité 8 janv 2016]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00784-015-1549-6>
73. Bhatia M. Novel Therapeutic Approach for the Treatment of Periodontitis by Curcumin. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 [cité 6 sept 2017]; Disponible sur: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=12&page=ZC65&issn=0973-709x&id=5343
74. Corrêa MG, Pires PR, Ribeiro FV, Pimentel SZ, Casarin RCV, Cirano FR, et al. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* avr 2017;52(2):201-9.
75. Elburki MS, Rossa C, Guimaraes MR, Goodenough M, Lee H-M, Curylofo FA, et al. A Novel Chemically Modified Curcumin Reduces Severity of Experimental Periodontal Disease in Rats: Initial Observations. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1-10.
76. Gottumukkala SVS, Sudarshan S, Mantena S. Comparative evaluation of the efficacy of two controlled release devices: Chlorhexidine chips and indigenous curcumin based collagen as local drug delivery systems. *Contemp Clin Dent.* 2014;5(2):175.
77. Hugar S, Patil S, Metgud R, Nanjwade B, Hugar S. Influence of application of chlorhexidine gel and curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing: A interventional study. *J Nat Sci Biol Med.* 2016;7(2):149.
78. Sreedhar A, Sarkar I, Rajan P, Pai J, Malagi S, Kamath V, et al. Comparative evaluation of the efficacy of curcumin gel with and without photo activation as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A split mouth clinical and microbiological study. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(3):102.
79. Romanos G. Current concepts in the use of lasers in periodontal and implant dentistry. *J Indian Soc Periodontol.*; 2015.

80. Passanezi E, Damante CA, Rezende MLR, Greggi SLA. Lasers in periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):268–291.
81. Smith PC, Martínez C, Cáceres M, Martínez J. Research on growth factors in periodontology. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):234–250.

Annexes

I. Annexe 1 : Classification des maladies parodontales

Parodontopathies : diagnostic et traitements

Tableau. Classification des maladies parodontales*.

<p>I MALADIE GINGIVALE A-maladie gingivale induite par la plaque 1 gingivite associée avec la plaque uniquement a) sans facteurs locaux b) avec facteurs locaux (voir VIII A) 2 maladie gingivale associée à des facteurs systémiques a) Associée à des modifications endocriniennes 1) gingivite de la puberté 2) gingivite associée aux cycles menstruels 3) gingivite au cours de la grossesse gingivite, granulome pyogénique 4) gingivites et diabète sucré b) Associée à un trouble de la crase sanguine : leucémie, autres troubles 3 maladie gingivale et médicaments 1) hypertrophie gingivale induite par les médicaments 2) gingivite aggravée par les médicaments : contraceptifs oraux et gingivite, autres médicaments 4 gingivites et malnutritions a) gingivite et carence en acide ascorbique b) autres B-lésion gingivale non induite par la plaque 1 pathologie gingivale liée à une bactérie spécifique Neisseria gonorrhoea, Treponema pallidum, Streptocoques 2 maladie gingivale d'origine virale a) infections à herpes virus gingivostomatite lors de la primo-infection à herpes virus, herpes buccal récidivant, varicelle -zona b) autres 3 maladie gingivale d'origine fongique a) infection à candida : candidose gingivale généralisée b) érythème gingival linéaire c) histoplasmosis d) autres 4 lésions gingivales d'origine génétique a) gingivite au cours des fibromatoses b) autres 5 gingivites au cours de manifestations générales a) atteintes cutanéomuqueuses 1) lichen plan 2) pemphigoïde 3) pemphigus vulgaire 4) érythème polymorphe 5) lupus érythémateux 6) induites par des médicaments 7) autres b) réactions allergiques 1) aux matériaux d'obturations dentaires : mercure nickel acrylique et autres 2) réactions allergiques attribuées à : pâtes dentifrices, bain de bouche, additif contenu dans les chewing-gums, additifs présents dans les aliments 3) autres 6 lésions traumatiques (factices, iatrogènes, accidentelles) chimique, physique, thermique 7 réactions auto-immunes 8 non spécifiques</p>	<p>II PARODONTITES CHRONIQUES A localisées, B généralisées III PARODONTITES AGRESSIVES A localisées, B généralisées IV PARODONTITES MANIFESTATIONS D'UNE MALADIE GÉNÉRALE A-associées à une hémopathie neutropénie acquise, leucémie, autres B-associées à une anomalie génétique 1) neutropénie familiale cyclique 2) syndrome de Down 3) syndrome de déficience d'adhésion des leucocytes 4) syndrome de Papillon-Lefèvre 5) syndrome de Chediak-Higashi 6) hystiocytose 7) maladie du stockage du glycogène 8) agranulocytose de l'enfant 9) syndrome de Cohen 10) syndrome de Ehlers-Danlos (types IV et VIII) 11) hypophosphatasie 12) autres C-non spécifiées V PARODONTOPATHIES ULCERO-NECROTIQUES gingivites ulcéro-nécrotiques, parodontites ulcéro-nécrotiques VI ABCES PARODONTAL abcès gingival, abcès parodontal, abcès péri-coronaire VII PARODONTITE ASSOCIÉE A UNE PATHOLOGIE ENDODONTIQUE lésions combinées endo-parodontales VIII ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES ACQUISES OU CONGÉNITALES EN RAPPORT AVEC LES MALADIES PARODONTALES A-facteurs locaux liés à la dent prédisposant aux gingivites ou aux parodontites induites par la plaque facteur lié à l'anatomie de la dent, obturation et restauration dentaire, fractures des racines, résorptions cervicales et fissures du cément B-malformation muco-gingivale au voisinage des dents 1) récessions gingivales au niveau des surfaces linguales ou vestibulaires, interproximales 2) défaut de kératinisation de la gencive 3) réduction de la profondeur du vestibule 4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire 5) excès de gencive : pseudo-poche, gencive marginale inconsistante, excès de gencive visible, hypertrophie gingivale 6) anomalie de la coloration C-malformation mucogingivale et édentation 1) déficit horizontal ou vertical de la crête alvéolaire 2) déficit de kératinisation de la gencive 3) hypertrophie gingivale 4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire 5) réduction de la profondeur du vestibule 6) anomalie de la coloration D-traumatisme occlusal : occlusal primaire, secondaire</p>
--	---

