



HAL
open science

Maladies parodontales : thérapeutiques et prévention

Michel Goldberg, Jean-Luc Ardouin, Yann Barrandon, Jean-Pierre Bernimoulin, Martine Bonnaure-Mallet, Jean-Pierre Bouvet, Monique Brion, Guy Daculsi, Michael Dard, Dominique Kaiserlian, et al.

► To cite this version:

Michel Goldberg, Jean-Luc Ardouin, Yann Barrandon, Jean-Pierre Bernimoulin, Martine Bonnaure-Mallet, et al.. Maladies parodontales : thérapeutiques et prévention. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 1999, 256 p., figures, tableaux. hal-01570658

HAL Id: hal-01570658

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570658>

Submitted on 31 Jul 2017

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

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



M

aladies parodontales

Thérapeutiques et prévention



Expertise Collective
INSERM

Maladies parodontales
Thérapeutiques et prévention

Maladies parodontales

Thérapeutiques et prévention

Rapport établi à la demande de la
Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale



Catalogage Électre-Bibliographie (avant publication)
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (France)
Maladies parodontales : thérapeutiques et prévention/INSERM.
Paris : INSERM, 1999. – (Expertise collective)
ISBN 2-85598-709-1
RAMEAU : parodontopathies : prévention
 gencives : maladies : thérapeutique
DEWEY : 617.4 : Chirurgie et sujets connexes.
 Stomatologie. Orthodontie. Chirurgie dentaire
Public concerné : Professionnel, spécialiste. 3^e cycle – Recherche

© Les Éditions INSERM, 1999

101, rue de Tolbiac
75013 Paris

ISBN 2 85598-709-1
ISSN 1264-1782



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC - 20, rue des Grands-Augustins - 75006 Paris).

Présentation de l'expertise collective

L'expertise collective INSERM est une modalité de partage et de transfert des connaissances issues des résultats de la recherche. Elle fait le point, dans un domaine précis, sur les connaissances scientifiques et médicales pour répondre à une question de santé publique posée par les pouvoirs publics ou le secteur privé. L'INSERM réunit un groupe pluridisciplinaire d'experts, scientifiques et médecins, qui analysent la littérature scientifique internationale et en synthétisent les points essentiels. Ils élaborent ensuite des recommandations afin d'aider le demandeur dans sa prise de décision.

Les dents, comparables à la partie visible de l'iceberg, sont l'objet de multiples soins et attentions, mais malheureusement il n'en va pas de même du parodonte, leur point d'ancrage et soutien indispensable. Quoi de plus banal en effet qu'un saignement survenant lors du brossage quotidien ? Il ne déclenche bien souvent aucune inquiétude ni demande de consultation. Il s'agit pourtant là d'un des signes cliniques les plus évidents de la « maladie parodontale » (recouvrant en réalité un ensemble de pathologies complexe et multiforme désigné par le terme de « parodontopathies ») qui affecte, à des degrés divers, pratiquement 90 % de la population en France dans toutes les tranches d'âge et cause la perte de 30 à 40 % des dents.

Si l'étiologie infectieuse des parodontopathies ne fait aucun doute, il est encore difficile aujourd'hui d'attribuer un rôle déterminant à un germe précis en raison de la richesse de la flore buccale et de la complexité des réponses inflammatoires face à l'agression. L'antibiothérapie simple ou composée est donc d'une efficacité limitée et les perspectives d'une protection par voie vaccinale classique, encore lointaines. Quels sont actuellement le ou les choix thérapeutiques et leur prise en charge ?

Afin de faire le point sur les modalités de traitements et leur suivi, sur les stratégies de prévention et de prise en charge des maladies parodontales, la Mutuelle générale de l'éducation nationale a demandé à l'INSERM de mener une expertise collective. Un groupe international pluridisciplinaire, composé d'une vingtaine d'experts, cliniciens, universitaires et chercheurs spécialisés dans les domaines allant de l'immunologie la plus fondamentale à l'économie de la santé, a analysé plus de 2 000 publications de la littérature internationale pertinente des cinq dernières années.

Face à ce véritable problème de santé publique deux types de réponse sont possibles : en priorité, la *prévention* sous toutes ses formes puis, lorsque la maladie est déclarée, le recours à l'arsenal des *thérapeutiques* les mieux adaptées aux différentes formes de parodontites et au niveau de destruction du parodonte. Mais il faut souligner que la protection des résultats acquis au prix des techniques les plus performantes est complètement dépendante d'un étroit partenariat entre la patient et le spécialiste dans le cadre d'un protocole très élaboré de *maintenance*, déjà fonctionnel dans certains pays européens. Voici donc les trois maître-mots de la lutte contre ces maladies.

Groupe d'experts

Le groupe d'expertise collective réuni à l'initiative de l'INSERM comportait :

Pr Michel GOLDBERG, Président, Professeur, Faculté de chirurgie dentaire Paris V

Dr Jean-Luc ARDOUIN, Exercice libéral, Nantes

Dr Yann BARRANDON, Directeur de recherche INSERM, ENS Paris

Pr Jean-Pierre BERNIMOULIN, Professeur, Humblot Universität, Berlin, Allemagne

Pr Martine BONNAURE-MALLET, Professeur, Faculté de chirurgie dentaire, Rennes

Dr Jean-Pierre BOUVET, Directeur de recherche INSERM, Institut Pasteur, Paris

Pr Monique BRION, Professeur, Paris V

Dr Guy DACULSI, Directeur de recherche INSERM, CJF 93-05

Michael DARD, Merck Biomaterial Research, Darmstadt, Allemagne

Dominique KAISERLIAN, Chargée de recherche INSERM, U 404 INSERM, Lyon

Dr Jean-Paul KLEIN, Directeur de recherche INSERM, U 392 INSERM, Strasbourg

Thérèse LEBRUN, Chargée de Recherche INSERM, CRESGE, Lille

Pr Joëlle OGIER-DIRRIQ, Professeur, Faculté de chirurgie dentaire, Strasbourg, U 424 INSERM

Pr Bernard PELLAT, Professeur, Faculté de chirurgie dentaire, Paris V

Michel SIXOU, Maître de conférences, Faculté de chirurgie dentaire, Toulouse

Personnalités auditionnées

Le groupe a auditionné au cours de ses travaux :

Jean MEYER, Maître de conférences, Faculté de chirurgie dentaire, Paris V

Neal MILLER, Professeur, Faculté de chirurgie dentaire, Nancy

Jean-Louis SAFFAR, Professeur, Faculté de chirurgie dentaire, Paris V

Henri TENENBAUM, Professeur, Faculté de chirurgie dentaire, Strasbourg

Daniel VAN STEENBERGHE, Professeur, Université Catholique de Louvain,
Belgique

Équipe INSERM

Marie-Françoise GOURDIN, Chef de projet

Hélène CARTERON, Documentaliste

Paul JANIAUD, Directeur du Service d'expertise collective (SC 15)

Denise GALY, Chargée de la recherche documentaire

Mireille BAUDOIN, Chargée de la recherche documentaire

Sommaire

Présentation de l'expertise collective	V
Groupe d'experts	VI
Personnalités auditionnés	VII
Équipe INSERM	VII

SYNTHÈSE

Synthèse et recommandations	3
Parodontopathies et santé publique	3
Pathologie du parodonte.....	4
Facteurs de résistance à la maladie : systèmes de défense des tissus périodontaux et du milieu buccal vis-à-vis des agressions bactériennes	8
La flore bactérienne : cause majeure des parodontopathies ..	11
Mode d'action des bactéries et inflammation gingivale	13
Nutrition et parodontopathies	14
Éléments du diagnostic en parodontologie – Marqueurs de la maladie parodontale	15
Valeur des modèles animaux en parodontologie	18
Thérapeutiques préventives en parodontologie	19
Technologie de la prévention	20
Les stratégies vaccinales ont-elles un avenir en parodontologie ?	21
Les différentes formes de thérapeutiques parodontales	22
Matériaux de substitution des tissus minéralisés	25
Régénération tissulaire guidée (RTG)	26
Maintenance du résultat	27
Données socio-économiques	30

ANALYSE

Introduction 35

PARTIE I – SITUATION CLINIQUE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

1. Situation clinique normale 41
 Tissus de soutien de la dent
 ou tissus parodontaux normaux..... 41
 Le milieu buccal normal et pathologique 54
 L'immunité humorale de la cavité buccale 64

2. Définition, classification et diagnostic des maladies parodontales..... 75
 Gingivites 75
 Parodontites..... 78

3. Épidémiologie des maladies parodontales..... 85
 Facteurs de risque des maladies parodontales..... 85
 Distribution des maladies parodontales dans le monde..... 94

4. Étiopathogénie des maladies parodontales 105
 Flore buccale et microbiologie
 des maladies parodontales 105
 Mécanismes d'initiation et de progression
 de la maladie parodontale..... 116
 Bactéries et inflammation gingivale..... 117
 Colonisation des surfaces dentaires
 et des tissus parodontaux..... 121
 Étiopathogénie des parodontites et immunité..... 124
 Dégradation de la matrice extracellulaire gingivale
 par les micro-organismes 128
 Nutrition et étiopathogénie des maladies parodontales..... 136

5. Diagnostic des maladies parodontales..... 147
 Introduction 147
 Marqueurs biologiques de la maladie parodontale..... 152
 Méthodes de diagnostic microbiologiques
 en parodontologie..... 167

6. Modèles animaux en parodontologie 179
 Santé parodontale et santé générale de l'animal..... 180
 Choix du modèle et méthodologie..... 181
 Primates non humains 183

PARTIE II – PRÉVENTION

7. Thérapeutiques préventives en parodontie	193
Approches antimicrobiennes de la prévention.....	196
Approches anti-inflammatoires	199
Améliorer la santé générale et la résistance à la maladie	201
Bases génétiques de la susceptibilité aux maladies parodontales.....	203
Technologie de la prévention	204
8. Les stratégies vaccinales ont-elles un avenir en parodontologie ?.....	215
Anticorps parodontaux.....	215
Le problème des vaccinations anti-parodontites	220
Intérêt de la vaccination dans les thérapeutiques préventives	223

PARTIE III – THÉRAPEUTIQUES

9. Thérapeutiques parodontales en parodontologie	239
Approches thérapeutiques	239
Les biomatériaux en parodontologie.....	245
10. Régénérations tissulaire et osseuse guidées.....	257
Membranes et régénération tissulaire guidée	257
Régénération osseuse guidée (ROG)	263
11. Maintenance du résultat	271
Contrôle de la plaque dentaire	272
Thérapeutiques à base d'antibiotiques	276
Maintenance : soins parodontaux de soutien	277
12. Aspects sociologiques et économiques des thérapeutiques – Prise en charge des soins	281
Parodontopathies et économie de la santé	281
Recours aux soins et facteurs socio-économiques dans les parodontopathies	283
Prise en charge des parodontopathies en France.....	289
Annexe : Actes réalisés par les parodontologistes et leur cotation.....	296

SYNTHÈSE

Synthèse et recommandations

Au terme d'une année de ce travail du groupe d'expertise, une somme de connaissances a été dégagée de la littérature scientifique. Nous donnons dans un premier chapitre une synthèse des connaissances actuelles. Certaines recommandations en découlent, d'une part, en termes de pistes à explorer, car de nombreuses questions restent ouvertes, d'autre part, en termes de propositions visant à améliorer ce problème de santé publique. Sur chacun des points de cette synthèse, le lecteur pourra se reporter au chapitre qui lui est respectivement consacré dans la partie Analyse.

Les parodontopathies correspondent à un ensemble de pathologies qui aboutissent à la destruction du parodonte, tissus incluant la gencive et les structures d'ancrage de la dent : ligament alvéolo-dentaire, cément et os alvéolaire. En première approximation, ce sont essentiellement des maladies d'origine bactérienne. Elles passent par deux stades distincts : les gingivites, lésions confinées au rebord gingival et les parodontites, maladies destructrices des tissus de soutien de la dent.

Parodontopathies et santé publique

La majeure partie des dépenses de santé publique concernant les maladies bucco-dentaires a pour double origine les lésions carieuses et les parodontopathies. En France, une étude récente sur les causes d'extraction des dents démontre que 50 à 60 % des extractions sont dues aux conséquences de la carie, tandis que 30 à 40 % sont dues aux conséquences des parodontites. Les autres pathologies de la sphère buccale ne constituent de fait qu'une part mineure dans ces dépenses. Les conséquences de ces deux pathologies entraînent des reconstitutions et des restaurations prothétiques quand on peut encore conserver l'organe dentaire. Quand les dents sont irrémédiablement perdues et doivent être remplacées, cela entraîne la réalisation de prothèses fixes ou amovibles. Les parodontopathies sont donc une source majeure de dépenses directes et indirectes pour la CNAM et les mutuelles. Il faut ajouter à ces données que dans une population de plus de 50 ans, la tendance s'inverse et plus de dents sont perdues du fait de parodontopathies que de caries.

Selon une étude épidémiologique récente, 93 % des sujets examinés présentent une gingivite et une perte d'attache de plus de 1 mm, et parmi eux 40 % ont perdu plus de 3 mm d'attache. Quinze pour cent de ces sujets présentent une perte d'attache de plus de 5 mm, donc des lésions très sévères avec des signes associés. Soixante-trois pour cent des personnes examinées présentent des saignements gingivaux, signe révélateur d'une déviation pathologique par rapport à la normale où la gencive ne saigne pas. Ces données obtenues sur une population nord-américaine sont probablement transposables à la population française, qui présente un niveau socio-culturel et des habitudes alimentaires et d'hygiène relativement voisines. **Afin de définir plus précisément les besoins réels, il serait souhaitable que des recueils d'information organisés soient lancés par région et à intervalles réguliers, afin éventuellement de pouvoir suivre les effets de campagnes de prévention.**

Pour le moment, ces chiffres indiquent que la quasi-totalité des patients (90 % au moins) ont besoin de soins mineurs (contrôle de la plaque dentaire essentiellement), tandis que 15 % de cette population doit impérativement être soignée sous peine de pertes prévisibles des dents. **Il est clair que ce besoin ne représente que partiellement la demande, et que celle-ci ne peut pas être satisfaite en l'état actuel de faible prise en charge de ces soins.**

Pathologies du parodonte

Gingivites

Les lésions des tissus péri-dentaires débutent généralement par des gingivites ou inflammations de la gencive marginale. Ce sont des lésions réversibles. Elles se traduisent par une rougeur, un saignement, un œdème localisé. Pour l'essentiel, ces gingivites sont dues à l'accumulation de la plaque bactérienne dans la région cervicale. Normalement, la gencive marginale vient s'attacher sur les surfaces dentaires en formant un sillon profond de 2 mm environ. Ce sillon gingivo-dentaire contient des colonies bactériennes dès lors que l'hygiène bucco-dentaire est défectueuse. Il est actuellement bien démontré que la flore microbienne joue un rôle déterminant dans l'apparition de ces lésions. Des susceptibilités individuelles viennent s'ajouter à cette ligne guide.

À l'état normal, on trouve une certaine quantité de plaque bactérienne comprenant des coques, des bacilles Gram⁺. Si la plaque s'accumule au-delà de ce qui est accepté par les tissus gingivaux, le nombre et la distribution des microorganismes changent. On va trouver alors des bactéries Gram⁻ et des bactéries fusiformes, puis des spirilles et des spirochètes.

Un certain nombre de bactéries sont retrouvées dans la flore supragingivale. *Aucune espèce spécifique des gingivites n'a été mise en évidence sur les quelques 300 espèces recensées à ce jour (hormis la gingivite ulcéro-nécrotique).*

Une réaction inflammatoire va se produire dans le tissu conjonctif situé sous l'épithélium qui sert d'attache à la gencive sur les surfaces de la dent, ou épithélium de jonction. C'est le seul site de l'ensemble de la muqueuse buccale qui soit perméable. À son niveau, un double courant se produit :

- d'une part des polynucléaires neutrophiles phagocytent toutes les substances qui diffusent depuis le sillon vers le chorion. Ce contrôle peut être rapidement débordé dès que l'invasion bactérienne du sillon dépasse un certain niveau;
- d'autre part, un infiltrat liquidien, ou fluide gingival, contenant des protéines sériques dont des immunoglobulines, diffuse depuis le tissu conjonctif vers le fond du sillon. Le fluide gingival augmente en cas d'inflammation.

Le tissu conjonctif contient toujours, même à l'état normal, un infiltrat lympho-plasmocytaire qui augmente en cas de gingivite.

Au stade précoce, l'infiltrat de lymphocytes T (70 % de lymphocytes) et de macrophages dans le tissu conjonctif accompagne la présence de neutrophiles dans l'épithélium de jonction. La lésion débutante s'accompagne ensuite d'un envahissement du tissu conjonctif par un infiltrat lymphocytaire, tandis que l'épithélium de jonction est altéré. Une fois la lésion établie, on trouve une grande quantité de lymphocytes B et de plasmocytes producteurs d'IgG₁ et d'IgG₃. Quelques lymphocytes T et NK sont également présents. Le sillon gingival devient plus profond. Il est envahi par des micro-organismes qui vont former la plaque sous-gingivale.

Ces lésions peuvent rester stables pendant des temps indéfinis, mois ou années. Elles peuvent même parfois régresser spontanément. Dans certains cas, *les gingivites sont à l'origine des parodontites qui constituent des formes plus sévères, plus mutilantes pour les tissus d'ancrage de la dent, progressant par bouffées inflammatoires aiguës.* Nous ne disposons aujourd'hui d'aucun indicateur permettant de prédire si une gingivite va entraîner une parodontite ou si elle va rester stable. **L'établissement de critères de risque devrait donc constituer une orientation majeure des recherches dans ce domaine.**

Il serait réducteur de n'incriminer que la plaque bactérienne, même si celle-ci constitue l'élément majeur de cette agression. Il existe d'autres facteurs étiologiques qui entraînent l'apparition de formes prépubertaires, pubertaires et postpubertaires de gingivite, formes particulièrement soumises à l'influence d'hormones au moment de la puberté et de la grossesse. Il existe aussi des formes ulcéro-nécrotiques, des formes associées à des maladies cutanées, allergiques ou infectieuses systémiques. Les gingivites peuvent être également liées à la prise de certains médicaments. Cependant, pour

l'immense majorité des sujets atteints, la cause est essentiellement bactérienne. Toute thérapeutique passe donc par la lutte contre le développement de la plaque bactérienne, c'est-à-dire par une bonne hygiène bucco-dentaire, associée à des détartrages. L'interception de ces pathologies est donc assez simple à mettre en œuvre à ce stade.

Parodontites

Comme l'indiquent les études épidémiologiques, 15 % des patients présentent des parodontites qui demandent des soins plus lourds selon l'état de dégradation du parodonte. Les parodontites sont des lésions inflammatoires qui entraînent des destructions des tissus de soutien de la dent : os alvéolaire, ligament alvéolo-dentaire. Le ciment est contaminé ou détruit au cours de ces altérations.

On distingue :

- les parodontites de l'adulte, forme la plus fréquente de cette pathologie,
- les parodontites précoces : prépubertaires, juvéniles et à progression rapide,
- les parodontites associées à des maladies systémiques,
- les parodontites nécrosantes ulcératives,
- et enfin les parodontites dites réfractaires.

En Europe, la forme juvénile est actuellement évaluée à 0,1 %. Contrastant avec ces très faibles valeurs, 30 à 40 % des individus de 35 à 44 ans présentent une parodontite avec des poches de profondeur moyenne de 4 à 5 mm, et 15 à 20 % présentent une parodontite avec des poches de plus de 6 mm. La lésion parodontale se développe donc dans une certaine partie de la population atteinte de gingivite. Elle progresse lentement et par épisodes.