* adapté de Armitage GC. Development of the classification system for periodontal and conditions. Ann Periodontol 1999;4:1-6.

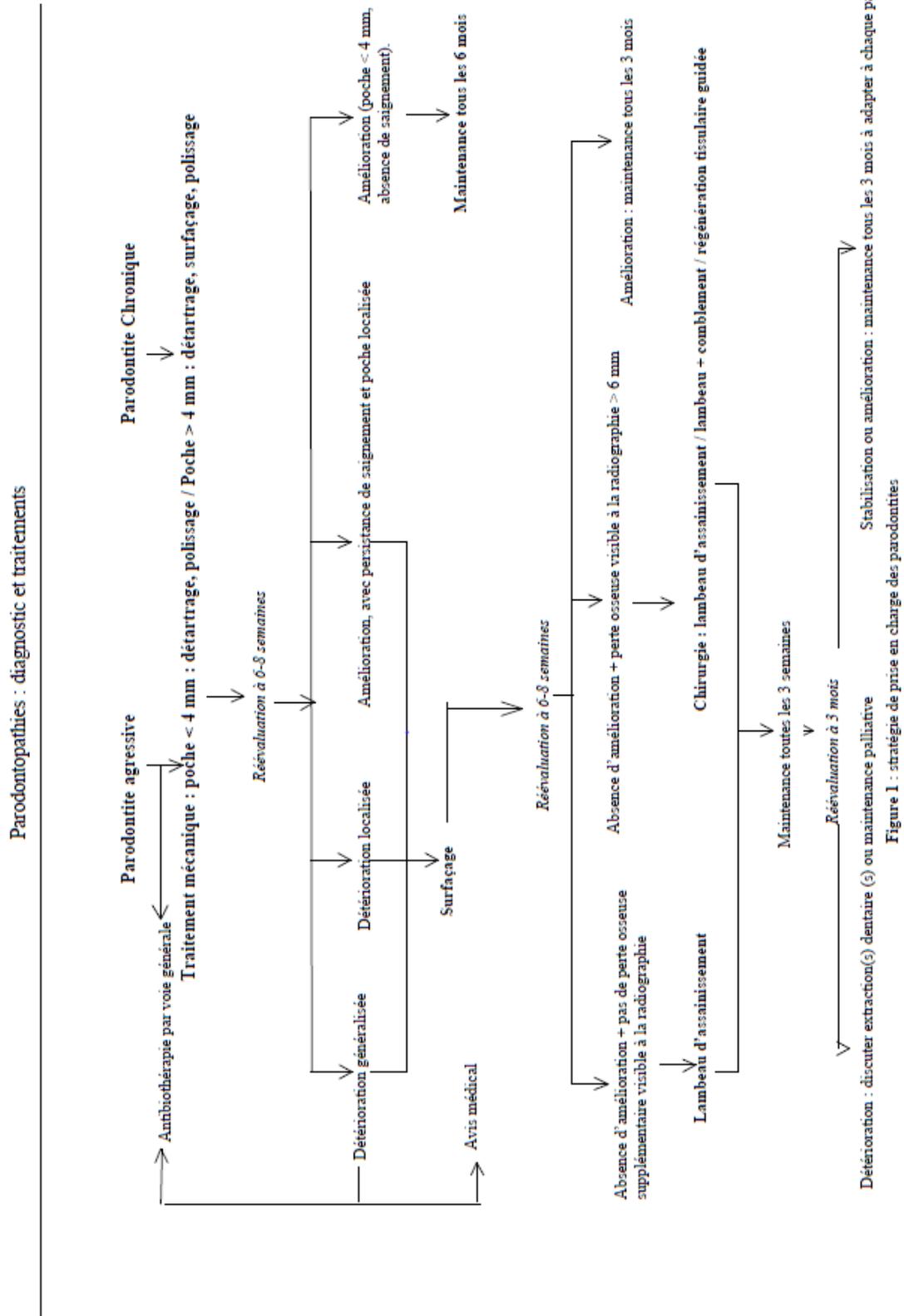
II. Annexe 2 : Arsenal enzymatique de *P. gingivalis* (47)