Les lésions parodontales de l'adulte sont caractérisées par la présence d'une inflammation gingivale et par la formation d'une poche parodontale, du fait de la migration apicale de l'épithélium de jonction. Ces pathologies sont caractérisées par des gingivorragies au brossage, avec ou sans douleurs, des abcès parodontaux, une mobilité dentaire et la migration de certaines dents.

L'os alvéolaire est perdu par lyse horizontale (résorption des crêtes osseuses) et/ou par la formation de poches verticales (lésions angulaires intra- ou infra-osseuses) qui se produisent au détriment de la paroi alvéolaire bordant la dent. Les fibres d'ancrage du ligament alvéolo-dentaire sont lésées et désinsérées du ciment. Dans le chorion, l'infiltrat inflammatoire est important. On note également une augmentation du fluide gingival.

Le tissu conjonctif gingival est infiltré par des plasmocytes. Le plexus vasculaire est dilaté et tortueux. Le collagène est détruit en partie par des enzymes catalytiques, telles les métallo-protéinases.

Les parodontites destructrices sont toujours accompagnées de la présence dominante de *Porphyromonas. gingivalis* et *Actinomyces actinomycetemcomitans*

parmi une flore de plus 300 espèces bactériennes différentes. D'autres espèces sont fréquemment observées dans la plaque supra- et sous-gingivale. Elles incluent *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium sp.*, *Selenomonas sp.*, *Bacteroides forsythus*, ainsi que diverses formes difficilement cultivables de spirochètes. Des bactéries Gram⁺ sont également présentes dans la flore pathogène. Un équilibre s'installe entre les tissus de l'hôte, une masse augmentée de bactéries habituelles, et de nouvelles espèces microbiennes particulières.

Il est clair aujourd'hui que les parodontites sont des maladies multifactorielles dues à la conjonction de bactéries et d'une réponse inflammatoire modifiée. L'environnement spécifique et des facteurs liés à l'hôte déterminent la susceptibilité du sujet à développer une flore bactérienne pathogène, une infection et une réponse inflammatoire destructrice.

Les autres formes de la maladie concernent une population moins nombreuse mais, comme il s'agit essentiellement de sujets jeunes, le devenir dentaire de ces malades prend un caractère particulièrement dramatique.

Les **parodontites à évolution rapide** intéressent de façon plus aiguë les sujets jeunes. Elles sont accompagnées de peu d'accumulation de plaque (forme A) ou bien de plaque et de tartre supra- et sous-gingivaux (forme B). Dans tous les cas, on note une perte osseuse généralisée avec en plus des lésions angulaires sur les 2/3 de la racine. Différentes espèces bactériennes sont détectées au cours de ces affections : *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *B. capillus*, *Eikenella corrodens*, *Eubacterium brachy*, *Eubacterium nodatum*, *Eubacterium timidum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus minutus* et *Campylobacter rectus*. Là encore, on ne note aucune spécificité bactérienne.

Les **parodontites juvéniles localisées ou généralisées** concernent une population de la même tranche d'âge (0,53 % pour la parodontite juvénile localisée et 0,13 % pour la parodontite juvénile généralisée). Il s'agit d'adolescents en bonne santé. La pathologie, extrêmement destructrice, débute autour de la période pubertaire. Les lésions apparaissent autour des incisives et de la première molaire permanente. Certaines formes atypiques atteignent l'ensemble de la denture. Dans la zone sous-gingivale, on trouve *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga ochracea*, *Prevotella intermedia* et *Eikenella corrodens*. *A. actinomycetemcomitans* est trouvé dans 44 % des sites affectés. C'est un des très rares cas où une bactérie est associée à une forme particulière de parodontite. *Porphyromonas gingivalis*, *P. intermedia* et *Eikenella corrodens* sont également très souvent présents. Les parodontites prépubertaires sont généralement liées à des pathologies du type syndrome de Papillon-Lefèvre, hypophosphatasie, neutropénie, formes de déficiences d'adhésion des leucocytes, syndrome de Chediak-Higashi, leucémie, acrodynie, diabète de type I, sida, trisomie 21, syndrome d'Ehler-Danlos. Toutes ces formes de pathologies

s'accompagnent de perturbations des défenses de l'hôte. Le potentiel chimotactique des polynucléaires est réduit. Ces formes s'accompagnent de mobilité dentaire et de perte de dents, dues à la fonte osseuse rapide. L'inflammation gingivale est de règle.

Les **parodontites dites réfractaires** sont des formes hétérogènes de maladies parodontales. Elles concernent des patients qui présentent des épisodes de récurrence de la maladie en dépit des soins et les malades qui ne répondent pas à toutes les mesures thérapeutiques classiques. La flore sous-gingivale est très résistante. Ces patients ont des taux très élevés d'anticorps contre *P. gingivalis*. Ce sont souvent des patients tabagiques. On peut retarder l'évolution de leur maladie, mais on ne réussit pas à les guérir. On peut donc craindre l'échec des thérapeutiques préventives pour ce groupe.

Facteurs de résistance à la maladie : systèmes de défense des tissus périodontaires et du milieu buccal vis-à-vis des agressions bactériennes

Le **potentiel de défense des tissus** périodontaires met en jeu un ensemble de mécanismes et structures :

- Le renouvellement des épithéliums des versants de la gencive : les kératinocytes entrent en division dans la partie basale et migrent vers la surface du tissu où ils desquament.
- Pour l'essentiel du tissu épithélial, des structures lipidiques (céramides) et des résidus de jonctions cellulaires (cornéosomes) constituent un ciment intercellulaire. Ce matériel confère une imperméabilité et limite l'agression bactérienne. C'est uniquement au niveau de l'épithélium de jonction que cette barrière de perméabilité n'existe pas. À cet endroit se produisent des échanges entre milieu buccal et milieu intérieur, contrôlés, tant qu'ils restent dans des limites de normalité, par l'action des polynucléaires et des cellules à activité macrophagique.
- Les cellules non kératinocytaires de l'épithélium, en particulier les cellules de Langerhans, jouent un rôle dans la présentation d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, donc pendant l'initiation de la réponse immune.
- La lamina propria du tissu conjonctif contient à l'état normal une population de cellules de défense : macrophages, mastocytes, plasmocytes etc. Tous ces acteurs de l'inflammation initiale sont présents dans le tissu sain. On en trouve trace dans le fluide gingival qui traverse l'épithélium de jonction pour infiltrer le sillon gingival.

- L'os alvéolaire résulte d'un équilibre entre populations cellulaires osseuses : ostéoblastes, ostéocytes, cellules bordantes, d'une part, et ostéoclastes, d'autre part. Comme il s'agit de cellules qui peuvent migrer depuis des sites à distance des foyers pathologiques : périoste et espaces endostés pour les ostéoblastes, moelle osseuse pour les ostéoclastes, une fois obtenue la stabilisation de la lésion, ces cellules pourront recoloniser des sites où elles deviendront actives et pourront régénérer le tissu altéré.
- Le même potentiel existe au niveau du ligament alvéolo-dentaire. Des cellules souches peuvent également se différencier et régénérer ce tissu et ses composants matriciels. Dans ce pool de cellules ligamentaires, certaines sont capables de se différencier en cémentoblastes, donc de régénérer le ciment cellulaire ou acellulaire, avec des fibres de Sharpey contribuant à l'insertion de la dent dans son alvéole.
- Le ciment contient un certain nombre de protéines, dont la *Cementum Attachment Protein* qui augmente sélectivement la migration des cellules du ligament alvéolo-dentaire vers le ciment et leur adhésion à sa surface. Il contient aussi le *Cementum-Derived Growth Factor*, mitogène susceptible de contribuer à la différenciation de cellules du parodonte en cémentoblastes.

Le milieu buccal normal

Il est constitué par un ensemble de salives provenant des glandes salivaires majeures et mineures, ainsi que d'éléments provenant du fluide gingival. Cette salive joue un rôle dans l'adhérence des bactéries mais exerce un effet anti-microbien. Face aux agressions de toute nature, le milieu buccal oppose une série de mécanismes spécifiques et non spécifiques.

- *Les systèmes non spécifiques* impliquent la **clairance** ou vitesse d'épuration d'une substance, l'action de molécules telles les **cystatines** qui font partie du biofilm salivaire. Ainsi, la pellicule acquise exogène pourrait protéger les tissus dentaires en inhibant des enzymes bactériennes ou lysosomales. **Peroxydases**, **lysozyme**, **lactoferrine** et **thiocyanate** pourraient avoir des effets antiviraux et antibactériens.

Une phosphoprotéine, la **stathérine** fait précipiter le phosphate de calcium salivaire. Les **mucines** interviennent dans la protection des surfaces buccales en se comportant comme des barrières de perméabilité. Elles agissent également par leur viscosité et leur caractère lubrifiant. Elles concentrent les molécules de protection à l'interface, en modulant la colonisation et la clairance bactérienne.

Le pouvoir tampon de la salive joue aussi un rôle important.

Le complément comporte des facteurs dont on connaît le rôle dans le chimiotactisme.

Les **enzymes protéolytiques** peuvent avoir une activité antivirale, inhibitrice des toxines bactériennes, et interférer dans l'adhésion des microorganismes. Le mucus a des propriétés lubrifiantes et constitue une barrière mécanique à la pénétration des agents pathogènes.

- *Le système spécifique* repose sur les immunoglobulines qui sont essentiellement des IgA sécrétoires. Ces IgA exercent leurs effets en :
 - inhibant l'adhérence microbienne aux surfaces,
 - neutralisant les toxines et enzymes bactériennes,
 - inhibant la pénétration d'un antigène à travers les surfaces muqueuses,
 - contribuant à l'opsonisation par les polynucléaires et les macrophages muqueux.

Immunité humorale de la cavité buccale

Les immunoglobulines IgA appartenant au système immunitaire sécrétoire et les IgG du système immunitaire systémique contribuent à la défense contre les agents pathogènes de la cavité buccale. D'autres molécules, tels le complément activé par la fixation de l'anticorps sur l'antigène, les récepteurs cellulaires ou bactériens, les enzymes protéolytiques, jouent également un rôle dans l'immunité humorale de la cavité buccale. Le mucus enfin semble jouer un rôle primordial dans l'efficacité des anticorps.

Le système immunitaire sécrétoire comprend un ensemble de formations lymphoïdes associées aux muqueuses, appelé MALT, divisé en inducteurs et effecteurs. Les sites inducteurs stimulés par les antigènes activent les lymphocytes B de la muqueuse. Après 6 jours de maturation dans le sang circulant, les lymphocytes B gagnent les sites effecteurs où ils produisent des IgA. La réponse sécrétoire est lente (20 jours) et disparaît après élimination de l'antigène. Les IgA sécrétoires polymériques sont résistantes aux enzymes protéolytiques de l'organisme. Elles mettent en jeu un mécanisme d'exclusion immune qui permet de neutraliser les toxines bactériennes et d'inhiber les mécanismes d'adhérence. Elles favorisent l'agglutination des germes et leur englobement par le mucus, permettant l'élimination des germes vers l'estomac.

Les anticorps du fluide gingival sont essentiellement des IgG. Ils proviennent à la fois du sérum et des lymphoplasmocytes locaux qui sont particulièrement abondants en cas d'inflammation. Bien que la sous-classe IgG₁, capable d'activer le complément, soit majoritaire pour l'ensemble des IgG locales, les anticorps dirigés contre les bactéries (notamment les anticorps anti-lipopolysaccharides) sont généralement des IgG₂. Leur titre, de même que celui des IgG₄, dépasse de beaucoup celui du sérum. Ces IgG₂ locales ont l'intérêt majeur d'activer très peu le complément et d'augmenter la phagocytose des bactéries par les polynucléaires. C'est cette action protectrice sans effet inflammatoire qui est recherchée dans les vaccinations.

Les molécules interagissant avec les immunoglobulines jouent un rôle ambigu, augmentant ou diminuant la pathogénicité de certains micro-organismes. Dans ce droit fil, le complément exerce un effet protecteur par son action lytique sur les bactéries. Parce qu'il induit une inflammation, il augmente la diffusion des anticorps et des cellules vers le foyer infectieux. Mais c'est aussi un agent pathogène car il provoque des lésions directes sur les tissus.

Les tissus de la cavité orale et le milieu buccal possèdent donc tous les éléments permettant le maintien de l'intégrité tissulaire et la défense contre les micro-organismes naturellement présents. Ces éléments de défense et le grand potentiel de régénération constituent des clefs dans les thérapeutiques des lésions parodontales. En revanche, certaines structures parodontales particulières, tel l'épithélium de jonction, constituent des points de faiblesse, points d'entrée et de développement de la maladie. Ces aspects tissulaires ainsi que les propriétés des composants cellulaires et matriciels devraient, maniés à bon escient, ouvrir des voies nouvelles au renforcement des résistances à l'agression.

Il existe un certain nombre de *facteurs de risques de déclenchement des maladies parodontales*. Différents paramètres influent sur l'apparition de lésions parodontales. Si les facteurs héréditaires semblent jouer un rôle dans les parodontites juvéniles, pour les autres formes de parodontites, de nombreux doutes persistent quant à la susceptibilité héréditaire des maladies parodontales. Les facteurs socio-économiques conditionnent le mode d'alimentation (la consistance des aliments entre autres), l'hygiène et le type de soins bucco-dentaires. Il s'agit donc de facteurs favorisant le développement de la pathologie, et non de facteurs déclenchants.

La flore bactérienne : cause majeure des parodontopathies

Les facteurs d'initiation des parodontopathies sont la flore bactérienne et la réponse inflammatoire à l'agression. Ces facteurs existent chez le sujet sain mais dans certaines circonstances, une flambée pathogène se produit. Même si ce sont des maladies à étiologie bactérienne, répondant à la définition d'une maladie infectieuse, la spécificité bactérienne, au sens strict, est loin d'être établie.

Dans quelques formes particulières de parodontites, des germes spécifiques existent, par exemple :

- dans la parodontite juvénile localisée ou parodontite aiguë juvénile (PAJ), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*;

- dans la parodontite juvénile généralisée, *Porphyromonas gingivalis* est associé à d'autres bacilles Gram⁻. Il en est de même pour les parodontites à progression rapide;
- dans la gingivite ulcéro-nécrotique, des bacilles Gram⁻ anaérobies stricts sont associés à des spirochètes (*Prevotella intermedia* et *Treponema denticola*);
- dans les parodontites de l'adulte, on trouve des associations complexes de bactéries anaérobies et capnophiles Gram⁻ anaérobies stricts. Dans ses formes les plus agressives, on trouve de façon caractéristique *P. gingivalis*, micro-organisme à haut pouvoir pathogène, en synergie avec d'autres agents microbiens;
- dans la gingivite gravidique : *P. intermedia*.

L'écosystème bactérien comprend plusieurs centaines de micro-organismes dans la plaque sous-gingivale, avec une distribution dominante caractéristique de certains types de lésions. Dans quelques types de parodontopathies, on trouve une flore sous-gingivale constituée d'une association de micro-organismes qui lui est propre.

Le dépôt de plaque se produit sur un film glycoprotéinique ou pellicule acquise exogène, dont l'origine est en grande partie salivaire. Cette couche est colonisée ensuite par des micro-organismes qui vont former d'abord la plaque supra-gingivale, plus spécifiquement impliquée dans la lésion carieuse, puis la plaque sous-gingivale associée aux lésions du parodonte. On trouve d'abord une couche de cocci et de bacilles Gram⁺ adhérant aux surfaces dentaires. Quelques Gram⁻ sont également rencontrés. Faisant face à l'épithélium, on trouve des cocci et des bacilles Gram⁻. Cette plaque est faiblement adhérente. De plus, on y observe des spirochètes. Un certain nombre de facteurs physicochimiques vont influencer sur la prolifération bactérienne : température, humidité, pression en gaz dissous (O₂, CO₂), potentiel d'oxydoréduction, système tampon. Ces facteurs varient d'un sujet à un autre et, pour un même sujet, d'un site à un autre, d'un moment à un autre, ce qui explique la complexité de la mise en évidence et du diagnostic bactérien.

Deux groupes d'opinions sont apparus au cours de l'expertise, tant parmi le groupe d'experts lui-même que dans la littérature scientifique consultée :

- L'un privilégie **l'agent bactérien**. Ce concept fait des micro-organismes la cause première de toutes les pathologies parodontales et conduit à associer l'identification d'un germe spécifique à chaque forme de gingivite ou de parodontite. L'hypothèse d'une mono-infection à partir d'un germe opportuniste qui permettrait le développement d'autres germes est aussi envisageable.
- L'autre insiste sur **l'interaction hôte-site**. On constate que seule une dizaine d'espèces sur les 300 recensées (symbiotes non pathogènes faisant partie habituellement de la flore buccale) est impliquée dans la maladie

parodontale. De plus, en règle générale, on ne met en évidence que des groupes interactifs de germes avec des profils de distribution d'espèces assez caractéristiques. À l'exception d'une ou deux formes de parodontites où des germes spécifiques ont été identifiés, il n'y a jamais un seul germe pathogène de la maladie. Cela ne signifie pas que l'étiologie bactérienne doit être rejetée, mais implique que différents facteurs locaux affectent la réponse de l'hôte et/ou favorisent l'accumulation de plaque, ou encore, en modifient la composition, rendant ainsi cette plaque plus ou moins pathogène.

L'existence même de ces deux concepts sera à la base des divergences devant les stratégies vaccinales.

Mode d'action des bactéries et inflammation gingivale

Les bactéries ou leurs produits, en particulier les lipopolysaccharides (LPS), peuvent activer les cellules épithéliales, entraîner la synthèse de médiateurs de l'inflammation et activer de nombreux types cellulaires : fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes, lymphocytes B et T, neutrophiles. Toutes ces cellules synthétisent et sécrètent un grand nombre de cytokines inflammatoires.

Quelques propriétés bactériennes interviennent dans le déclenchement de la pathologie, notamment les propriétés d'adhésion dues aux adhésines. Protéases et hémagglutinines jouent également un rôle important. Les facteurs de virulence des germes dépendent à la fois de la nature des micro-organismes en jeu, de l'écosystème et de l'hôte.

Pour ce qui concerne l'hôte, l'infiltrat lymphocytaire semble jouer un rôle. Les lymphocytes T isolés de lésions de parodontites sévères produisent de l'interleukine 2. **Cela témoigne du développement d'une réponse immunitaire consécutive à la modification de l'écosystème bucco-dentaire. Nous ne possédons aucun argument tendant à faire penser que les parodontopathies résultent d'anomalies fonctionnelles du système immunitaire.**

Le groupe d'experts suggère deux pistes de recherche : l'étude des rôles des cellules épithéliales et dendritiques dans la présentation des antigènes et l'étude de l'activation des lymphocytes T intra-épithéliaux dans la muqueuse buccale, notamment au niveau du parodonte.

Initialement, les bactéries colonisent la surface tissulaire, puis pénètrent cette surface. Ce processus est suivi par la multiplication locale de bactéries.

La survie de la bactérie invasive se fait à la faveur de la création d'une niche écologique qui échappe aux systèmes de défense de l'hôte. La conséquence éventuelle de ce processus est la destruction du tissu-hôte.