Organism and proteinase	Description
<i>P. gingivalis</i> Gingipains R	Arg-Xaa specific cysteine endopeptidases, products of two related genes, <i>rgpA</i> and <i>rgpB</i> , which occur in several forms due to post-translational modification of the initial polyprotein.
Gingipain K	Lys-Xaa specific cysteine endopeptidase related to gingipains R.
Periodontain	Cysteine endopeptidase which is homologous to streptopain and is purified as a heterodimer of a 54 kDa heavy (catalytic chain) and a 21-kDa light chain. The gene encoding the enzyme was identified in the <i>P. gingivalis</i> genomic clone gnl/TIGR/ <i>P. gingivalis</i> -126 in the Unfinished Microbial Genomes database, TIGER (247).
PrtT proteinase	Periodontain homologue known only from gene structure (Acc. no. S75942) and not yet characterized at the protein level (210).
Tpr proteinase	Endopeptidase, a product of the <i>tpr</i> gene (Acc. no. M84471, AF020499), which is homologous to members of the papain or calpain families of cysteine proteinases. Its expression is upregulated in <i>P. gingivalis</i> cultures starved with regard to the availability of peptides (35, 208).
Collagenase	The product of the <i>prtC</i> gene (Acc. no. M60404, AB006973) that cleaves Pz-Pro-Leu-Gly-Pro peptide and soluble type I collagen with an activity enhanced by calcium and inhibited by <i>p</i> -hydroxymercuribenzoate and ethylenediaminetetraacetic acid (164, 343).
Prolyl tripeptidyl-peptidase (PtpA)	The 82-kDa serine exopeptidase homologous to members of the prolyl oligopeptidase family S9 of serine proteases. It cleaves peptide bonds after proline residues in substrates with the consensus sequence: H ₂ N-Xaa-Xaa-Pro-Yaa-(Xaa) _n , where Xaa represents any amino acid residue, whereas Yaa could be any residue except proline. The gene encoding the enzyme was identified in the <i>P. gingivalis</i> genomic clone gnl/TIGR/ <i>P. gingivalis</i> -126 in the Unfinished Microbial Genomes database, TIGER (15).
Dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV)	Serine exopeptidase known as glycyprolyl peptidase, a product of the <i>dppIV</i> gene (Acc. no. AF026511), which is homologous to dipeptidyl-peptidases IV from other eukaryotic and prokaryotic species. The enzyme preferably cleaves H ₂ N-Xaa-Pro-dipeptides from peptides and proteins. The <i>P. gingivalis</i> genome contains three additional genes homologous to DPP IV. The genes encoding the enzymes were identified in the <i>P. gingivalis</i> genomic clone gnl/TIGR/ <i>P. gingivalis</i> -126 in the Unfinished Microbial Genomes database, TIGER (15).
Dipeptidyl-peptidase VI	Putative cysteine exopeptidase known only from its gene structure (Acc. no. X95938), encoding a protein homologous with proteases involved in peptidoglycan turnover in other bacterial species. It is a member of the C40 family of cysteine peptidases.
Amino-peptidase P	An enzyme that specifically hydrolyzes <i>N</i> -terminal Xaa-Pro-bonds, releasing the <i>N</i> -terminal residue from peptides which have a proline residue in the penultimate position. The <i>P. gingivalis</i> aminopeptidase shares significant sequence homology to eukaryotic and prokaryotic Xaa-Pro aminopeptidases which belong to family M24 of metallopeptidases. The gene encoding the enzyme was identified in the <i>P. gingivalis</i> genomic clone gnl/TIGR/ <i>P. gingivalis</i> -126 in the Unfinished Microbial Genomes database, TIGER (15).
Oligo-peptidase O	A putative enzyme known only from its gene structure (Acc. no. AB010440) which encodes a protein homologous to an oligoendopeptidase from <i>Lactococcus lactis</i> , a member of the M13 family of metallopeptidases.
“True” collagenase	A proteinase that attacks the helical domain of native collagen type I, II, and III, cleaving all three α -chains near the <i>C</i> -terminus (31). The enzyme activity is dependent on reducing agents and metal ions but it has not been purified nor its gene structure determined.
Gelatinase (collagenase, Pz-peptidase)	A proteinase degrading type IV collagen, gelatin, low-molecular-mass-kininogen and transferrin but not lysozyme, albumin, fibrinogen or azocasein. Among tested synthetic substrates, it hydrolyzes Pz-peptide but has no activity against chromogenic substrates specific for either dipeptidyl peptidase or trypsin. The enzyme was purified and characterized as a cysteine proteinase (193, 332) but its gene structure is unknown.