Les bactéries synthétisent des enzymes protéolytiques : hyaluronidases, héparinases, collagénases, chondroïtine-4-sulfatases, peptidases et aminopeptidases. Ces enzymes dégradent probablement les molécules de la matrice extracellulaire : collagènes, glycoprotéines, glycosaminoglycannes, protéoglycannes et élastine. Elles pourraient jouer un rôle dans l'adhérence bactérienne, soit en exposant un récepteur cryptique impliqué dans l'adhésion, soit en se liant directement au substrat via un site actif de l'enzyme. Ces enzymes pourraient aussi contribuer à la nutrition des bactéries en clivant de petits peptides à partir des protéines présentes dans l'environnement parodontal. Les bactéries enfin, par le biais de leurs enzymes, pourraient provoquer des dommages tissulaires.

À ces dégradations d'origine bactérienne s'ajoutent des altérations tissulaires dues au déséquilibre entre les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs, au plasminogène et aux protéases lysosomales. Le rôle des métalloprotéinases (MMP) est de dégrader les molécules de la matrice extracellulaire, de libérer, activer ou détruire divers médiateurs. Elles jouent ainsi un rôle dans l'initiation de la réponse immunitaire. Les protéases lysosomales (collagénases, élastases, etc.) peuvent être libérées par des polynucléaires et contribuer à dégrader le tissu gingival. Ces notions permettent d'éclairer certains mécanismes étiopathogéniques dont la maîtrise pourrait également inspirer la mise au point de nouvelles armes thérapeutiques.

Nutrition et parodontopathies

Un autre item de l'étiopathogénie des maladies parodontales concerne l'influence de la nutrition. Il est probable qu'une malnutrition prolongée modifie la réponse des tissus parodontaux et gingivaux en induisant une neutropénie. Elle intensifie la gravité des infections bactériennes. Cependant, si la malnutrition exerce une influence effective sur des populations de pays en voie de développement, il ne semble pas que cela concerne réellement les lésions parodontales dans les pays occidentaux. Toutefois, un déséquilibre nutritionnel pourra contrarier le processus de cicatrisation.

Éléments du diagnostic en parodontologie

Marqueurs de la maladie parodontale

Le diagnostic des parodontopathies se fait d'abord par un *examen clinique rigoureux*. La rougeur, l'œdème, le saignement gingival spontané, le saignement au sondage lors de la mesure de la profondeur des poches, sont autant de facteurs permettant une première évaluation de l'état pathologique. L'usage de sondes étalonnées permettrait de mieux maîtriser l'application des pressions exercées par le praticien. Il faut noter que l'activité de la maladie précède, plutôt qu'elle ne suit, le saignement au sondage. Celui-ci est donc une conséquence plutôt qu'un indice de prévision.

Un *bilan radiographique* permet d'évaluer les dégâts osseux interproximaux. La lyse horizontale, la présence de lyses verticales, la réduction osseuse au niveau des furcations radiculaires peuvent être appréciées globalement. Cependant, les gingivites ne donnent aucun signe radiologique. Des pertes de moins de 3 mm ne sont pas visibles radiologiquement. Les lésions vestibulaires et linguales sont autant d'éléments discrets ou invisibles sur des clichés conventionnels. Le suivi thérapeutique après comblement est encore incertain. Il est probable que les méthodes nouvelles d'imagerie médicale donneront des indications précieuses et constitueront une aide plus efficace au diagnostic.

Les *analyses de laboratoire* donnent des renseignements intéressants. En particulier, la composition du fluide gingival, la teneur en immunoglobulines et en protéines sériques, le nombre de polynucléaires, le taux des collagénases et de leurs inhibiteurs, des prostaglandines PGE2 et de la β -glucuronidase peuvent renseigner sur l'état de la maladie. Pour l'instant, ces données sont d'ordre cognitif et ne constituent pas encore des aides effectives au pilotage de la thérapeutique. Il n'en reste pas moins que sur un plan prospectif on peut penser que de telles investigations pourraient être utiles surtout pour déterminer l'appartenance ou l'exclusion d'un individu à un groupe de patients à risque. Un instrument électronique (le Périotron 600, ...) permet de mesurer le volume du fluide gingival prélevé dans le sillon, ce qui constitue un bon indicateur quantitatif de l'état inflammatoire d'une gencive.

Les *cultures de micro-organismes* et les *sondes moléculaires* sont encore du domaine prospectif. L'identification de certaines souches, ou leur disparition après thérapeutique, intéresse certaines formes cliniques de parodontites. C'est le cas par exemple de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga ochracea* et *Eikenella corrodens* pour la parodontite juvénile. Il faut noter toutefois que ce type de pathologie parodontale ne concerne que 0,1 % de l'ensemble des patients. Il faut donc déterminer très soigneusement les limites des examens à but cognitif et des examens à but

diagnostique qui, dans de très rares cas, peuvent se révéler très utiles sinon indispensables, et en conséquence devraient être pris en charge.

Il faut noter le petit nombre de laboratoires de microbiologie formés à l'isolement et l'identification de bactéries anaérobies et capnophiles de la cavité buccale. Cela limite fortement la pratique de tels examens. En termes d'analyse de rentabilité, les données de la littérature scientifique (Douglass et Fox, 1996) concluent que l'emploi systématique de tests de diagnostic dans la population de moins de 45 ans n'a pas de sens. En revanche, pour une population d'adultes de plus de 45 ans et surtout pour des malades souffrant de maladies parodontales déclarées, des tests de diagnostic pourraient étayer les décisions thérapeutiques et contribueraient à améliorer les soins prodigués.

Au stade de développement actuel des thérapeutiques, il n'est pas encore indispensable de disposer d'outils diagnostiques sophistiqués, la conduite thérapeutique n'étant pas encore à la hauteur du diagnostic et se limitant à des assainissements du terrain à visée antibactérienne non spécifique, accompagnés d'une maintenance active mais très générale.

On peut cependant prédire que, outre l'examen et l'interrogatoire du patient, deviendront un jour nécessaires des analyses :

- du sang périphérique, donnant le titre des anticorps contre les pathogènes présumés et recherchant les marqueurs de maladies intercurrentes,
- de la salive (titre des anticorps et enzymes, comptage bactérien, composition cellulaire et biochimique),
- du fluide gingival (nature des cellules et capacité fonctionnelle, titre des anticorps, toxines et enzymes, produits de dégradation tissulaire, cytokines, eicosanoïdes, pH et Eh, marqueurs de cicatrisation),
- de la plaque sous-gingivale (micro-organismes, toxines et enzymes),
- des marqueurs de l'inflammation gingivale (interleukines, TNF, PGE2, lactoferrine, collagénase, élastase, gélatinase 92 kDa, glucuronidase, propeptide aminoterminal du collagène III),
- des marqueurs du métabolisme osseux (phosphatase alcaline, ostéocalcine, propeptides du collagène I, liaisons croisées de type pyridinoline), ainsi que l'identification des populations cellulaires inflammatoires et immunitaires,
- d'autres sous-produits de la dégradation de l'élastine, de la fibronectine et de la laminine, ... pourraient aussi constituer de bons marqueurs.

Le but de toutes ces analyses est de discriminer les patients à risque évolutif. De telles investigations pourraient également se révéler fort utiles pour les patients présentant des parodontites réfractaires. Enfin, elles pourraient permettre de prédire la fin d'une phase inactive, la maladie parodontale évoluant selon un mode épisodique et irrégulier. Reste à savoir si le rapport dépense/aide à la décision est rentable, et si cette aide est effective.

Bien que, pour l'instant, de telles mesures soient encore très prospectives, il existe déjà des kits permettant le dosage de la collagénase (Periocheck), de l'élastase (Prognostick), de la β -glucuronidase et de l'aryl-sulfatase (Pathotek), du propeptide aminoterminal du collagène III. Le dosage d'enzymes cytoplasmiques issues de la lyse cellulaire telles que l'aspartate aminotransférase constitue un indicateur de dommages tissulaires, dont l'expression reflète bien les phases actives de la maladie parodontale. Les récepteurs des leucocytes polynucléaires neutrophiles pourraient fournir également de bons marqueurs de la maladie dans certains cas (CD 11b, CD16, LFA-1, CD54 ou ICAM-1).

Théoriquement, nous pouvons attendre de tels marqueurs plusieurs types d'information :

- diagnostic de la maladie,
- diagnostic de susceptibilité à la maladie,
- identification des composants normaux présents à une concentration anormale,
- identification des composants anormaux.

Ce qui devrait permettre d'établir :

- un pronostic de déclenchement de lésion sur un site initialement sain,
- une prévision de réveil d'une zone atteinte mais temporairement quiescente,
- une indication sur le caractère actif extemporané d'un site suspect.

Des traitements s'appuyant sur des critères de diagnostic plus évolués que la simple observation clinique et l'anamnèse de la maladie permettront probablement des thérapeutiques plus spécifiques et donc plus efficaces. On devrait pouvoir ainsi réduire le nombre de patients présentant des parodontites réfractaires.

À ce jour, l'*approche génétique*, qui semble constituer une piste pour les maladies parodontales du type parodontite juvénile, ne semble pas pouvoir être étendue à toutes les formes de ces pathologies. Le dilemme actuel est le suivant : existe-t-il une susceptibilité génétique de réponse à une bactérie spécifique ou s'agit-il d'une altération de la réponse immune à une bactérie présente normalement dans la flore? Quelle que soit la réponse, il apparaît que la flore et l'hôte ne sont pas des variables indépendantes. La susceptibilité de l'hôte à laquelle s'ajoute le facteur de risque que constitue l'environnement des tissus parodontaux entraîne une altération qui peut rester localisée ou se généraliser. Un certain nombre de facteurs génétiques peuvent moduler les facteurs d'apparition de la maladie ou sa progression.

Certaines formes de parodontites juvéniles sont transmises selon un mode mendélien. Gènes et infections microbiennes sont des facteurs déclenchants de la maladie. Un certain nombre de dysfonctions survenant au cours des parodontites juvéniles (dysfonctions des neutrophiles, réponse

des PGE2 en réponse aux LPS bactériens, réponse des lymphocytes T) peuvent constituer autant de facteurs régulés génétiquement.

Certains sites géniques sont déjà déterminés. Des études d'épidémiologie moléculaire devraient permettre d'identifier les gènes intervenant comme facteurs de risque pour ces patients. Cette approche est intéressante même s'il ne s'agit que d'une forme très particulière des parodontites dont il faut rappeler, une fois de plus, qu'en l'état actuel de la question, elles ne concernent que 0,1 % de la population. Il faut cependant engager ce type d'études pour analyser un groupe bien précis présentant une forme de pathologie sans ambiguïté, ce qui devrait limiter le nombre de gènes candidats. De telles études n'ont pas encore vraiment été entreprises pour les pathologies parodontales de l'adulte, qui représentent le plus grand nombre de malades à traiter.

Valeur des modèles animaux en parodontologie

Comme pour toute approche nouvelle d'une pathologie et de ses thérapeutiques, un certain nombre d'investigations se pratiquent d'abord sur des cultures cellulaires mono- ou tridimensionnelles. Les complexités cellulaire et matricielle d'un tissu et les interactions entre différents paramètres rendent souhaitable la poursuite de ces études sur des cultures organotypiques ou des modèles tissulaires. On peut passer ensuite à l'étude sur des modèles animaux qui se pratique habituellement avant le transfert prudent des données ou des résultats à l'expérimentation sur l'homme.

Les études des modèles animaux passent comme les études humaines par le contrôle de la plaque dentaire. Des brossages-détartrages-polissages-précèdent et/ou accompagnent toute expérimentation.

Les modèles de lésions osseuses aiguës sont uniquement de type chirurgical. Les modèles de lésions osseuses chroniques sont exclusivement de type irritatif. Certains modèles combinés sont de type à la fois chirurgical et irritatif.

Pour les primates, on utilise l'insertion de dispositifs visant à provoquer l'accumulation de plaque et permettant d'inoculer une souche bactérienne pathogène. Le chien a des dents dont la forme diffère de celle de l'homme. Son parodonte diffère aussi. Ces animaux développent des parodontites spontanées et sont recrutés pour des investigations essentiellement thérapeutiques. Les rongeurs sont utilisés pour des études bactériologiques, immunologiques et pour le développement de vaccins. Le parodonte du rat ressemble assez à celui de l'homme.

Même si l'avantage de ces études animales est de pouvoir être menées sur des groupes homogènes et ainsi minimiser les effets de la variabilité

biologique, les lésions parodontales étudiées sont spécifiques et différent de celles de l'homme. De plus, les lésions provoquées diffèrent des lésions naturelles et, de ce fait, cicatrisent différemment. Il faut donc prendre garde aux spécificités de modèle et d'espèce quand on transfère les résultats de l'animal à l'homme.

Thérapeutiques préventives en parodontologie

C'est un domaine où les possibilités sont très grandes et où l'essentiel reste à faire. En termes de santé publique, des résultats majeurs peuvent être escomptés à court, moyen et long termes, programmes de prévention et de maintenance se recoupant largement.

À court terme, la prévention permet d'éviter pour une bonne part les gingivites. Elle permet donc ainsi d'éviter l'évolution de la gingivite vers la parodontite.

À moyen terme, on peut espérer réduire le nombre de lésions parodontales, et stabiliser les parodontites traitées.

Les résultats à long terme devraient permettre sinon l'éradication de la maladie, du moins la limitation du nombre de malades. Dans le cas contraire, ce nombre augmenterait avec le vieillissement de la population.

La colonisation des sites parodontaux résulte probablement d'une modification de l'environnement local qui favorise la prolifération, dans un territoire limité, de pathogènes déjà présents en petit nombre. Ceux-ci produisent des facteurs capables de léser l'hôte. Que la plaque soit spécifique ou non, on peut envisager de prévenir la maladie, non seulement en inhibant les pathogènes potentiels, mais en interceptant les facteurs responsables de la transition vers une plaque pathogénique. La prévention en parodontologie sera donc effectuée par des approches antimicrobiennes et des approches anti-inflammatoires.

On sait aujourd'hui **contrôler la plaque** par des moyens non spécifiques, essentiellement mécaniques, particulièrement efficaces dans le contrôle de la gingivite. La mise en route de protocoles d'hygiène bucco-dentaire mécanique a débouché sur une amélioration globale spectaculaire de la santé parodontale et dentaire. Cependant, l'élimination de la plaque n'empêche pas la recolonisation par des pathogènes potentiels. De fait, le petit groupe touché par les formes les plus sévères de parodontites continue à augmenter depuis deux décennies. Cela pourrait devenir un réel problème si des programmes d'hygiène bucco-dentaire cohérents n'étaient mis en place. Cependant, entre une majorité de patients mal traités et une minorité

demandant des techniques plus délicates, le bénéfice en termes de santé publique fait pencher indiscutablement vers le contrôle de la plaque.

Des **antibactériens spécifiques** peuvent être utilisés. Les **antibiotiques** ont leur place dans le traitement de parodontites à progression rapide, en complément de débridements mécaniques. Il serait risqué cependant de préconiser leur emploi en prévention communautaire. La plupart des pathogènes parodontaux étant des anaérobies stricts ou facultatifs, les imidazoles ont été recommandés hors du cadre de la prévention. Les tétracyclines ont une double action antibactérienne et inhibitrice des métallo-protéinases.

Sur un plan prospectif, on peut envisager des thérapeutiques de prévention par blocage de l'adhésion. Pour cela, il faut mieux identifier les adhésines bactériennes de surface et caractériser leurs récepteurs (pellicule exogène acquise, ou surface d'autres bactéries). Une autre stratégie pourrait reposer sur l'inhibition de réactions enzymatiques. Tout ceci est du domaine prospectif, encore éloigné de la pratique clinique.

L'utilisation de **molécules anti-inflammatoires** appartient également au domaine prospectif. L'inflammation, essentielle pour la défense du parodonte, constitue inévitablement une seconde source d'agression pour les tissus parodontaux. L'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens réduit la perte osseuse. Les nombreuses cytokines produites par les cellules résidentes et les leucocytes infiltrants doivent être évaluées en termes d'inhibition.

Le blocage des enzymes de l'hôte par la tétracycline ou d'autres inhibiteurs constitue une autre piste possible.

Certains polysaccharides offrent des perspectives prometteuses en tant que modulateurs de la réponse inflammatoire locale.

Le renforcement de la santé générale des patients et de leur résistance à la maladie par l'amélioration de la nutrition et par le traitement des maladies intercurrentes (par exemple le diabète) est aussi une voie de prévention.

Technologie de la prévention

L'élimination de la plaque bactérienne de la région dento-gingivale est la méthode la plus efficace pour prévenir gingivites et parodontites. **La prévention passe d'abord par des mesures d'hygiène bien instruites, l'usage rationnel de dispositifs complémentaires, l'acquisition d'une bonne dextérité manuelle et la réactivation régulière de ces recommandations.** Comme on ne peut totalement éliminer la plaque des faces proximales des dents à l'aide d'un bon brossage, des brossettes, des fils de

soie et des bâtonnets inter-dentaires doivent obligatoirement être utilisés selon les particularités anatomiques de chaque espace.

De nombreux produits ont été proposés pour compléter l'élimination mécanique : antibiotiques (tétracyclines, pénicilline), bisbiguanides (chlorhexidine, alexidine), huiles essentielles, ions métalliques (zinc, cuivre, étain), extraits de plantes (sanguinarine), phénols (triclosan, thymol), ammoniums quaternaires (chlorure de cétylpyridinium, hexétidine), surfactants (sulfate de lauryl laurylé), bicarbonate de sodium, associés à des bains de bouche ou incorporés dans les dentifrices.

Tous ces produits sont évalués par rapport à l'action de la chlorhexidine, qui semble être le produit le plus actif, avec un large spectre et une faible toxicité. La rémanence du produit sur les surfaces dentaires et gingivales prolonge son action antibactérienne. Malheureusement, des colorations dentaires et des altérations temporaires de la perception du goût peuvent se manifester.

De plus, tout un arsenal de produits venant de la pharmacie ou de la cosmétologie agissent avec des bonheurs divers en permettant le contrôle plus ou moins efficace de la plaque.

Les stratégies vaccinales ont-elles un avenir en parodontologie ?

Des divergences sont apparues au sein du groupe d'experts comme dans l'ensemble de la littérature quant aux stratégies vaccinales.

- Pour le premier groupe, partisan d'explorer plus avant la situation, un certain nombre d'observations établissent que le taux des anticorps développés dans le fluide gingival augmente après altération du parodonte. Ces anticorps auraient donc un rôle protecteur local. Le but d'un vaccin étant de protéger le malade contre la maladie et non d'empêcher la colonisation par l'agent pathogène, se pose alors la question d'une vaccination locale ou générale. Une partie des anticorps est synthétisée localement dans l'environnement parodontal. Il semble que la vaccination par voie parentérale avec des germes tués ou des protéines purifiées soit une excellente voie de recherche. Des stratégies de vaccination avec un ADN nu recombinant pourraient donner une immunité humorale et cellulaire avec mémoire de longue durée.

À l'heure actuelle, des stratégies peuvent être esquissées sur la base de nos connaissances sur l'immunité parodontale. La progression de l'incidence de ces maladies en fera un des problèmes à régler pour l'ensemble de la population et, compte tenu de la longueur de la mise au point de stratégies vaccinales, il est souhaitable que de telles orientations soient prises le plus rapidement possible.