III. Annexe 3 : Arsenal enzymatique de parodontopathogènes majeurs (47).

Organism and proteinase	Description
<i>T. denticola</i> Trepolisin	A serine endopeptidase, also referred to as chymotrypsin-like protease or dentilisin, a member of the subtilisin family of proteinases (S8) encoded by the <i>prtP</i> gene (Acc no. D83264) (149). It is a surface located proteinase capable of cleaving several structural and functional host proteins (80, 124, 358).
Proline aminopeptidase (proline iminopeptidase, PIPase)	Outer membrane associated serine exopeptidase efficiently cleaving only dipeptides with the general formula NH ₂ -Pro-Xaa-COOH, where Xaa is preferably Arg or Lys. Tripeptides are poor substrates while larger molecules are not cleaved at all by the purified enzyme (217). The PIPase gene structure is unknown.
Prolyl oligopeptidase (POPase)	Cell surface located serine peptidase with specificity to cleave Pro-Xaa peptide bonds in oligopeptides, including several bioactive host peptides containing internal proline residue(s) (214). Although the gene structure of POPase is unknown, the partial amino acid sequence and specificity indicate that this enzyme belongs to the S9 family of serine proteinases.
Endopeptidase	An enzyme with the characteristics of a metalloproteinase that can cleave furylacryloyl-Leu-Gly-Pro-Ala (a synthetic substrate of collagenases) and bradykinin or bradykinin-related peptides but no other synthetic collagenase substrates or protein. The natural substrates of this peptidase are likely small, soluble collagen fragments (213). The gene structure is unknown.
Arginine-specific oligopeptidase	Cell surface-associated serine peptidase formerly referred to as "trypsin-like" enzyme or BANA-peptidase. The enzyme does not degrade proteins, but hydrolyze synthetic substrates for trypsin and cleave Arg-Xaa or Lys-Xaa peptide bonds in small peptides (215, 256). The gene structure is unknown.
Chymotrypsin-like protease	A product of the <i>prtB</i> gene (Acc. no. L25603), comprising 273 amino acids with a primary structure unrelated to any other known proteinase. The <i>E. coli</i> expressed enzyme degrades albumin and casein and its inhibition by diisopropylfluorophosphate indicates that it is a serine-type proteinase. In addition to its proteolytic activity the recombinant protein shows hemolytic activity (11). The equivalent of the <i>prtB</i> gene product purified from <i>T. denticola</i> has not been characterized.
Chymotrypsin-like protease	A putative product of a <i>prtA</i> gene which was neither sequenced nor its expression product sufficiently characterized to claim any relation to other proteinases produced by <i>T. denticola</i> (292).
<i>B. forsythus</i> Trypsin-like protease	Endopeptidase with characteristic of a serine proteinase and trypsin-like activity (119). The gene structure is unknown.
prtH protease	A product of the <i>prtH</i> gene (Acc. no. AB001892) of 47.8 kDa with no homology to the structure of any other known proteinase. The recombinant enzyme expressed in <i>E. coli</i> cleaves <i>N</i> -benzoyl-Val-Gly-Arg- <i>p</i> -nitroanilide, but not BAPNA, and its activity is inhibited by both metal chelators (ethylenediaminetetraacetic acid) and sulfhydryl group reactive reagents (303).
<i>A. actinomycetemcomitans</i> Trypsin-like protease	Poorly characterized, apparently serine type proteinase, which cleaves collagen type I and fibronectin (362). The gene structure is unknown.

IV. Annexe 4 : Arbre décisionnel pour le traitement des parodontites (ANAES, mai 2002).



V. Annexe 5 : recommandations de prescription antibiotique prophylactique (AFSAPPS, juillet 2011).

Tableau 2 : Recommandations de prescription d'une antibiothérapie prophylactique en parodontologie

Actes bucco-dentaires invasifs	Patient		à haut risque d'endocardite infectieuse
	population générale	immunodéprimé	
Actes et soins parodontaux :			
Détartrage avec et sans surfaçage radiculaire	-	R	R _B
Sondage parodontal	-	R	R _B
Chirurgie parodontale :			
Allongement de couronne clinique	-	R*	acte contre-indiqué
<i>Chirurgie de la poche :</i>			
Lambeau d'accès	- ^c	R*	acte contre-indiqué
Comblement et greffes osseuses	-	R*	acte contre-indiqué
Membrane de régénération parodontale	- ^B	R*	acte contre-indiqué
Protéines dérivées de la matrice amélaire	- ^B	R*	acte contre-indiqué
<i>Chirurgie plastique parodontale :</i>			
Lambeau déplacé	-	R*	acte contre-indiqué
Greffe gingivale	-	R*	acte contre-indiqué

--: prescription non recommandée.

R : prescription recommandée.

En indice : grade de la recommandation. Si celui-ci n'est pas indiqué, comprendre « Accord professionnel ».

* Chez le patient immuno-déprimé, le rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux devra être pris en compte.

VI. Annexe 6 : recommandations de prescription antibiotique curative (AFSAPPS, juillet 2011).

Tableau 9 : Antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales

Pathologies d'origine infectieuse	Patient			Modalités de prescription voir tableaux 12 et 13
	population générale	immunodéprimé	à haut risque d'endocardite infectieuse	
Gingivite induite par la plaque dentaire				
Parodontites (débridement mécanique) :				
Chronique	-	-	-	
Agressive localisée	R	R	R	III ou IV
Agressive généralisée	R _A	R	R	IV
« Réfractaire au traitement »	R	R	R	*
Maladies parodontales nécrosantes	R	R	R	II
Parodontites (traitement chirurgical)	-	-	SO	
Abcès parodontal	-	R	R	I
Lésion combinée endo-parodontale	-	-	SO [†]	
Infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale	- [‡]	R ^{**}	SO	I

-- : prescription non recommandée.

R : prescription recommandée.

En indice : grade de la recommandation. Si celui-ci n'est pas indiqué, comprendre « Accord professionnel ».

* : parodontite réfractaire au traitement parodontal correctement conduit (débridement mécanique avec ou sans antibiothérapie curative par voie systémique, puis traitement chirurgical si les résultats du débridement mécanique sont jugés insuffisants lors de la séance de réévaluation). Choix de la molécule antibiotique sur argument bactériologique.

SO : sans objet, car l'acte local adapté est contre-indiqué.

† : chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, en présence d'une lésion endo-parodontale responsable d'une nécrose pulpaire, le traitement consistera en l'avulsion de la dent.

‡ : en l'absence d'argument scientifique, l'utilité de l'antibiothérapie curative n'est pas établie.

** : tenir compte du rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux.

VII. Annexe 7 : schémas d'administration antibiotique chez l'adulte (AFSAPPS, juillet 2011).

Modalités de prescription en ambulatoire

Le respect des schémas posologiques (doses et durées de traitement) est primordial.

Les schémas d'administration de certains antibiotiques peuvent différer selon qu'ils sont administrés seuls ou associés à d'autres antibiotiques. En première intention, la monothérapie est généralement la règle.

Le traitement de deuxième intention est envisagé en cas d'échec du traitement de première intention.