- Pour le second groupe, les maladies parodontales sont associées à un seuil de quantité de bactéries saprophytes, seuls les individus « à risque » présentant des lésions parodontales. Par définition, il n'y a ni caractère infectieux ni contagieux. Il n'y a pas non plus de déficience de l'immunité spécifique. La réponse immunitaire est dotée d'effets proinflammatoires et différentes analyses suggèrent que la réponse immunitaire est non pas protectrice mais destructrice dans cette affection. Il apparaît donc que des stratégies de type vaccinal ne feraient qu'exacerber la réaction inflammatoire et les réponses immunes pathogènes. Dans ce contexte, la stratégie vaccinale serait non seulement inopérante mais risquée.

Perspectives de recherche

L'état actuel des problèmes de santé publique et socio-économiques posés par les maladies parodontales ne permet pas d'envisager la vaccination comme une approche préventive des lésions parodontales. Il est nécessaire de développer dans un avenir proche un axe principal de recherche fondamentale destiné à définir à moyen terme les mécanismes immunologiques impliqués dans les étapes précoces de présentation antigénique conduisant à la pathologie inflammatoire. Il comporte plusieurs pistes :

- l'analyse des mécanismes impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T dans la muqueuse buccale, aboutissant à une hypersensibilité retardée;
- l'analyse de la possibilité d'induire une tolérance orale aux bactéries de la flore buccale les plus souvent associées aux maladies parodontales;
- l'étude de la modulation de l'activité des médiateurs pro- et anti-inflammatoires et ou de facteurs de croissance.

Les différentes formes de thérapeutiques parodontales

Hors du cadre de la prévention et des stratégies de contrôle de la plaque, il existe deux types d'approches thérapeutiques en parodontologie : des traitements non chirurgicaux et des traitements chirurgicaux. Globalement, ces méthodes thérapeutiques visent à éliminer les niches écologiques de la plaque et à mieux contrôler sa reformation. De nouvelles orientations ont pour ambition de régénérer les tissus disparus. L'ensemble des thérapeutiques proposées à ce jour demande encore à être validé en termes de procédure dite « qualité » (instauration, contrôle, conduite). La pratique, souvent empirique, de la parodontologie pourrait s'en trouver modifiée, ainsi que la prise en charge.

Les **traitements non chirurgicaux** des parodontopathies consistent à assainir par *détartrage supra- et sous-gingival* les surfaces dentaires auxquelles la plaque et le tartre adhèrent. Ce travail est habituellement suivi d'un *curetage/surfaçage* sous-gingival du versant dentaire des poches parodontales. De nombreuses études ont montré que l'élimination de la plaque et du tartre suffisait à améliorer l'état des gencives, sans même qu'un surfaçage soit entrepris.

Le surfaçage a quand même ses indications car des endotoxines bactériennes ou des lipopolysaccharides viennent s'adsorber à la surface du ciment et de la dentine, quand elle est à nu. Le surfaçage élimine la couche superficielle du tissu contaminé. Il permet de réduire les rugosités propices à la pérennité des dépôts.

Le détartrage supra- et sous-gingival ainsi que le surfaçage seront effectués soit à l'aide d'instruments manuels, soit à l'aide de dispositifs ultrasonores. Les deux techniques donnent de fait des résultats équivalents, l'essentiel étant le *débridement mécanique* de la poche sous-gingivale, en dépit du fait que des reliquats demeurent. Le but est aussi de réduire les irrégularités de surface. Dans les furcations, les instruments ultrasonores seraient plus efficaces que les instruments manuels. On considère que, jusqu'à une profondeur de poche de 5 à 6 mm, ces thérapeutiques non chirurgicales seraient aussi efficaces que les thérapeutiques chirurgicales dont le mérite est essentiellement de permettre un meilleur accès au site lésé. Le temps nécessaire à de telles interventions est de l'ordre de 30 minutes par sextant. Le curetage tissulaire, visant à éliminer du versant muqueux de la poche le tissu épithélial et une partie du chorion conjonctif contaminé, s'avère tout à fait inutile. Au contraire, cette manœuvre constitue un facteur de recontamination bactérienne. On considère donc aujourd'hui que l'élimination délibérée des tissus mous de la poche parodontale par un curetage sous-gingival n'est pas plus favorable à l'évolution de la lésion que les seuls détartrage et surfaçage radiculaire.

Par ces traitements non chirurgicaux, de bons résultats sont obtenus en termes de réduction de profondeur de poche (certains considèrent cependant que cette réduction est inférieure à celle que l'on obtient avec les techniques chirurgicales).

D'autres pratiques sont utilisées :

- pose d'attelles de contention ou des ligatures. Ces pratiques n'ont aucun effet réel sur la mobilité mais permettent au patient de retrouver un certain confort lors de la manducation, ou de limiter les préjudices esthétiques,
- irrigations systématiques pour la mise en place de médicaments *in situ*.

Les **traitements chirurgicaux** sont, pour l'essentiel, des traitements de chirurgie gingivo-osseuse.

La *chirurgie muco-gingivale* est une chirurgie de surface visant à améliorer l'environnement parodontal, pour un meilleur contrôle de la plaque par

le patient ou par un professionnel de santé. Elle comprend des procédures d'extension de la gencive d'une part, et de recouvrement radiculaire d'autre part. La chirurgie muco-gingivale visant à augmenter la zone de gencive kératinisée pour prévenir une maladie parodontale ou pour améliorer la longévité de la denture n'est pas justifiée. Les techniques de lambeaux pédiculés, de rotation ou de translocation, font maintenant partie intégrante des thérapeutiques dites de régénérations tissulaires guidées (RTG).

Les traitements de chirurgie gingivo-osseuse incluent des procédures d'élimination des poches par lambeaux d'accès suivis de repositionnement apical avec ou sans chirurgie osseuse (comblement et remodelage), des résections ou gingivectomies à biseau interne ou externe, des lambeaux visant à la réduction des poches : lambeau de Widman modifié, curetage gingival, procédures d'excision visant à reformer une nouvelle attache.

Au cours de la 1^{re} Conférence Européenne de Parodontologie de 1994, un certain nombre de conclusions ont été présentées :

- Le gain ou la perte de profondeur d'attachement du parodonte ne dépend pas du type de chirurgie parodontale pratiqué.
- Toutes les méthodes utilisées pour traiter des sillons ayant une profondeur initiale de 1 à 3 mm provoquent une légère perte de profondeur d'attache.
- Quand les praticiens traitent des poches de 7 à 12 mm, toutes les méthodes utilisées en réduisent la profondeur.
- Les niveaux d'attache après chirurgie ne reflètent pas toujours la réduction de profondeur des poches.
- La chirurgie osseuse n'est pas indispensable pour réduire la profondeur des poches ou pour maintenir le niveau de l'attache. Indépendamment des thérapeutiques utilisées, une lésion parodontale guérit toujours avec formation d'un épithélium de jonction long.
- De nouveaux niveaux d'attache peuvent être obtenus en utilisant des membranes limitant ou empêchant la migration de cellules indésirables et favorisant celle des cellules provenant du ligament alvéolo-dentaire et des cellules osseuses qui repeuplent les espaces périodontaux altérés : c'est le concept de la restauration tissulaire ou osseuse guidée (RGD).

Au cours de cette expertise collective, il a été estimé que la question posée était suffisamment vaste pour ne pas inclure dans le débat le problème des implants. Les implants dentaires constituent une possibilité thérapeutique extrêmement intéressante, qui mériterait à elle seule une autre expertise collective.

Les résultats à moyen et long termes des thérapeutiques chirurgicales et non chirurgicales ne peuvent rester stables et satisfaisants que si la maintenance post-chirurgicale est assurée. Un grand nombre d'études contrôlées ont établi que des thérapeutiques parodontales incluant la motivation du patient, son éducation à l'hygiène bucco-dentaire, le

détartrage/surfaçage ne peuvent être couronnées de succès qu'à condition d'être accompagnées d'une bonne maintenance.

L'approche non chirurgicale serait à elle seule aussi efficace que le traitement chirurgical, si ce n'est la facilité d'accès aux sites profonds ou aux furcations que ce dernier procure. À cet égard, les lambeaux d'accès peuvent rendre de grands services. Les résections osseuses ne sont pas nécessaires pour obtenir la guérison de lésions angulaires ou osseuses. La maintenance et le rappel tous les 3 à 4 mois pendant quelques années sont des prérequis pour assurer le succès de ces thérapeutiques. En l'absence d'un bon suivi post-thérapeutique, en d'autres termes d'une bonne maintenance, il est clair que ces dépenses de santé publique sont parfaitement inutiles et que la récurrence est de règle.

Matériaux de substitution des tissus minéralisés

Les **céramiques bioactives en phosphate de calcium** peuvent être utilisées pour traiter les lésions angulaires et osseuses. Toutes ces céramiques peuvent être biodégradées à des degrés divers. Des macrophages nettoient la surface du biomatériau implanté. Une précipitation de Ca et de phosphate se produit alors à la surface et entre les grains du biomatériau. Puis, à plus long terme, l'ostéointégration se poursuit par une véritable ostéogénèse autour et dans les pores de l'implant.

Sont actuellement utilisés ou en cours d'investigation :

- Les **matériaux à base d'hydroxylapatite (HA)** : la transformation de particules en tissu osseux reste discutable et l'on peut retrouver ces particules encapsulées dans une coque fibreuse. La guérison n'est pas prouvée histologiquement. L'ostéoconductivité de ce matériau est loin de faire l'unanimité. L'HA poreuse est toutefois mieux envahie par de l'os que l'HA dense.
- Certains **carbonates de calcium** tels que le corail sont également utilisés, cependant il est établi que les formes poreuses de type corail favorisent la résorption et la dissolution du matériel implanté. Ce biomatériau fait l'objet de très sévères critiques.
- Les **polymères** : le polyéthylméthylmétacrylate n'a pas encore apporté la preuve de sa valeur en tant que matériau susceptible de combler les lésions parodontales.
- Les **bioverres** : aucune étude sur l'animal ou sur l'homme ne permet d'étayer son usage en thérapeutique parodontale.

Régénération tissulaire guidée (RTG)

La RTG vise à la régénération *ad integrum* du complexe parodontal. Tous ces tissus, quand ils ne sont pas agressés, sont le siège d'un renouvellement cellulaire à partir des cellules souches capables de former un nouveau ligament alvéolo-dentaire et du ciment. Les cellules osseuses de type ostéoblaste se différencient à distance à partir du périoste ou d'espaces endostés et migrent jusqu'aux sites à reconstruire. Les ostéoclastes qui participent aussi à la vie du tissu osseux sont recrutés à distance également. Les études en cours sur les propriétés biologiques, le potentiel de différenciation et les facteurs de croissance et d'adhésion des cellules des tissus parodontaux permettront d'affiner et d'améliorer les techniques de régénération tissulaire.

Pour l'instant, l'usage de membranes vise essentiellement à empêcher la prolifération épithéliale et à favoriser la différenciation d'un tissu ayant potentiel à devenir du ligament et du ciment. Après une première génération de membranes non résorbables (membranes en polytétrafluoroéthylène expansé ou en cellulose) impliquant donc une ré-intervention sur les sites traités, une seconde génération de membranes résorbables est maintenant disponible. Il s'agit de membranes de collagène ou de polymères de type polylactide, ou encore de polylactide/polyglycolide. Le collagène pose quelques problèmes du fait de risques de sensibilisation et de contamination par les prions bovins. Après une phase d'hydratation des copolymères d'acide lactique/acide glycolique, le matériau va se déformer et adhérer aux surfaces des tissus environnants. Il se dégradera et se résorbera en deux semaines environ. Les données chez l'animal et chez l'homme sont prometteuses, même si l'usage de ces techniques doit demeurer restreint. Dans les pertes de substance osseuse importantes, des greffes osseuses autologues, homologues ou hétérologues sont utilisées conjointement avec les membranes résorbables. On peut prévoir que phosphates de calcium bioactifs, biomembranes résorbables, cellules autologues, antibiotiques et facteurs de croissance constitueront les outils de demain de cette régénération tissulaire.

Cas particulier de cette RTG, la **régénération osseuse guidée (ROG)** devrait permettre de combler les défauts osseux et les pertes de substances liés à la maladie parodontale ou d'ordre traumatique ou chirurgical. La pose de membranes et la mise en place de greffons ou de matériaux bioactifs permettent alors de régénérer de l'os alvéolaire.

Maintenance du résultat

La maintenance recoupe largement les problèmes de prévention dans la mesure où elle consiste à prévenir la formation de la plaque par un *traitement parodontal de soutien*, au terme d'une série de thérapeutiques, chirurgicales ou non.

Il s'agit :

- de prévenir la transformation de la gingivite en parodontite (prévention primaire). Il s'agit alors d'une *maintenance préventive*. L'information et la formation du patient aux techniques d'hygiène bucco-dentaires constituent l'essentiel de ce type de maintenance;
- de prévenir la récurrence des parodontites après traitement (prévention secondaire). Dans ce cas, il s'agit d'une *maintenance post-thérapeutique*. Elle vise à maintenir la plaque au niveau minimal. Outre des instructions d'hygiène, un nettoyage effectué par un professionnel sera pratiqué à intervalles réguliers, ainsi que des surfaçages. Chimiothérapies locales et irrigations sous-gingivales après débridement assureront le maintien de la guérison;
- de prévenir, ralentir ou arrêter la progression de maladies parodontales (*maintenance palliative*) chez des patients qui ne peuvent recevoir des soins adaptés, soit par manque de compliance, soit pour cause de mauvaise hygiène, soit pour causes d'altérations générales de l'organisme impossibles à traiter (déficience du système immunitaire).

Au terme de la première année d'un traitement parodontal, on estime que 94 % des patients coopèrent et pratiquent une bonne maintenance. La 2^e année, 65 % des patients seulement maintiennent leur discipline. On évalue à 34 % le nombre de patients poursuivant leurs efforts au terme de la 3^e année. Après 8 ans, seuls 16 % des patients poursuivent les traitements de maintenance. Ces pathologies n'apparaissent pas comme graves aux patients et au terme d'une étape thérapeutique excessivement longue, l'information et la prise de conscience sont graduellement occultées.

Certaines caisses de sécurité sociale, en Allemagne par exemple, prennent en charge, dans le cadre d'un traitement des parodontites, une consultation de maintenance à raison d'une heure de traitement tous les trois mois. Cette maintenance est assurée par un hygiéniste. Si une récurrence se produit 6 mois après le traitement, une nouvelle demande doit être présentée auprès de l'assurance maladie.

Dans le cadre de cette prévention et de cette maintenance, le groupe d'experts émet trois recommandations :

L'impérieuse nécessité de créer en France un corps d'hygiénistes ayant reçu une formation spécialisée de deux ans, tel qu'il existe dans

de nombreux pays anglo-saxons ou scandinaves. Le travail réalisé par l'hygiéniste comporte un examen radiographique, le détartrage, le surfaçage radiculaire, le contrôle de plaque, l'apprentissage par le patient de l'auto-évaluation de son hygiène, le passage de brossettes interdentaires dans des zones inaccessibles à la brosse conventionnelle et le polissage à l'aide de pâtes fluorées. Ce sont autant d'étapes qui doivent être accomplies sous la direction d'un parodontologiste. Le praticien pour sa part est responsable du diagnostic, d'une stratégie adaptée aux besoins individuels, de la détermination du pronostic en fonction des sites et des sujets. Des hygiénistes peuvent utilement contribuer à la prévention primaire et secondaire, en assurant une éducation individuelle et une éducation de groupe. L'opinion du groupe d'experts est que ce travail ciblé est parfaitement réalisable par ce personnel auxiliaire de santé, alors qu'il n'est pas jugé valorisant par des praticiens en comparaison avec la chirurgie parodontale, et de ce fait moins bien réalisé en général.

L'éducation à la santé bucco-dentaire se réalise dans un premier temps dans les écoles maternelles et primaires. Ce travail vise essentiellement la prévention de la carie des dents temporaires et des premières dents permanentes. On ne peut que souligner une carence de ce type d'information ultérieurement, quand, aux alentours de la puberté, apparaissent les premières gingivites pré- et post-pubertaires. Le travail éducatif n'est pas mené chez les adolescents, ni chez les femmes enceintes qui présentent au cours de leur grossesse des gingivites gravidiques. Le groupe suggère que des campagnes d'information soient entreprises au même titre que celles qui portent sur la prévention de la carie, auprès des enseignants et des élèves. La MGEN, commanditaire de cette expertise collective auprès de l'INSERM et partenaire influent de la Mutualité française, devrait jouer un rôle important dans ces campagnes d'information qui viseraient à diminuer, sinon à supprimer, les gingivites et, de ce fait, à faire baisser le nombre de patients nécessitant des soins pour parodontites. À cet égard, les bulletins des mutuelles pourraient diffuser des informations précises et des enseignements d'hygiène bucco-dentaire. Le groupe est prêt à apporter, si c'est estimé nécessaire, son concours au moins initiateur.

Le développement de l'enseignement du diagnostic et des thérapeutiques parodontales aux étudiants en chirurgie dentaire, encore insuffisant en France. Laisser à des formations post-universitaires spécialisées suivies à titre onéreux ou à des formations universitaires le soin d'assurer la formation des praticiens spécialisés n'est pas convenable. Il faudrait pour le moins que – en l'absence d'hygiénistes en France et en attendant que cette lacune soit comblée par les pouvoirs publics – 95 % des traitements de prévention et de maintenance soient assurés par des omnipraticiens et que seulement 5 % des thérapeutiques plus complexes soient appliquées par les parodontologistes. Rappelons que, si les gingivites atteignent la quasi-totalité des patients, 15 % environ de ceux-ci présentent une

parodontite qui demandera des soins plus complexes. On ne peut que retenir le contraste entre le temps passé par 83,5 % des omnipraticiens pour expliquer les règles d'hygiène bucco-dentaires essentielles en moins de 10 min par patient et par 65 % d'entre eux pour réaliser un détartrage complet en moins de 15 min, et le temps passé par un parodontologiste pour les mêmes actes. Ces derniers suppriment le tartre d'un quadrant ou un sextant en 30 min environ, effectuent le surfaçage d'un sextant en 30 min, une chirurgie parodontale étant pratiquée dans un temps variant entre 77 et 109 min. Il est probable que la rémunération codifiée d'actes figurant ou ne figurant pas à la nomenclature et le versement d'honoraires hors-nomenclature après entente directe contribuent directement à cette différence. C'est une des ambiguïtés soulignées par l'étude socio-économique présentée au chapitre 12. C'est à terme cependant la santé bucco-dentaire des patients qui en fait les frais. La santé parodontale passe donc très clairement par la formation des praticiens, formation au cours des études, formation post-universitaire, et, de façon corrélée, par une révision des conditions d'exercice et de la nomenclature.

Faut-il maintenir par ce flou dans la nomenclature des actes professionnels et cette absence de prise en charge réelle, cet « espace de liberté » cher à des praticiens qui ne pourront ainsi traiter qu'une frange minimale de la population française? Ou bien faut-il revoir la liste des actes, prendre en charge efficacement la prévention par une nomenclature adaptée et traiter ainsi un vrai problème de santé publique?

La maintenance passe par le contrôle de la plaque, incluant des pratiques de polissage et de fluoruration pour les faces proximales de dents inaccessibles au brossage individuel, même en utilisant des coins de bois ou des fils de soie. L'autoévaluation soigneusement contrôlée à l'aide de révélateurs de plaque et calibrée par comparaison avec des séances effectuées par des professionnels constitue un facteur majeur de la maintenance.

Des agents chimiques de prévention de la plaque visent à prévenir l'adhésion de la plaque et la multiplication des colonies bactériennes. À cet égard la chlorhexidine semble être le meilleur agent de prévention. L'adsorption de ce produit sur les surfaces muqueuses et dentaires et son pouvoir inhibiteur sur la multiplication cellulaire sont exemplaires et servent de référence pour tous les produits à évaluer. Différentes pistes sont actuellement explorées : anti-adhésifs visant à détacher les micro-organismes de leur support, agents anti-infectieux etc. L'ensemble de ces mesures et leur suivi devraient permettre d'éviter à la plupart des gingivites de basculer dans les parodontites, de récidiver après traitement, de perdre des organes dentaires. La maintenance permet aussi de lutter contre la formation de foyers infectieux chroniques dont on connaît l'incidence sur diverses formes de cardiopathies et sur d'autres organes essentiels. Les bactériémies chroniques favorisent la formation de foyers latents à distance. Pour conclure, il est clair que, pour un pays disposant

d'un système correct de couverture du risque de maladie, les dépenses afférentes à une prévention bien conçue sont bien moins élevées que les dépenses mises en jeu pour des thérapeutiques complexes ainsi que, en l'absence de traitement, pour des hospitalisations dans des services spécialisés, conséquences prévisibles de ces pathologies parodontales que l'on veut minorer.

Données socio-économiques

La liste des actes inscrits à la nomenclature et leur cotation laissent perplexe. Elles devraient être impérativement revues à la lumière des pratiques actuelles.

Les maladies parodontales apparaissent importantes en termes de prévalence. Elles sont sans doute d'un coût élevé, non encore évalué réellement. Elles sont susceptibles d'être réduites très fortement à l'aide d'actions simples de prévention destinées à en prévenir ou à en retarder l'apparition et ultérieurement à en limiter les séquelles. Elles peuvent être efficacement traitées à condition que les soins fassent l'objet d'un bon suivi par le praticien. Les coûts sont si importants et les taux de remboursement si faibles qu'ils entraînent sans doute un renoncement massif aux soins et aux traitements pour certaines personnes.

À partir d'une enquête décennale sur la santé et les soins médicaux en 1991, on a pu estimer que la part dévolue aux séances de soins parodontaux est de 3,7 % de l'ensemble des soins dentaires. Il existe peu de données épidémiologiques sur les parodontopathies en France. On peut toutefois considérer que les soins du parodonte représentent entre 3,7 et 10,3 % des séances et 15 % des actes dentaires. Les femmes et les personnes de moins de 50 ans recourent davantage à ce type de soins.

Des facteurs socio-économiques affectent le suivi du traitement préventif. Les visites régulières de contrôle chez le chirurgien-dentiste et le brossage quotidien des dents constituent un programme d'éducation à l'hygiène dentaire minimale. L'acceptabilité de ces programmes n'est assurée que pour 36 % des patients.

Figurent à la nomenclature générale des actes professionnels :

- le détartrage, à raison de 2 séances maximum par séquence de soin,
- le traitement des gencives quelle que soit la technique utilisée, à raison de 9 séances par an,
- la ligature,
- l'attelle métallique
- la prothèse attelle de contention.

Les interventions à lambeaux sont assimilées à une gingivectomie cotée DC20 ou KC20 pour un quadrant ou un secteur (de canine à canine). Quatre DC20 ou KC20 sont acceptés au maximum par cavité buccale. On peut noter à cet égard que les parodontologistes interviennent plus souvent par sextant que par quadrant. Il conviendrait donc d'harmoniser la cotation.

D'autre part, un bon nombre d'actes de chirurgie muco-gingivale, greffes gingivales, greffe osseuse, mise en place de matériaux de comblement, ne figurent pas à la nomenclature des actes professionnels. Ces actes inopposables doivent-ils être pris en charge par les caisses ou constituent-ils un « espace de liberté »? Selon la conception de la prise en charge de la santé par des organismes publics, des mutuelles ou des assurances privées, la réponse diffère. Si l'évaluation des soins parodontaux est difficile sinon impossible, c'est probablement parce que la faiblesse de la prise en charge discrédite l'envoi des feuilles de demande d'entente préalable, pour un remboursement très faible face à un devis global élevé, d'où un pourcentage important d'abstentions. Nous avons pu constater que, même pour une mutuelle comme la MGEN, la part des remboursements de soins liés aux pathologies parodontales reste très variable.

Une étude rétrospective menée avec l'aide de la MGEN dans le cadre de cette expertise a permis d'analyser 173 dossiers adressés au siège national de la MGEN en 1996. Sur l'ensemble de ces dossiers, 69 % émanent d'individus du sexe féminin. L'âge moyen est de 50,6 ans (51,7 pour les hommes et 50,1 ans pour les femmes). Après remboursement des prestations de la Sécurité Sociale et du complément versé par la MGEN, la somme moyenne restant à la charge du patient correspond à 70 % du débours total. En l'absence de prise en charge spécifique pour soins coûteux, le patient aurait payé en moyenne 83,9 % du montant initial. Quelles que soient les limites de cette enquête, elle souligne l'importance des dépenses à la charge du patient.

De toute évidence, une actualisation de la nomenclature générale des actes professionnels dentaires s'impose, afin de faire coïncider les actes et leurs cotations selon les données actuelles de la science, sans assimilation abusive. Il serait illusoire de penser que des actes délicats, faisant appel à des techniques spécialisées et à des biomatériaux performants, puissent devenir moins onéreux. Pratiqués dans de bonnes conditions et suivis d'une maintenance appropriée, ces actes produisent un pourcentage important de succès. Rares sont les thérapeutiques qui permettent d'enrayer la progression de la maladie et de favoriser la régénération des tissus assainis. Cela demande des thérapeutiques onéreuses. Mais les caisses d'assurance-maladie doivent-elles prendre en charge une dentisterie de crise, très spartiate, faite d'avulsions et de prothèses de substitution? Ces pratiques minimalistes entraînent en effet d'autres problèmes de santé publique à moyen terme, répercussions nutritionnelles par exemple. Des

dépenses importantes sont donc à prévoir, d'autant plus que le vieillissement des populations s'accompagnera d'une augmentation des désordres parodontaux à assumer. Il faut mettre en route une démarche de prévention qui, dans quelques années, permettra de faire baisser non pas le coût des thérapeutiques parodontales, mais le nombre d'actes qui devront être effectués.

Le problème est posé de la **création d'un corps d'hygiénistes** et du **développement de l'éducation** de tous dans le domaine de l'hygiène bucco-dentaire. Parallèlement, des travaux de recherche permettront d'améliorer les agents pharmacologiques utilisés dans le cadre de la prévention et de développer des thérapeutiques plus biologiques, plus médicales et moins chirurgicales, d'élaborer des biomatériaux mieux adaptés aux buts visés de comblement et de régénération tissulaire. Il s'agit là de tout un ensemble de thérapeutiques qui pourraient devenir moins onéreuses, et dont on peut prédire qu'elles seront plus efficaces. Ces orientations devraient permettre d'assurer la santé parodontale des patients du XXI^e siècle.

ANALYSE

Introduction

Les parodontopathies constituent une des principales pathologies à l'origine des traitements bucco-dentaires. Elles interviennent pour 30 à 40 % dans les causes d'extraction dentaire, tandis que 50 à 60 % des avulsions sont dus aux conséquences de la carie. Le tableau suivant donne un aperçu récent de la situation aux États-Unis. En France, il est probable que ces données correspondent globalement à la situation actuelle.

	Absence de poches dont la profondeur égale ou dépasse 4 mm	Profondeur des poches comprise entre 4 et 6 mm	Profondeur des poches supérieure à 6 mm
Ensemble de la population	85,7 %	13,7 %	0,6 %
Patients :			
• de tous âges	68,6 %	24,1 %	7,2 %
• entre 25 et 34 ans	78,5 %	18,2 %	3,3 %
• entre 35 et 44 ans	69,3 %	26,1 %	4,6 %
• entre 45 et 54 ans	49,5 %	35,6 %	14,9 %
• entre 55 et 64 ans	63,0 %	24,2 %	12,8 %
État lors de consultations initiales pour lésion paradontale	14,3 %	39,3 %	46,4 %
Maintenance	65,0 %	40,0 %	5,0 %
Parodontite réfractaire		40,0 %	60,0 %

Ces données confirment d'autres données épidémiologiques qui évaluent entre 7 et 15 % le pourcentage de la population adulte dentée présentant une parodontite destructive demandant à être traitée.

Une étude épidémiologique récente, menée sur une population de 7447 individus de plus de 13 ans, non hospitalisés, vivant aux États-Unis, établit que 93 % des sujets examinés présentent cliniquement une perte d'insertion de la gencive sur la dent – ou attache gingivale – de plus de 1 mm. Pour 40 % de cette population, la perte d'attache dépasse 3 mm. Environ 15 % présentent une destruction plus sévère, la perte pouvant être évaluée à plus de 5 mm. La présence de poches paradontales de plus de 4 mm concerne 30 % de la population. Des poches plus profondes sont décelées dans 4 % de la population. Les auteurs de cette étude notent que 63 % des personnes examinées présentent des saignements gingivaux. On considère le

saignement gingival au sondage des poches parodontales comme le signe révélateur le plus évident d'une altération pathologique entraînant la nécessité de soins. Douze pour cent de tous les sites examinés saignent au sondage. La prévalence de ces récessions gingivales augmente avec l'âge. Des différences liées au sexe et au statut économique sont bien évidemment détectées. Quatre-vingt-dix pour cent de cette population examinée présentent du tartre, et 67 % des sujets ont du tartre sous-gingival. Ainsi, pour la quasi-totalité des patients, il existe donc une demande en soins d'hygiène bucco-dentaire et de prévention des lésions parodontales, tandis qu'environ 15 % des patients ont un besoin évident de soins spécialisés, donnés soit par des omnipraticiens éclairés, soit par des praticiens spécialisés dans le diagnostic et les thérapeutiques des parodontopathies. Il est probable qu'une prise en considération sérieuse et efficace de la santé parodontale dans un cadre préventif passe par la création d'un corps d'hygiénistes.

Même si des spécificités culturelles existent, les données de l'étude menée aux États-Unis sont globalement transposables à la population française. La demande dans notre pays n'est pas bien identifiée, pour de multiples raisons que nous analyserons au cours de cet ouvrage. Caisses et mutuelles sont cependant saisies régulièrement de dossiers de demandes de remboursement correspondant à des dépenses souvent fort élevées, comme la majeure partie de celles qui sont afférentes à des soins spécialisés.

Les discordances entre les besoins tels qu'ils apparaissent à partir d'études épidémiologiques et les données de la CNAM et de la MGEN révèlent qu'il y a là un véritable problème de santé publique. Les lésions parodontales contribuent aux dépenses de la CNAM pour une part très mal déterminée, du fait de l'absence d'une nomenclature précise. En effet, celle qui existe actuellement semble totalement inadaptée aux connaissances et aux pratiques des parodontologistes. La nomenclature des actes professionnels se contente de prendre en compte des gingivectomies partielles ou étendues, des détartrages – à raison de 2 séances par an – et un ensemble de thérapeutiques regroupées sous le terme très vague de « traitement des parodontopathies » (avec un maximum de 9 séances par an). Divers systèmes de contention par ligature et attelle sont énoncés dans la liste des actes nomenclaturés. Ces systèmes de confort et de temporisation masquent les effets sans traiter les causes. Le faible taux de remboursement de ces soins fait qu'ils disparaissent des données chiffrées auxquelles nous pouvons avoir accès, car leur montant est estimé insignifiant!

L'absence de nomenclature précise, des taux de remboursement insuffisants et d'autres circonstances annexes font que les données fournies par une enquête nationale auprès des chirurgiens-dentistes libéraux se limitent, en 1987, aux indications suivantes figurant sous la rubrique « gencive » :

- gingivites : 28,7 % de la totalité des patients en sont atteints (31,3 % pour les hommes et 26,5 % pour les femmes);

- parodontites : l'atteinte concerne 13,1 % des patients (14 % pour les hommes et 12,4 % pour les femmes);
- mobilité : 21,4 % des patients se plaignent de mobilités dentaires (24,8 % pour les hommes et 18,6 % pour les femmes) (Rapport du centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé, CREDES, 1988).

Ces données diffèrent des quelques trop rares études épidémiologiques réalisées en France selon lesquelles, à partir de 50 ans, davantage de dents sont perdues pour des raisons de pathologie parodontale que de pathologie carieuse. Cela se situe également dans un contexte de longévité croissante des individus. On peut donc prendre pour hypothèse de travail que du fait de l'allongement de la durée de la vie, les patients présenteront de plus en plus de lésions parodontales, et que caisses et mutuelles devront davantage intervenir si elles veulent assurer la prise en charge des maladies parodontales des patients.

Reste à savoir si les thérapeutiques pratiquées aujourd'hui sont efficaces, si elles sont parfaitement justifiées ou s'il ne s'agit que de modes, évoluant et changeant au gré de la mise sur le marché de biomatériaux de comblement, de membranes destinées à régénérer les tissus disparus, et, pour se référer à quelques exemples précis, on peut même se demander si certaines de ces thérapeutiques ne seraient pas nocives. La mise en place, voilà quelques années, de membranes fabriquées à partir de dure-mère ou de collagène bovins, sans contrôle effectif de la présence possible de prions, en constitue un exemple. De telles dépenses suffisent-elles ou contribuent-elles à guérir le patient? Quel est le taux de récurrence? Quelle est l'efficacité réelle des traitements et à combien chiffrer le coût de la maintenance? Nous avons assisté à tant d'évolutions des concepts thérapeutiques au cours de ces dernières années, que nous savons que les certitudes d'hier font le lit des doutes d'aujourd'hui, et qu'échecs et récurrences sont monnaie courante au royaume des parodontites, dites réfractaires. Les modes et les techniques changent. Elles s'appuient, pour l'essentiel, sur des pratiques empiriques plus ou moins fondées. Les éléments du diagnostic sont étayés désormais par des techniques plus fiables, dérivées parfois de la biologie moléculaire. En sont-elles plus efficaces pour autant? Justifient-elles des surcoûts en termes de santé publique? Ne s'agit-il pas là encore d'autres modes et d'autres sources de dépenses superflues? Une évaluation des bases scientifiques de toutes ces thérapeutiques s'impose donc, avant de préconiser tel type de pratique et sa prise en charge par les organismes qui assument les dépenses de santé de nos concitoyens.

Répondre à ces interrogations à partir des données actuelles de la recherche clinique et fondamentale, réunir les éléments d'information à partir de cultures cellulaires et d'études *in vivo* chez l'animal, à partir des données fournies par les investigations cliniques, tels furent les buts qui nous furent fixés dans le cadre de cette expertise collective, afin qu'à partir de conclusions, nous puissions formuler des recommandations.

I

Situation clinique
normale et pathologique

1

Situation clinique « normale »

Tissus de soutien de la dent ou tissus parodontaux normaux

La gencive : organisation du complexe dento-gingival

Anatomie gingivale

La gencive, élément d'un ensemble plus vaste nommé muqueuse buccale, est une des composantes tissulaires les plus concernées par les pathologies parodontales.

Le parodonte marginal se compose principalement d'une gencive, tissu épithélio-conjonctif venant s'attacher à la base des couronnes dentaires.

La gencive comprend :

- Un versant externe ou muqueuse masticatoire qui fait face à la cavité buccale. Cette face externe visible est composée d'un épithélium pluri-stratifié kératinisé d'une épaisseur moyenne de 250 μm . Ce versant est lui même subdivisé en :
 - une gencive marginale qui entoure le collet de la dent dont elle reste séparée par le sillon gingivo-dentaire ou sulcus, suivie par
 - une gencive attachée insérée à la surface externe de l'os alvéolaire, et dont le granité est dit en « peau d'orange ». Ce piqueté serait dû à l'insertion de bouquets de fibres de collagène qui structurent les crêtes de la lamina propria (le tissu conjonctif superficiel) et vient tendre l'épithélium, ce qui provoque des microdépressions sur la face externe de la gencive. En cas d'altération du collagène sous l'effet d'enzymes protéolytiques spécifiques (collagénase et autres), ce piqueté disparaîtrait;
 - une gencive qui devient papillaire au niveau des embrasures interdentaires; l'épithélium de la face externe s'invagine au niveau du collet des

dents et forme un manchon d'environ 2 mm de hauteur qui adhère à l'émail des dents au niveau de l'épithélium de jonction. Ce versant interne de la gencive marginale fait déjà partie du parodonte, et comprend un épithélium sulculaire et un épithélium de jonction. Cet épithélium de jonction s'attache sur les surfaces dentaires (émail ou ciment selon l'âge ou le degré de récession gingivale) par une attache épithéliale. Il n'est pas kératinisé et se compose de cellules basales et suprabasales. Au niveau du fond du sulcus, l'épithélium de jonction comprend 15 à 30 cellules, tandis qu'au niveau apical on trouve de 1 à 3 cellules. Les cellules de l'épithélium de jonction synthétisent une membrane basale particulière permettant l'adhésion de cet épithélium sur les surfaces dentaires. Des héli-desmosomes contribuent à cette attache.

- Le sulcus ou sillon gingivo-dentaire forme une collerette profonde de 0,5 à 3 mm, avec une moyenne de 1,8 mm chez le sujet sain. Il est délimité :
 - d'une part, dans sa profondeur par la surface libre de l'épithélium de jonction en continuité avec l'épithélium sulculaire (épithélium squameux stratifié, non kératinisé chez l'homme) qui forme le versant externe de ce sillon. La jonction épithélio/conjonctive est linéaire sur le versant de l'épithélium sulculaire, au contraire de la jonction entre l'épithélium gingival externe, où les crêtes sont extrêmement importantes;
 - d'autre part, par l'émail ou le ciment qui, selon l'âge du sujet, forme le versant interne du sulcus.

C'est le seul endroit de la muqueuse buccale où n'existe pas la barrière de perméabilité par laquelle diffusent polynucléaires et éléments sériques du conjonctif vers le milieu buccal, tandis que les produits de la plaque bactérienne peuvent diffuser du milieu buccal vers les tissus conjonctifs sous-jacents. Ce double courant est le théâtre de conflits ou d'équilibres entre les éléments de résistance tissulaire et d'agressions de la plaque bactérienne. De ce fait, l'épithélium de jonction constitue une des clefs pour l'initiation de la lésion parodontale. Cette sertissure donne naissance à une attache épithéliale qui se poursuit par une attache conjonctive constituée par du conjonctif supracrestal et par le ligament alvéolo-dentaire.

L'épithélium de jonction laisse transiter, même à l'état normal, un liquide ou fluide gingival où l'on trouve aussi des cellules desquamées et des polynucléaires neutrophiles, des éléments du sérum diffusant entre les cellules de l'épithélium de jonction. Quand il augmente d'épaisseur, il peut traduire, par sa composition, une altération du tissu gingival. Au sommet de la papille gingivale, se trouve la limite de la gencive libre, l'épithélium gingival externe kératinisé constituant l'autre versant.

Du côté de la muqueuse buccale, depuis le collet de la dent jusqu'aux joues ou aux lèvres, on peut observer successivement : la gencive (muqueuse masticatoire ou mucopériostée), puis, au-delà de la jonction muco-gingivale, la muqueuse alvéolaire de recouvrement.

Circonstance anatomique particulière, la gencive interdentaire est délimitée par un col, avec un pic lingual et labial, et une longue dépression entre eux.

Épithélium gingival

Il comprend un certain nombre de strates cellulaires en renouvellement constant. Depuis la partie la plus interne jusqu'à la surface, on trouve successivement, comme dans la peau, des cellules basales, épineuses, granulaires et une couche superficielle de cellules kératinisées. Cette dernière couche peut ne pas être présente dans certains territoires.