Tableau 12 : Schémas d'administration préconisés chez l'adulte (posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> amoxicilline: 2 g/j en 2 prises azithromycine: 500 mg/j en 1 prise* clarithromycine: 1 000 mg/j en 2 prises spiramycine: 9 MUJ/j en 3 prises clindamycine: 1 200 mg/j en 2 prises 	<ul style="list-style-type: none"> amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) amoxicilline: 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et azithromycine: 500 mg/jour en une prise* ou clarithromycine: 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine: 9 MUJ/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> doxycycline: 200 mg/jour en une prise† 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises en cas d'allergie aux pénicillines: et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> pristinamycine: 2 g/jour en deux prises

Durée des traitements: 7 jours, sauf *, † et ‡.

*: durée du traitement 3 jours.

†: en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher; en dessous de 60 kg, 200 mg le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement: 14 jours.

‡: jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

VIII. Annexe 8 : schémas d'administration antibiotique chez l'enfant (AFSAPPS, juillet 2011).

Tableau 13 : Schémas d'administration préconisés chez l'enfant (posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte)

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> amoxicilline: 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises azithromycine (hors AMM): 20 mg/kg/jour en une prise – 3 jours* clarithromycine (hors AMM): 15 mg/kg/jour en deux prises spiramycine: 300 000 UI/kg/jour en trois prises clindamycine†: 25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises 	<ul style="list-style-type: none"> amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) amoxicilline: 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises et métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises et azithromycine (hors AMM): 20 mg/kg/jour en une prise* ou clarithromycine (hors AMM): 15 mg/kg/jour en deux prises ou spiramycine: 300 000 UI/kg/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> doxycycline: 4 mg/kg/jour en une prise† 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> amoxicilline: 50 à 100 mg/kg/jour en deux ou trois prises et métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises en cas d'allergie aux pénicillines: métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux prises ou trois 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> pristinamycine†: 50 mg/kg/jour en deux prises

Durée des traitements: 7 jours, sauf * et †.

*: durée du traitement: 3 jours.

†: du fait des présentations pharmaceutiques de la clindamycine et la pristinaamycine disponibles pour la voie orale, ces antibiotiques sont recommandés chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

‡: en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement: 14 jours. L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : Lizambard

Prénom : Martin

Titre de la thèse : Parodontites : traitements et optimisation thérapeutique.

Mots-clés : Parodontopathies, *Porphyromonas gingivalis*, libération contrôlée, Ibuprofène, Chlorhexidine.

Résumé :

Les parodontites résultent d'un processus inflammatoire d'origine infectieux affectant les tissus de soutien des dents. En l'absence de traitement, il s'ensuit une destruction du système d'attache dentaire et à terme la perte de la dent. Elles représentent la première cause d'édentement chez l'adulte et une part importante des dépenses de soins bucco-dentaires. En France, il est estimé que 50% de la population adulte est atteinte de parodontite. Par ailleurs, cette pathologie entretient des relations complexes avec d'autres affections systémiques telles que le diabète, les pathologies cardiovasculaires, la polyarthrite rhumatoïde, etc.

La prise en charge thérapeutique repose initialement sur des moyens mécaniques (détartrage et surfaçage radiculaire) auxquels peuvent être associées des médicaments à visée antibactérienne, principalement des antibiotiques. Bien que l'administration concomitante d'antibiotiques au débridement mécanique ait fait la preuve de son efficacité pour l'amélioration des paramètres cliniques, cette solution n'est pas souhaitable pour plusieurs raisons. En effet, la biodisponibilité des actifs administrés par voie orale dans la poche parodontale étant très faible, des doses élevées sont nécessaires, engendrant de nombreux effets secondaires. De plus, l'organisation des bactéries sous forme de biofilms au sein de la poche parodontale les rend plus à même de développer des résistances aux antibiotiques. De ce fait, la recherche d'actifs ayant d'autres mécanismes d'action ainsi que la recherche de formulation permettant leur administration directement dans la poche parodontale est une alternative intéressante.

Ce travail a pour but de dresser un portrait de la parodontite et de sa prise en charge thérapeutique à l'heure actuelle, ainsi que les recommandations professionnelles en vigueur. A cela est rattaché l'aspect recherche en évoquant les pistes envisagées pour trouver de nouvelles solutions et améliorer la prise en charge.

Membres du jury :

Président :

Madame le professeur Siepmann Florence
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Assesseur :

Madame le docteur Neut Christel
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Membre extérieur :

Monsieur Brione Willy
UCB Pharma SA, Braine-l'Alleud, Belgique