L'épithélium gingival est constitué en majorité (90 %) de kératinocytes qui se multiplient et passent par des transitions les conduisant vers une différenciation terminale, puis vers la formation de squames qui s'éliminent au fur et à mesure du renouvellement des populations cellulaires.

CELLULES BASALES

Ces cellules ont à la fois la propriété de synthétiser une bonne partie des composants moléculaires de la membrane basale sur laquelle elles développent des systèmes de jonction du type hémi-desmosome, permettant leur ancrage. Ce sont des cellules qui se divisent et vont migrer vers les strates plus superficielles. Elles expriment très spécifiquement les cytokératines K5 (58kDa) et K14 (50kDa) et des récepteurs de l'EGF et du TGF- α (*T cell growth factor*, facteur de croissance des cellules T).

Les cellules basales constituent une population hétérogène comprenant :

- Un groupe de cellules germinales (*stem cells*) à grand potentiel de prolifération exprimant à leur surface des intégrines du type $\alpha_2\beta_1$ et $\alpha_3\beta_1$, regroupées le long de la jonction épithélio-mésenchymateuse par paquets. Isolées et mises en culture, elles continuent à se multiplier, ce qui traduit leur auto-régulation (Jones et coll., 1995).

- Un groupe de cellules d'amplification ou paraclone, qui effectuent un nombre restreint de divisions avant d'entrer en différenciation terminale.

Le fait de quitter la couche basale et la rupture de la relation cellule-matrice extracellulaire induit une forme particulière d'apoptose (*anoikis*).

CELLULES SUPRABASALES

Elles forment de 4 à 8 couches et expriment les cytokératines K1 (67kDa) et K10 (56,5kDa).

Elles synthétisent certains facteurs de croissance qui contribuent à bloquer leur cycle cellulaire, comme le TGF- β , et expriment des récepteurs au FGFb (*Fibroblast Growth Factor* basique), peut-être facteur de survie.

La différenciation terminale des kératinocytes est actuellement assimilée à une forme particulière d'apoptose avec rupture des jonctions intercellulaires sans fragmentation cellulaire.

On note à la surface de ces cellules la présence d'un protéoglycane (PG) intercellulaire ou Epican, un membre de la famille des CD44.

COUCHE ÉPINEUSE

Les kératinocytes forment entre eux un réseau tridimensionnel de desmosomes. On note à ce niveau la synthèse de protéines membranaires dont l'involucrine, déposée le long de la surface interne de la membrane et lui donnant une apparence ultrastructurale épaissie.

Les cellules présentent des *membrane-coating granules* ou corps d'Odland ou kératinosomes, impliqués dans la synthèse de lipides et la sécrétion de céramides dans les espaces intercellulaires des couches granulaires et de la strate cornée. Ces phospholipides constituent une véritable barrière de perméabilité.

COUCHE GRANULAIRE

À ce niveau s'effectue la synthèse finale de filaggrine, épaississant les filaments de cytokératine. Quand les cellules deviennent perméables, un flux calcique active une transglutaminase épidermique qui catalyse la formation de liaisons renforçant les protéines de l'enveloppe cellulaire.

COUCHE CORNÉE

Les cornéocytes synthétisent la loricine qui épaissit leur membrane péricellulaire. Ces cellules dépourvues de jonctions cellulaires sont assemblées par un complexe de résidus de desmosomes (cornéosomes) et de lipides (céramides) (Chapman et coll., 1991).

L'épithélium gingival, comme tout épithélium de recouvrement se renouvelle donc en permanence, par un équilibre entre multiplication cellulaire et desquamation de cellules anucléées. Les altérations pathologiques auront peu de prise sur ces tissus épithéliaux, imperméables aux bactéries et à leurs sous-produits. Leur potentiel de régénération constant, même chez l'homme âgé, constitue un élément favorable à la régénération tissulaire.

Épithélium de jonction et barrière de perméabilité de la muqueuse buccale

Ce tissu est limité par deux membranes basales : une membrane basale interne, constituée de collagène de type VIII, comportant l'ensemble des molécules adhésives classiques des membranes basales et permettant l'insertion des cellules épithéliales sur de l'émail ou du ciment; une membrane basale externe, constituée de collagène de type IV et d'un ensemble de protéines non collagéniques, insérant la couche basale de l'épithélium de jonction sur le tissu conjonctif sous-jacent.

On trouve au niveau de l'épithélium de jonction des kératinocytes présentant un plus fort taux de renouvellement que dans le reste de la muqueuse buccale et ne kératinisant pas.

Ces cellules expriment la cytokératine 19 (propre aux cellules basales), alors que l'épithélium sulculaire et buccal en sont dépourvus. Elles sont équipées d'un système lysosomal de vacuoles et de vésicules extrêmement développé.

Les espaces intercellulaires sont dilatés. On y trouve des polynucléaires et des fluides. La diffusion de ces fluides reste limitée à quelques couches cellulaires du côté de la jonction épithélio-conjonctive, ou entre les cornéocytes.

L'épithélium de jonction a la particularité d'être innervé, des terminaisons nerveuses intraépithéliales ont été mises en évidence (Nagata et coll., 1992; Maeda et coll., 1994).

Aux kératinocytes sont associées des cellules non kératinocytaires constituant 10 % de la population des cellules de l'épithélium. Il s'agit :

- des *cellules de Langerhans*, cellules dendritiques suprabasales sans jonctions intercellulaires avec les cellules voisines, contenant des inclusions en raquette ou bâtonnet (granules de Birbeck). Ces cellules sont dérivées de la moelle osseuse et présentent l'antigène au cours de la réponse immunitaire. Elles expriment les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Les cellules de Langerhans sont moins nombreuses dans la muqueuse buccale que dans la peau, et encore moins dans l'épithélium de jonction;
- des *cellules de Merkel* qui présentent quelques jonctions intercellulaires de type desmosome et des structures de type synaptique avec les nerfs adjacents. Ce sont des cellules sensorielles;
- des *mélanocytes* dérivés des crêtes neurales. Ils pénètrent les épithéliums autour de la 11^e semaine du développement embryonnaire sans établir de jonctions avec les kératinocytes voisins. Ils synthétisent de la mélanine au sein de mélanosomes qui sont injectés aux kératinocytes voisins, donnant une coloration à la muqueuse.

Conjonctif gingival

Une membrane basale conventionnelle sépare les tissus épithéliaux de recouvrement de la partie conjonctive. À notre connaissance, les altérations et les pathologies de la membrane basale n'interfèrent pas avec les pathologies parodontales. Le conjonctif gingival comporte deux parties :

- une lamina propria, elle-même subdivisée en couches papillaire et réticulaire. Entre la couche papillaire, associée aux crêtes épithéliales, et la couche réticulaire plus interne, la différence s'établit par la concentration relative en fibres de collagène. Dans la couche papillaire les fibres sont fines et peu serrées, tandis qu'elles sont organisées en faisceaux dans la couche réticulaire;
- une sous-muqueuse sépare la muqueuse du périoste et de l'os sous-jacent.

Dans le tissu conjonctif gingival sain, on trouve un mélange de cellules : fibroblastes, macrophages, mastocytes et cellules inflammatoires. Des

leucocytes polynucléaires migrent continuellement entre les cellules de l'épithélium de jonction et apparaissent au fond du sulcus : les acteurs de l'inflammation initiale sont donc présents même dans le tissu sain.

Dans la matrice extracellulaire (MEC), on a pu identifier des collagènes, différentes formes d'élastine (fibres oxytalanes, elaunines et élastiques) (Chabrier et coll., 1988), et des protéoglycannes (Barthold, 1987).

Les fibroblastes gingivaux forment une population cellulaire hétérogène où l'on peut distinguer :

- une population capable de se diviser *in vivo* et maintenant cette capacité même après transplantation (44 %);
- une population qui ne se multiplie pas *in vivo* mais peut s'accroître après transplantation (39 %);
- un type de cellules en différenciation terminale (9 %) (McCulloch et Knowles, 1991). Les cellules progénitrices ne représentent pas plus de 0,5 % de l'ensemble.

Les différents clones synthétisent des collagènes, de la collagénase et des inhibiteurs de collagénase. Ils peuvent synthétiser et dégrader le collagène alternativement, mais pas simultanément. Ils sont impliqués dans la synthèse des collagènes de type I, III, IV, V (91 %, 9 %, < 1 %, < 1 %, respectivement) ainsi que du collagène de type VI (composant microfibrillaire). On trouve aussi de la laminine dans les membranes basales de l'épithélium, des vaisseaux sanguins et des nerfs (Romanos et coll., 1991). La fibronectine est une des glycoprotéines synthétisées par les fibroblastes gingivaux. Ces activités de synthèse des fibroblastes gingivaux sont inhibées par la prostaglandine E2. Au contraire, la concanavaleine A multiplie la capacité de synthèse par dix. Les extraits guanidine/EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique) des tissus minéralisés stimulent la production de collagène.

Ces cellules produisent aussi de l'interleukine 6; du TGF- β 1 (qui stimule la synthèse de composants matriciels et réduit la synthèse de collagénase), de l'IL-1, EGF, FGFb. D'autres cytokines augmentent la synthèse de collagénase, de stromelysine, d'activateur de plasminogène et l'expression de TIMP (inhibiteurs tissulaires de métallo-protéinases).

Ces cellules, en culture, répondent à d'autres facteurs de croissance : IL-1, IL-6, IL-8, EGF, PDGF, TGF- β 1, FGFb, PGE2, UGF/SF.

La lamina propria contient donc tous les éléments de défense et de réponse à l'inflammation gingivale. C'est le territoire où va se développer la lésion parodontale. La dégradation de molécules de la matrice extracellulaire est un des premiers effets de la maladie parodontale. Cependant, le renouvellement des populations cellulaires et la synthèse de nouveaux composants matriciels permettent la réversibilité des pathologies discrètes passant spontanément par des périodes de stabilisation. Ces processus seront également mis en jeu lors des thérapeutiques parodontales, même en présence de formes plus mutilantes de parodontites.

Autres éléments du parodonte

Os alvéolaire

L'os s'organise autour des alvéoles qui contiennent les dents. On distingue :

- deux corticales externes, formées d'os lamellaire compact avec des canaux de Havers;
- une spongieuse centrale, constituée de lamelles osseuses contenant ou non des systèmes de Havers anastomosés formant de larges trabécules;
- l'os bordant l'alvéole (os fasciculé ou *bundle bone*), perforé par de nombreux canaux de Volkman ou lame cribliforme ou lamina dura. La densité radiographique est due à un effet de bord. De fait, son degré de minéralisation n'est pas différent du reste du tissu osseux. Aux structures osseuses intrinsèques de la lame criblée sont mêlées des fibres extrinsèques du ligament alvéolo-dentaire (LAD) (fibres de Sharpey), minéralisées uniquement à leur périphérie. On assiste là à une adaptation aux stress qui s'exercent sur la dent. Le sommet de la crête osseuse est situé à 1,5-2 mm en dessous de la jonction amélo-cémentaire chez le sujet adulte jeune et sain.

Les populations et les activités cellulaires sont identiques à celle de l'os en général : ostéoblastes, ostéocytes et cellules bordantes, pour ce qui concerne les activités de synthèse, de formation et de maintien de la structure osseuse; ostéoclastes pour ce qui concerne la lyse et le remodelage du tissu osseux. Des cellules précurseurs sont également présentes. Les cellules de la microvascularisation, cellules endothéliales et péricytes, jouent certainement un rôle capital dans l'établissement du tissu. Ces processus sont également régulés par des cellules de type macrophage, ainsi que par les mastocytes.

Soumises aux influences nutritionnelles, hormonales ainsi qu'aux conditions locales, les cellules osseuses subissent les effets du vieillissement. Elles interviennent dans les remaniements constants de la paroi alvéolaire.

Au cours des phases de gingivites, on ne note pratiquement pas d'altérations au niveau de l'os alvéolaire. Par contre, dès les stades initiaux des parodontites, des altérations osseuses se produisent, se traduisant par des pertes de substances de l'os alvéolaire. On observe soit des lésions horizontales, soit des lésions angulaires ou verticales, s'établissant aux dépens de la paroi alvéolaire. Ces altérations ne sont pas réversibles spontanément.

Ligament alvéolo-dentaire (LAD)

C'est un ensemble cellulaire et matriciel formant des faisceaux fibreux qui relie le cément à l'os alvéolaire, assurant l'ancrage de la dent dans l'alvéole. Épais de 0,15 à 0,38 mm, plus étroit au milieu de la dent qu'au

collet ou à l'apex, sa taille varie selon l'âge : 0,21 mm entre 11 et 16 ans, 0,18 mm entre 32 et 52 ans, et environ 0,15 mm entre 51 et 67 ans. Les portions situées aux extrémités de ces faisceaux de fibres prises dans le ciment ou l'os sont appelées fibres de Sharpey. C'est une structure bien vascularisée et innervée qui inclut :

- Un ensemble cellulaire, fibroblastes (myofibroblastes?), ostéoblastes, ostéoclastes, cellules endothéliales et périvasculaires (péricytes de Rouget), cellules épithéliales considérées comme résiduelles de Malassez, formant des alignements d'îlots épithéliaux en plein territoire conjonctif, assez près du ciment, macrophages, cellules indifférenciées périvasculaires, et cémentoblastes. La mort cellulaire contrebalance la division cellulaire. Des cellules autres que les macrophages naissent au centre du LAD, dans une zone paravasculaire, et migrent vers des régions plus proches de l'os et du ciment où elles meurent.

- La matrice extracellulaire composée de bouquets de fibres de collagène, de glycosaminoglycannes et/ou protéoglycannes, de glycolipides et de glycoprotéines, de fibres oxytalanés (fibres élastiques à angle droit des fibres de collagène et au voisinage des vaisseaux). Le collagène présent est de type I, III et V (94 %, 16-18 %, 1 %, respectivement). Les fibres de collagène du ligament alvéolo-dentaire sont organisées en faisceaux formant plusieurs groupes :

- groupe crestal (venant s'insérer dans le ciment sous la jonction émail ciment),
- groupe horizontal (à angle droit avec le grand axe de la dent),
- groupe oblique (fibres plus nombreuses s'insérant dans l'os alvéolaire adjacent situé plus cervicalement),
- groupe apical,
- groupe interradiculaire.

Au niveau de la lamina propria de la gencive, les fibres ligamentaires forment le groupe gingival, où l'on distingue plusieurs groupes de fibres dento-gingivales, alvéolo-gingivales, circulaires et dento-périostées.

CELLULES DU LIGAMENT PÉRIDENTAIRE

Les cellules du ligament péri-dentaire (LAD) dérivées de l'ectomésenchyme du sac folliculaire sont susceptibles, au stade embryonnaire, de se différencier en cellules de type cémentoblaste, ostéoblaste et fibroblaste. Pendant la formation de la racine et les stades initiaux de la maturation tissulaire, les cellules germinales apparaissent dans la zone apicale, puis migrent vers les zones médiane et cervicale (Perera et Tonge, 1981). La présence de cellules totipotentes est limitée dans le temps et n'est plus observée quand la dent est complètement formée.

Des cellules paravasculaires (15-20 % de l'ensemble) ont les caractéristiques de cellules stromales progénitrices. Elles prolifèrent, puis migrent vers l'os ou les surfaces cémentaires. On les trouve d'abord dans les espaces endostés

de l'os alvéolaire d'où elles migrent par les canaux de Volkmann vers le LAD. Selon d'autres auteurs, la plupart des cellules souches sont fixes. Elles sont totipotentes et augmentent l'effectif des populations cellulaires en fibroblastes, ostéoblastes et cémentoblastes.

Il existe des récepteurs à l'EGF à la surface des cellules paravasculaires indifférenciées et des cellules du mésenchyme périfolliculaire, source majeure de cellules ligamentaires pendant le développement initial. L'EGF joue un rôle pendant la différenciation des cellules fibroblastiques du LAD, alors que ce facteur de croissance n'agit pas sur les cémentoblastes, et qu'aucun récepteur n'a été identifié sur les fibroblastes non stromaux du LAD.

La majorité des cellules de type fibroblastique possède des CRABP (*Cellular Retinoic Acid Binding Protein*). Contrairement aux autres régions de la muqueuse buccale et au derme des joues, les fibroblastes gingivaux expriment ces récepteurs.

Les EGF, FGFb, TGF- β , *Insulin-Like* GF-1, IL-1 et IL-6 stimulent l'activité mitotique et chimotactique des cellules. IL-1 β , en synergie avec le TNF- α (*Tumor-Necrosis Factor α*) ou le TGF- β , stimule la synthèse d'ADN. Il est probablement impliqué dans la régénération du LAD humain (Takeshita et coll., 1992).

En culture, les cellules du LAD répondent à PGE₂ et produisent de l'AMP cyclique, mais ne répondent pas à la PTH ou à la calcitonine. Elles produisent de l'ostéonectine, du biglycan et de la prostaglandine E. Stimulées ou non par diverses cytokines, elles sont capables de résorber l'os (Saito et coll., 1990).

Les cellules du LAD mature ont une activité phosphatase alcaline identique à celle des ostéoblastes. Une partie de cette activité est liée à la membrane cellulaire, une autre partie à la matrice extracellulaire collagénique (Groneveld et coll., 1996). Elles produisent du collagène de type I (à taux variable selon les clones cellulaires), III (10 à 30 %), V et VI.

Le renouvellement du collagène est 5 fois plus rapide dans le LAD que dans le tissu gingival. Les cellules exercent une activité phagocytaire vis-à-vis du collagène exogène *in vitro*. Elles synthétisent toutes du collagène et de la fibronectine. Seuls 57 à 78 % des fibroblastes gingivaux ont cette double capacité, 21 à 42 % n'exprimant que le collagène et 0,4 à 0,8 % que la fibronectine. Pour les cellules du LAD, on note une codistribution fibronectine/actine de part et d'autre de la membrane cytoplasmique. La synthèse de collagène par des cellules du LAD est particulièrement stimulée par un facteur cellulaire dérivé de l'épithélium gingival (Ohshima et coll., 1995).

Ces cellules peuvent *in vitro* produire des nodules de minéralisation, ce qui n'est pas le cas des fibroblastes gingivaux. Les cellules à confluence synthétisent *in vitro* de la SPARC protéine, deux formes d'ostéopontine (67 et 61kDa), et une *bone sialoprotein* (BSP). Sous l'influence de la

dexaméthasone, la PTH stimule la différenciation de quelques cellules ostéoprogénitrices présentes dans le LAD qui deviennent des cellules osseuses (Nohutcu et coll., 1995).

On note, dans le ligament alvéolo-dentaire de rat, la présence de cellules immunocompétentes, cellules dendritiques et macrophages, principalement dans les régions distales et proximales du LAD des molaires qui présentent une migration distale (Kawahara et Takano, 1995), et dans la partie linguale du ligament de l'incisive (Kawahara et coll., 1992).

CELLULES DE MALASSEZ

Les cellules épithéliales de Malassez sont considérées classiquement comme des débris épithéliaux. Longtemps attribuée à la désorganisation de la gaine de Hertwig et responsable de la formation des kystes radiculaires, l'organisation du réseau a été réévaluée et ses fonctions biologiques un peu clarifiées. Ce sont des cellules, parfois ciliées, organisées en îlots de 4 à 5 cellules reliées les unes aux autres par des desmosomes et des jonctions communicantes, qui ont une activité phagocytaire vis-à-vis du collagène. Elles sont entourées par une membrane basale.

Parmi les glycosaminoglycannes (GAG) qu'elles produisent, on trouve 80 % d'acide hyaluronique. D'autre part, ces cellules présentent des récepteurs à l'EGF (Thesleff, 1987). Leurs structures et fonctions ne semblent donc pas leur conférer un simple rôle vestigial.

Les cytokératines 5, 7, 8, 14, 15, 17, 18 et 19 ont été détectées dans ces cellules. Cette distribution complexe montre que ces cellules sont de type basal d'un épithélium stratifié squameux. Leur caractéristique moléculaire exclut toute relation avec les tumeurs dentaires et périodontaires (Peters et coll., 1995). La cytokératine 19 est commune aux cellules de Malassez et à l'épithélium de jonction. Cette continuité phénotypique est confortée par une continuité anatomique suggérée depuis longtemps (Grant et Bernick, 1969; Listgarten, 1975). En coupe longitudinale, elles apparaissent non pas comme des îlots, mais comme des cordons formant un réseau. La continuité existant entre l'épithélium de jonction cerclant le collet de la dent et ces résidus épithéliaux intervient peut-être dans la formation d'une attache épithéliale longue, facteur de propagation de la lésion parodontale initiale (Spouge, 1980; Hamamoto et coll., 1989).

Cément

Le cément est une structure minéralisée de type osseux, avec ou sans inclusion de cellules. Quand les cémentoblastes présentent des processus de sécrétion cellulaire polarisée, ils déposent frontalement une matrice collagénique qui se minéralise ultérieurement. Les cellules reculent au fur et à mesure laissant une structure plus ou moins homogène assez bien minéralisée. Quand les cémentoblastes perdent leur polarité, ils sécrètent autour d'eux une matrice qui se minéralise ensuite, formant une coque qui

les transforme en cémentocytes logés dans des cémentoplastes. Lors de ces processus de minéralisation, le ciment inclut des fibres de collagène sécrétées par les cémentoblastes ou les cémentocytes, et des fibres de Sharpey du ligament alvéolo-dentaire prises au piège. Ces fibres cimentaires extrinsèques minéralisent avec le concours de protéines non collagéniques de la matrice cimentaire. L'apposition de ciment peut se faire toute la vie. Elle se produit généralement par périodes d'activités cellulaires et de dépôt, suivies de périodes de repos.

La dégénérescence de ces cémentocytes dans leurs cémentoplastes, par vieillissement ou par altération due aux toxines des micro-organismes, laisse vides des alvéoles qui vont rapidement s'infecter et constituer des réservoirs d'où essaieront de nouvelles colonies bactériennes.

La différenciation de nouvelles cellules à partir d'un réservoir de cellules indifférenciées présentes dans le ligament alvéolo-dentaire participe à la régénération d'une structure cimentaire assurant sa fonction d'ancrage dès lors que les phénomènes infectieux sont jugulés. Cette capacité fait intervenir ce tissu dans la régénération tissulaire au cours des thérapeutiques parodontales.

DIFFÉRENTS TYPES DE CÉMENT

Selon la classification de Schroeder (1992, 1993), on distingue plusieurs types de ciment.

- *Ciment acellulaire afibrillaire.* Il s'agit d'une matrice homogène, sans cellules ni fibres de collagène. Il est localisé à la jonction amélo-dentinaire et déposé sur l'émail.
- *Ciment acellulaire à fibres extrinsèques.* Présent de la partie cervicale jusqu'au milieu de la racine, il est épais de 20 à 50 μm . Riche en fibres de Sharpey, il est dépourvu de cémentocytes. Il s'agit d'un ciment servant à l'ancrage de la dent. Les fibres de Sharpey sont en continuité avec le ligament alvéolo-dentaire reliant la dent à l'os alvéolaire. Environ 30 000 fibres sont insérées/ mm^2 de surface de ciment.

Formé par les fibroblastes du follicule dentaire lors de l'odontogenèse puis par le ligament alvéolo-dentaire, ce ciment serait formé par les cellules épithéliales de la gaine de Hertwig, qui transformeraient leur phénotype épithélial en phénotype conjonctif. La présence de protéines de l'émail mises en évidence par immunocytochimie semble conforter cette hypothèse. La formation de ce type de ciment se produit à raison de $< 0,10 \mu\text{m}/\text{jour}$.

- *Ciment cellulaire à fibres intrinsèques.* Il est formé de fibres intrinsèques de collagène. On note la présence de cémentocytes dans des cémentoplastes. On le trouve dans la partie apicale de la racine, dans les zones interradiculaires et dans les lacunes de résorption arrêtées. Il se développe parfois lors de fractures dentaires. Ses rôles principaux sont l'adaptation et la réparation. On ne trouve pas de fibres de Sharpey dans ce type de ciment.

Il est moins bien minéralisé, faisant souvent partie du ciment cellulaire mixte situé entre des couches de ciment acellulaire à fibres intrinsèques. La formation des couches initiales se produit à raison de 0,4-3,1 $\mu\text{m}/\text{jour}$ et celle des couches d'apposition à raison de 0,1-0,5 $\mu\text{m}/\text{jour}$.

- *Ciment acellulaire à fibres intrinsèques.* Les fibres de collagène sont intrinsèques. On ne trouve pas de cémentocytes. Ce type de ciment est présent dans la zone apicale et dans les parties interradiculaires. Il a surtout un rôle adaptatif.

- *Ciment mixte stratifié.* Il recouvre l'apex, au moins le tiers apical de la racine, et s'étend dans la zone de furcation des dents humaines. On y observe des fibres intrinsèques et extrinsèques de collagène provenant aussi bien des fibres de Sharpey que des cémentocytes. Son rôle adaptatif et d'ancrage se traduit par la présence de couches alternatives de ciment acellulaire à fibres extrinsèques et de couches cellulaires à fibres intrinsèques observées sous la forme de laminations, donc déposées alternativement. Il est épais de 150 à 200 μm .

FORMATION DU CÉMENT

Aux stades initiaux, la gaine de Hertwig couvre la prédentine nouvellement formée. Cette prédentine initiale se transforme en dentine non minéralisée, puis en dentine minéralisée. Les cellules épithéliales de la gaine de Hertwig se dissocient, et les cellules conjonctives du sac folliculaire passent par les interstices pour former les couches initiales de ciment. Une alternative extrêmement probable est l'interconversion de cellules épithéliales en cellules conjonctives. Le matériel extracellulaire qui se dépose apparaît sous la forme d'une couche de 1-2 μm d'épaisseur, finement granulaire et fibrillaire. Cette production est acellulaire. Les cellules conjonctives prennent alors un aspect fibroblastique (fibroblastes post-cémentogéniques). On assiste au début de la minéralisation. Puis des fibres ligamentaires extrinsèques sont incorporées dans le ciment acellulaire en apposition, minéralisation initiée par des vésicules matricielles avec ou sans le concours de la phosphatase alcaline des cellules du LAD agissant sur la minéralisation cémentaire.

Ultérieurement, la formation du ciment acellulaire et cellulaire à fibres intrinsèques résulte de l'activité des cémentoblastes. On obtient alors un tissu de type osseux, selon un gradient apico-cronaire. Les précémentoblastes se différencient en cémentoblastes qui produisent rapidement une matrice extracellulaire. Les cellules s'incluent dans la matrice qu'elles sécrètent, et quelques-unes d'entre elles deviennent des cémentocytes. L'organisation tissulaire, proche de celle de l'os, se présente alors sous la forme d'un triptyque : cémentoblastes / substance cémentoïde / ciment.

Les cellules à sécrétion multipolaire et rapide deviennent des cémentocytes après inclusion dans le matériel qu'elles ont sécrété; les alvéoles qui les contiennent s'appellent des cémentoplastes. On trouve également des

cellules à sécrétion unipolaire, à sécrétion plus lente, formant une couche discontinue unicellulaire au-dessus de la couche cémentaire qu'elles contribuent à mettre en place. Elles restent alors des cémentoblastes.

Les précurseurs des précémentoblastes et des cémentoblastes n'ont pas été identifiés. Cependant, certaines cellules du LAD sont capables de se différencier en cémentoblastes, en particulier sous l'effet de protéines non collagéniques identifiées dans le ciment.

COMPOSITION ET PROPRIÉTÉS DU CÉMENT

Le ciment mature est composé essentiellement de collagènes de type I et III (95 %, 5 %). Il contient aussi des protéines adhésives :

- la *bone sialo protein* II (BSP-II) qui stimule l'attachement de fibroblaste *in vitro*;
- la tenascine;
- une protéine de 55-56 kDa : *cementum attachment protein* (Pitaru et coll., 1992) qui augmente sélectivement la migration de cellules du parodonte vers les surfaces radiculaires et leur adhésion (Pitaru et coll., 1995). Cette protéine favorise la cémentogenèse, la chondrogenèse et la minéralisation de cellules mésenchymateuses (Arzate et coll., 1996);
- la fibronectine;
- l'ostéocalcine, particulièrement présente dans la matrice du ciment acellulaire.

Ostéoblastes et cémentoblastes ont bon nombre de propriétés communes mais ont également leurs spécificités. Par exemple, les cémentoblastes ne présentent pas d'activité phosphatase alcaline (Tenorio et coll., 1993).

On a pu identifier aussi dans le ciment :

- une protéine ayant un pouvoir chémoattractant;
- des protéines intervenant dans la différenciation cellulaire : ostéonectine/SPARC protein, GLA protein, BSP, protéoglycannes;
- des facteurs mitogènes et des facteurs stimulant la production de matrice extracellulaire (Mac Neil et Sommerman, 1993). Parmi les facteurs mitogènes : le *cementum-derived growth factor* (CGF) de 23kDa (Narayanan et Yonemura, 1993). Ce facteur séquestré dans la matrice minéralisée du ciment provoque une stimulation mitotique au contact des cellules gingivales. Il s'agit en fait d'une molécule analogue ou de la famille du *fibroblast growth factor* basique (Nakae et coll., 1991);
- des inhibiteurs de collagénase, au niveau du ciment et de la dentine radiculaire.

Ces diverses molécules contribuent au recrutement cellulaire, à la différenciation, l'adhésion, la formation et le renouvellement de ciment. Par exemple l'*human osteogenic protein-1* (hOP-1/BMP7) stimule la réparation

cémentaire de lésions chirurgicales chez le babouin (Ripamonti et coll., 1996).

L'ensemble ligament alvéolo-dentaire, ciment et os alvéolaire constitue une entité impliquée dans l'ancrage de la dent, entité cible, altérée lors des parodontites. Les populations cellulaires du LAD sont suffisamment complexes et hétérogènes pour que des cémentoblastes puissent s'y différencier, ou que certains fibroblastes du LAD soient attirés par la paroi de la dent et deviennent des cémentoblastes. Enfin, il existe au voisinage de la structure d'ancrage assez de cellules susceptibles de pourvoir la paroi alvéolaire en ostéoblastes pour que, soit la réparation se produise spontanément, soit, à la faveur de la colonisation d'un biomatériau support, de l'os puisse se former, comblant les lésions. **Les thérapeutiques possibles des lésions parodontales trouvent donc des potentiels réparateurs dans la structure même des tissus intéressés par cet ensemble, en perpétuel renouvellement.**

Le milieu buccal « normal et pathologique »

Le concept de milieu buccal a été élaboré pour rendre compte de la physiologie des éléments qui transitent par la cavité orale : les sécrétions exocrines salivaires, le fluide gingival, la flore, les aliments et les gaz.

La notion de milieu buccal s'oppose à celle de milieu intérieur. En effet, par définition, la cavité buccale est ouverte sur l'extérieur et sur notre organisme par l'intermédiaire du tube digestif et de l'appareil respiratoire. Ce milieu buccal conditionne la physiologie orale. Il est composé d'éléments propres et de constituants inconstants. L'élément liquide de ce milieu buccal appelé « fluide buccal » (ou salive totale) trouve son origine dans les diverses sécrétions salivaires (parotidiennes, sous-mandibulaires, sub-linguales, glandes salivaires majeures ou principales et glandes salivaires mineures disséminées dans l'ensemble de la muqueuse buccale), sécrétions enrichies par l'exsudation du fluide gingival. Ce fluide buccal charrie de nombreux éléments et particules d'origine locale (cellules épithéliales desquamées, leucocytes, micro-organismes...) et exogène (débris alimentaires, micro-organismes...). La cavité buccale en contient en moyenne 2 ml, à chaque instant. Ce fluide tapisse les parois de la cavité buccale en formant un film de 0,1 mm d'épaisseur environ (Collins et coll., 1987). La cavité buccale peut être assimilée à un syphon alimenté en salive grâce à divers stimulus, et qui se vide pour un volume seuil.

que par leurs relations avec les autres constituants. Ils vivent en constante association avec la salive, qui joue un rôle dans l'adhérence bactérienne et exerce en même temps un effet antimicrobien.

Ce milieu buccal va intervenir comme premier rempart vis-à-vis des agressions microbiennes ou physiques.

Flore du milieu buccal

Le fluide buccal recèle entre $4,3 \times 10^6$ et $5,5 \times 10^9$ micro-organismes par ml, dont 46 % de germes Gram⁺, ainsi que des cellules épithéliales desquamées. Les micro-organismes peuvent libérer divers métabolites dans l'espace oral, par exemple de l'ammoniaque, du sulfure d'hydrogène, des acides gras (butyrique et propionique), de l'indole, des polyamines (Fine et coll., 1981). Certaines enzymes bactériennes, telles la peroxydase, la catalase, la superoxyde-dismutase, peuvent jouer un rôle important en neutralisant les agents anti-bactériens générés par les leucocytes polynucléaires neutrophiles. De même, certaines protéinases procaryotes (une tryptase de *Porphyromonas gingivalis* ou de *Prevotella intermedia*) peuvent détruire des inhibiteurs enzymatiques comme l'alpha-1-antitrypsine et l'alpha-2-macroglobuline apportées par le fluide gingival. Divers types de streptocoques produisent une IgAs-protéase contribuant ainsi au potentiel pathogène de ces germes (Reinholdt et coll., 1987). Les micro-organismes peuvent aussi interagir entre eux : le peroxyde d'hydrogène issu des streptocoques inhibe la croissance des pathogènes de type bacteroides ou spirochète; la bactériocine de *Bacterionema matruchotii*, par exemple, est active contre plusieurs autres espèces (Nakamura et coll., 1984).

Le milieu buccal, système de défense

Le milieu buccal est le premier exposé aux agents exogènes qui pénètrent dans l'organisme. Pour faire face à d'éventuelles agressions – de nature physique, chimique, bactérienne –, il oppose toute une série de mécanismes, innés ou acquis, spécifiques ou non spécifiques.

Systèmes non spécifiques

CLAIRANCE

La clairance se définit comme la vitesse d'épuration d'une substance (débit \times efficacité d'épuration). L'étude de Vipeholm (Gustafsson et coll., 1954) avait montré que les formes les plus collantes de sucre sont les plus

cariogènes. Les glucides sont normalement évacués de la cavité buccale par dilution dans la salive et déglutition. De nombreux paramètres interviennent dans la clairance salivaire des glucides (Dawes, 1983) :

- la quantité de sucre en bouche au temps 0;
- le débit de salive non stimulé;
- le débit maximum stimulé par les hydrates de carbone;
- le délai entre le stimulus gustatif et l'accroissement du débit;
- le seuil de perception pour le sucre;
- la concentration dans une solution à saturation;
- le volume de salive avant et après la déglutition.

Les paramètres les plus importants pour la clairance sont le débit salivaire non stimulé ainsi que les volumes de salive présents dans la cavité buccale avant et après déglutition. La clairance pour le glucose est de l'ordre de dix minutes (Crossner et coll., 1991). L'apport de glucose par les sécrétions salivaires est faible (de 28 à 55 $\mu\text{mol/l}$, 100 fois inférieur à la concentration plasmatique). Certains lipides des salives (20 à 100 mg/l) et du fluide gingival pourraient moduler l'adhérence bactérienne (Pellat et coll., 1981).

CYSTATINES

La salive recèle aussi des molécules, comme les cystatines, douées de propriétés inhibitrices de certaines activités enzymatiques (Isemura et coll., 1987) : ce sont des inhibiteurs réversibles des cystéine-protéinases. Plusieurs cystatines acides d'origine salivaire ont été séquencées à partir des sécrétions sous-mandibulaires et sub-linguales : les cystatines SA (I et III), S, SN et HSP-12 (Isemura et coll., 1984). La forme SA-III est phosphorylée et s'accumule dans la pellicule acquise exogène (Lamkin et coll., 1991). Il s'agit d'un biofilm, dépôt glycoprotéinique qui vient tapisser la surface des dents. Cette fine couche est essentiellement d'origine salivaire. Elle se combine ensuite à la plaque bactérienne. La pellicule acquise exogène diffère de la cuticule endogène, structure formée par les résidus vestigiaux de l'organe de l'émail, ensemble cellulaire impliqué dans la formation de l'émail, qui cesse d'être fonctionnel après la maturation prééruptive de l'émail. Ces cystatines pourraient contribuer à réguler des activités cystéine-protéinases des glandes ou des canaux salivaires, mais aussi à protéger les tissus buccaux en inhibant certaines enzymes bactériennes ou lysosomales libérées dans des circonstances pathologiques. On retrouve les cystatines dans d'autres sécrétions. On a isolé également de la salive un autre inhibiteur (Thompson et coll., 1986) : la *secretory leukocyte protease inhibitor* (SLPI).

HISTATINES

Les histatines font partie des molécules régulatrices des sécrétions salivaires. Ce sont de petites protéines cationiques riches en histidine, isolées exclusivement à partir de sécrétions parotidiennes et sous-mandibulaires (Oppenheim et coll., 1988). Cinq formes d'histatines sont connues à ce

jour (Troxler et coll., 1990). L'histatine 1, phosphorylée, s'adsorbe sélectivement à l'hydroxyapatite et se comporte comme un précurseur majeur de la pellicule acquise exogène; par ailleurs, elle inhibe *in vitro* la croissance des cristaux d'hydroxyapatite. Les histatines sont surtout connues pour leur action antifongique (candidacide et candidastatique). Leur taux augmente chez les patients VIH⁺ (virus de l'immunodéficience humaine), et ce, d'autant plus qu'ils souffrent de candidose buccale associée (Atkinson et coll., 1990). Un rôle antibactérien n'est pas exclu et conforte la fonction de défense non immune des histatines qui semblent aussi capables de stimuler la libération d'histamine à partir de mastocytes (Xu et coll., 1991).

PEROXYDASES

Les peroxydases sont des oxydo-réductases qui oxydent des substrats à partir du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou d'un peroxyde organique. L'existence des peroxydases salivaires est connue depuis 1896 (Carnot). Les peroxydases sont synthétisées dans les glandes salivaires elles-mêmes. Les cellules acineuses séreuses sont riches en peroxydases alors que les taux plasmatiques sont négligeables. La peroxydase salivaire est chimiquement et immunologiquement très proche de la peroxydase purifiée du lait bovin, d'où son appellation de lactoperoxydase salivaire, qui permet aussi de la distinguer de la myéloperoxydase leucocytaire, moins représentée dans les sécrétions salivaires. La peroxydase exerce un effet antibactérien, plus bactériostatique que bactériolytique. D'autre part, la peroxydase diminue l'effet cytotoxique de H₂O₂ (toxique à 0,1 µM, or la cavité orale en recèle de 10 à 100 µM). Comme nous l'avons déjà évoqué, les peroxydases fonctionnent au sein d'un système (substrat, accepteur, enzyme) : lactoperoxydase-thiocyanate-H₂O₂ et myéloperoxydase-halogène-H₂O₂. Plusieurs produits issus de la réaction d'oxydation du thiocyanate sont bactériostatiques (Dogon et coll., 1970).

La myéloperoxydase leucocytaire est active contre *Escherichia coli* et *Lactobacillus acidophilus* pour des pH plutôt acides (= 5). La peroxydase pourrait aussi fonctionner comme transporteur d'iode à travers la membrane cellulaire acineuse. La réaction des halogènes avec les radicaux libres générés par le leucocyte donne des hypochlorites ou des hypobromites très actifs pour dégrader les substances étrangères (Paul, 1987). Lacto- et myéloperoxydases forment un puissant système antiviral à bas pH.

THIOCYANATE

Le thiocyanate (SCN⁻), cofacteur des peroxydases, est un produit métabolique issu de la dégradation des constituants (de type cyanure) de la fumée du tabac, et, dans une moindre mesure, de la digestion de certains aliments, en particulier des légumes de la famille des choux. Les thiocyanates sont particulièrement bien représentés dans la salive où on les retrouve à la concentration de 90 nmol/ml chez les sujets non fumeurs, et 310 nmol/ml chez les fumeurs (Bendtsen et coll., 1991). En effet, la combustion du tabac

produit des cyanures, qui, absorbés par le fumeur, sont transformés en thiocyanate dans tous les tissus et plus particulièrement dans le foie.

AUTRES IONS

D'autres ions sont présents dans le fluide buccal. De 55 à 85 % du calcium salivaire (0,5 à 2,8 mmol/l au total) apparaît sous forme libre. Dans le fluide gingival, la teneur est plus stable et comparable à celle du plasma (2,5 mmol/l). Ce calcium contribue à maintenir une certaine force ionique, particulièrement importante pour l'émail de surface, et permet d'établir des « ponts calciques ». La fluorurosalivie accompagne, à débit constant, la fluorurémie. Tout comme dans le fluide gingival, on connaît les effets favorables locaux des fluorures, en particulier vis-à-vis de certaines activités enzymatiques bactériennes. Le cycle entéro-buccal des nitrates offre un bel exemple de « coopération bactério-salivaire ». Les nitrates contenus dans les légumes (cultivés sur sols enrichis en engrais azotés) ou apportés par le tabac sont réduits en nitrites par des nitrate-réductases bactériennes orales, puis transformés en nitrosamines toxiques (Cortas et coll., 1991).

LYSOZYME

Le lysozyme ou muramidase (N-acétylmuramide glyconohydrolase, EC 3.2.1.17) est une enzyme fortement chargée positivement à pH physiologique, qui lyse la paroi de certaines bactéries comme *Micrococcus lysodeikticus*. Il a été détecté dans la salive en 1926 par Fleming (de 5 à 250 mg/ml de salive, soit davantage que dans le plasma). Le lysozyme est synthétisé localement par les cellules acineuses et par les leucocytes polynucléaires neutrophiles. Son activité bactériolytique semble être limitée dans la cavité buccale. Toutefois, le lysozyme humain pourrait inhiber la croissance de *Streptococcus mutans* sans lyse, peut-être en s'associant à certains peptidoglycannes bactériens.

LACTOFERRINE

La lactoferrine est une glycoprotéine liant le fer, synthétisée par les cellules épithéliales glandulaires (glandes salivaires principales et mineures). On la retrouve aussi dans les granules spécifiques des leucocytes polynucléaires neutrophiles (Rudney et coll., 1989). *In vitro*, elle inhibe la croissance bactérienne par bactériostase par captage du fer. En réalité, le mécanisme semble plus complexe. Le fluide buccal contient aussi une transferrine d'origine plasmatique apportée par le fluide gingival qui joue dans le plasma un rôle antibactérien non négligeable. Mais il faut souligner que paradoxalement certains germes anaérobies pigmentés, tel *Porphyromonas* (ex *Bacteroides*) *gingivalis*, utilisent la transferrine comme source de fer pour se développer (Inoshita et coll., 1991).

PROTÉINES

Les protéines représentent l'élément majoritaire du matériel organique des sécrétions salivaires. Elles contribuent à divers titres aux fonctions

de défense du milieu buccal. Hormis les enzymes, d'autres polypeptides plus ou moins spécifiques ont été isolés d'une ou plusieurs salives. Par exemple, l'albumine (30 à 300 mg/l), issue du plasma, subit quelques modifications lors de la traversée de la glande. Il est possible que cette protéine soit un transporteur. Il est à noter que le fluide gingival apporte lui aussi un peu d'albumine. La plupart des protéines salivaires sont des glycoprotéines, que l'on peut séparer en quatre groupes :

- les glycoprotéines peu glycosylées : immunoglobulines A sécrétoires,
- les glycoprotéines riches en proline,
- les glycoprotéines du mucus, très fortement glycosylées (mucines),
- les glycoprotéines riches en fucose (glycoprotéines à activité groupe sanguin).

Ces glycoprotéines, telles qu'on les trouve dans le fluide buccal, ont subi un certain nombre de modifications post-transcriptionnelles intra- ou extracellulaires : glycosylation, acylation et sulfatation (mucines de haut poids moléculaire), phosphorylation, clivage protéolytique ou glycosidique.

L'analyse des acides aminés des protéines totales de la salive fait apparaître une proportion inhabituelle d'un acide aminé, la proline (de 16 à 33 % de tous les acides aminés). En fait, une grande partie de ces prolines appartient à une famille particulière, dénommée protéines riches en proline ou PRP. Les PRP constituent l'équipement protéique majoritaire de la sécrétion parotidienne (70 % des protéines totales). Elles sont plus modestement représentées dans les salives sub-linguales et sous-mandibulaires. On retrouve des PRP au sein des sécrétions nasales, laryngées, trachéo-bronchiales et pancréatiques. Selon leur charge et leur structure, il est possible de différencier trois classes de PRP dans la salive parotidienne (Minagushi et coll., 1989) : les PRP à caractère acide (30 %); les PRP à caractère basique (23 %); les PRP riches en glucides ou PRG (17 %).

Les PRP à caractère acide ont été particulièrement bien étudiées (Minagushi et coll., 1989). L'extrémité N-terminale, commune à toutes les PRP acides, est appelée peptide TX. Elle est fortement chargée négativement du fait de la présence de onze acides aminés dicarboxylés et de deux phosphosérines. Ces PRP acides se lient au calcium et inhibent la précipitation secondaire du phosphate de calcium (croissance du cristal) à partir de la salive qui est sursaturée. Elles adhèrent aussi aux hydroxyapatites de la surface de l'émail, et participent ainsi à la formation de la pellicule acquise exogène (ou biofilm), interférant de cette façon avec l'adhérence de certains germes. La salive contient aussi de nombreux phosphopeptides dérivés des PRP acides. Ils représentent 0,5 % de ces derniers dans la salive parotide, et 11 % dans le fluide buccal, ce qui rend compte d'un puissant processus lytique après sécrétion (Madapallimattam et coll., 1990), lequel n'altère pas l'affinité pour le calcium.

Les PRP à caractère basique sont assez mal connues. L'une, retrouvée dans les salives sous-mandibulaires et sub-linguales, correspondrait au fragment de quarante-quatre résidus, détaché des premières PRP acides (Robinson et coll., 1989). Ces PRP semblent jouer un rôle dans l'agrégation bactérienne.

Les PRP glycosylées (PRG) pourraient contribuer aux propriétés visco-élastiques de la salive.

Les PRP acides et la stathérine jouent un rôle important en entretenant un environnement sursaturé, mais stable, protecteur et potentiellement réparateur vis-à-vis de l'émail dentaire. La stathérine, autre phosphoprotéine, contribue à contrôler la précipitation du phosphate de calcium salivaire (Schlesinger et coll., 1989).

Les glycoprotéines de type mucine, de haut poids moléculaire, sont synthétisées essentiellement dans les glandes sous-mandibulaires, sub-linguales et les glandes salivaires mineures (Cohen et coll., 1990; 1991). Elles se caractérisent par une forte charge négative localisée à l'extrémité des chaînes glucidiques. Cette électronégativité est due essentiellement à des acides sialiques, mais aussi à des groupes sulfates et carboxyles. On distingue deux familles de mucines : 1- les mucines-glycoprotéines 1 (MG1), de haut poids moléculaire, constituées de nombreuses sous-unités; 2- les mucines-glycoprotéines 2 (MG2), plus petites, organisées en une seule unité. Ces mucines interviennent dans la protection des surfaces buccales :

- en se comportant comme une barrière de perméabilité;
- par leurs propriétés visqueuses (elles sont responsables du caractère filant de la salive) et lubrifiantes;
- en concentrant des molécules de protection à l'interface;
- en modulant la colonisation et la clairance bactériennes.

Certaines mucines révèlent une structure de type groupe sanguin portée par des chaînes glucidiques riches en fucose. Les mucines se retrouvent tout au long du tube digestif et font partie de l'ensemble des sécrétions muqueuses.

PH ET POUVOIR TAMPON DE LA SALIVE

Le pH moyen de la salive en l'absence de toute stimulation est voisin de 6 (5,75 à 6,15), la salive parotidienne étant plus acide (pH 5,8) que la salive sous-mandibulaire (pH 6,4). Après stimulation (repas par exemple), en même temps que le débit, le pH augmente à 7,2. Pendant le sommeil, il diminue en dessous de la moyenne. En deçà de pH 5,5, l'émail subit des déminéralisations qui peuvent être l'amorce de lésions.

La relative stabilité du pH est le fait du pouvoir tampon qu'exerce la salive, lequel est dû à plusieurs systèmes. Le plus significatif est représenté par le système carbonates/bicarbonates. Ces derniers trouvent leur origine, en partie, dans les canaux striés des glandes salivaires où ils sont sécrétés à partir du plasma, et pour le reste, grâce à l'action d'une anhydrase carbonique produite par les granules sécrétoires des cellules acineuses et que l'on retrouve dans la lumière des canaux (Ikejima et coll., 1984). La teneur en bicarbonate salivaire tend à augmenter avec le débit de sécrétion (MacPherson et coll., 1991). Le CO₂, abondant dans les sécrétions salivaires, représente 10 à 20 % du volume recueilli au repos et 150 % après stimulation.

L'effet tampon peut aussi être exercé par des protéinates, des phosphates, des bioamines (issues de la décarboxylation des acides aminés) ou l'urée. L'urée est présente dans la salive au même titre que diverses substances et produits chimiques excrétés. Le rapport urée salivaire/urée plasmatique est égal à 0,7 en moyenne mais varie avec le débit et le type de salive (0,3 pour la salive sous-mandibulaire, 0,7 pour la salive parotidienne, 1,25 pour la salive sub-linguale). Une réabsorption par les canaux striés pourrait expliquer ces différences. L'urée du fluide buccal provient également du fluide gingival, dont la teneur est étroitement corrélée à celle du plasma.

Système spécifique

Le système de défense spécifique du milieu buccal repose sur les constituants du complément, activable par deux voies (classique ou alterne), dont on connaît le rôle dans le chimiotactisme et la dégranulation des basophiles, et sur les immunoglobulines. Les éléments du complément sont apportés par le fluide gingival.

Les immunoglobulines des salives humaines sont essentiellement les IgAs (sécrétoires). Ces IgA sécrétoires se retrouvent dans toutes les sécrétions externes (salives, larmes, colostrum, sécrétions intestinales et bronchiques...) où elles constituent le principal médiateur de l'immunité humorale. Une petite quantité d'IgA non sécrétoires est présente dans le fluide buccal, sans doute apportée par le fluide gingival. Près de 30 % des IgAs du fluide buccal trouvent leur origine dans les sécrétions des glandes salivaires mineures. Les IgAs exercent leur effet antibactérien de plusieurs façons par :

- Inhibition de l'adhérence bactérienne aux surfaces :
 - par agglutination des micro-organismes;
 - par réduction de l'hydrophobicité;
 - par blocage des adhésines bactériennes.
- Neutralisation des toxines et enzymes bactériennes.
- Inhibition de la pénétration d'un antigène à travers les surfaces muqueuses.
- Opsonisation par les polynucléaires et macrophages muqueux.

On trouve aussi dans le fluide buccal, en petites quantités, des IgG, IgA non sécrétoires et IgM apportées essentiellement par le fluide gingival.

Des interactions synergiques ou antagonistes entre les divers systèmes antimicrobiens peuvent modifier leurs effets (Rudney et coll., 1991).

Milieu buccal et nutrition

Considérant la nutrition au sens large du terme, il est évident que le milieu buccal est impliqué à divers titres dans cette importante fonction. Les propriétés rhéologiques de la salive, autrement dit sa viscosité, jouent un

rôle majeur dans la déglutition en assurant la lubrification du transit et, accessoirement, facilitent l'élocution. La viscosité dépend de la nature des constituants organiques, en particulier des mucines et des PRG, et de leur concentration (Briedis et coll., 1980), de la force ionique, du pH et de la teneur en calcium libre.

Le fluide buccal intervient dans la perception du goût. En effet, ce sens requiert la présence de molécules sapides, de bourgeons récepteurs du goût et d'un environnement aqueux précisément fourni par le fluide buccal. La perception de l'acidité dépend du débit salivaire. En effet, à débit élevé, la quantité de tampon bicarbonate augmente, donc le nombre d'ions H^+ libres régresse, et la saveur acide s'estompe (Spielman et coll., 1990). Certains physiologistes pensent que la grimace consécutive au passage d'un aliment acide est à l'origine d'une stimulation sécrétrice qui viendrait atténuer le goût acide. Les molécules acides ont elles-mêmes un effet activateur sur le processus sécrétoire. L'environnement ionique des cellules gustatives des bourgeons intervient dans la transduction du signal. Les variations dans la composition ionique de la salive influent donc probablement sur la gustation.

Dans un autre ordre d'idée, il a été montré que toutes les PRP peuvent interagir avec les tannins alimentaires, empêchant ces derniers d'être déglutis et facilitant ainsi l'absorption intestinale (Mehansho et coll., 1987).

L' α -amylase ou *ptyaline*, découverte en 1826 par Tiedemann et Gmelin, est l'enzyme la mieux représentée dans la salive (environ 10 % des protéines salivaires, 30 % des protéines parotidiennes). L'homme sécrète environ 1,6 g d'amylase par 24 h (40 % dans la salive, 60 % dans le pancréas). L'amylase salivaire, assez proche de celle du pancréas ou de l'urine, est différente des β -amylases végétales ou bactériennes. Il existe cinq iso-enzymes classées en deux familles (A et B) :

- Famille A : le glucide est fortement lié aux protéines sur un azote; on parle de glyco-enzymes (PM : 62 000),
- Famille B : il n'y a pas de sucre dans les molécules; ce sont des aglyco-enzymes (PM : 56 000)

L'amylase humaine contient un atome-gramme de calcium par molécule (métallo-enzyme), ce qui lui confère une rigidité structurale essentielle à l'activité catalytique et la protège des attaques protéolytiques. L'activité amylasique requiert la présence d'anions monovalents : Cl^- (100 % d'activité), Br^- (80 %), I^- (50 %), NO_3^- et ClO_3^- (40 %). Sans anion, l'activité est inférieure à 40 %. Le pH optimum est de 6,9 en présence d'anions. L'amylase est inhibée totalement par l'EDTA et l'iodoacétate, et à 50 % par le tannin du thé (Kashket et coll., 1988).

L'amylase ne peut attaquer que l'amidon cuit (la chaleur de cuisson solubilise l'enveloppe externe des granules d'amidon et permet la mise en contact enzyme/amidon colloïdal). La proportion d'amidon ainsi hydrolysé

par l'amylase salivaire pourrait atteindre 60 %. La limite d'activité se situe entre pH 7 et 4, ce qui exclut toute hydrolyse au niveau gastrique. Pourtant, on retrouve jusqu'à 56 % de l'activité salivaire initiale dans le duodénum, à condition que l'enzyme soit accompagnée de ses substrats, ou de ses produits (Rosenblum et coll., 1988). L'activité amylasique diminue fortement en cas de malnutrition protéique sévère. En plus de son rôle strictement enzymatique, l'amylase peut se lier spécifiquement à *Streptococcus gordonii* (anciennement *Streptococcus sanguis*) et à *Streptococcus mitis*. Ce type de liaison est irréversible, non covalent et inhibé par préincubation avec les substrats de l'amylase. Ces interactions offrent un avantage aux germes concernés, en leur fournissant directement du glucose libéré par une enzyme de l'hôte; ceci est un bel exemple de synergie (Scannapieco et coll., 1990).

Enzymologie du milieu buccal

Le milieu buccal exprime un certain nombre d'activités enzymatiques qui peuvent être d'origine strictement salivaire, plasmatique via le fluide gingival ou bactérienne (Pellat et coll., 1986, 1988, 1989). Une activité γ -glutamyl transférase (enzyme membranaire) a été identifiée dans la salive humaine. À l'instar de ce qui se passe dans le plasma, elle augmente significativement chez les patients atteints de cirrhose du foie, de tumeur hépatique, de cholécystite aiguë, de pancréatite aiguë, d'acidocétose diabétique et de syndrome de Sjögren (Jimenez-Alonso et coll., 1984).

Conclusion

Le milieu buccal peut être qualifié d'éphémère - la plupart de ses constituants sont en transit dans la cavité orale, d'où la notion de clairance propre à chaque élément - et d'évolutif, compte tenu des nombreuses transformations qui s'y opèrent. La diversité des origines de ses composants explique la richesse des interactions qui s'y manifestent. Si des sites sont sous l'influence de facteurs salivaires (domaines salivaires), ou issus du fluide gingival (domaines sériques), la majeure partie de la cavité buccale est sous le contrôle du fluide buccal, produit complexe fait des sécrétions exocrines salivaires, des exsudats inflammatoires gingivaux, d'une certaine flore bactérienne, de substrats alimentaires, de gaz circulants, de cellules desquamées. Le milieu buccal est un reflet partiel du milieu intérieur. Du fonctionnement correct du milieu buccal dépendra le comportement de l'organisme vis-à-vis de toutes les substances exogènes transitant par la bouche, et la réponse aux agressions.

Immunité humorale de la cavité buccale

L'immunité humorale des muqueuses comprend non seulement les immunoglobulines présentes dans les sécrétions mais aussi des molécules, autres que les antigènes, réagissant avec ces immunoglobulines. Cette immunité constitue la première barrière contre les agents pathogènes. Les immunoglobulines buccales appartiennent à deux systèmes immunitaires autonomes, mais pouvant être stimulés simultanément : le système immunitaire « sécrétoire », qui produit quasi exclusivement des IgA polymériques, et le système immunitaire « systémique », qui produit surtout des IgG.

Les agents qui réagissent avec les immunoglobulines sont très variés. Le principal est le composant sécrétoire (SC), forme soluble du transporteur des immunoglobulines polymériques. Le complément, constitué d'une cascade enzymatique, est activé par la fixation de l'anticorps sur l'antigène. Les autres molécules comprennent des récepteurs cellulaires ou bactériens, des enzymes protéolytiques et des molécules super-polymérisantes. Enfin, le mucus semble jouer un rôle primordial dans l'efficacité des anticorps.

Immunoglobulines du système immunitaire « sécrétoire »

Le système immunitaire sécrétoire comprend un ensemble de formations lymphoïdes associées aux muqueuses, appelé MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*). Il est constitué de sites inducteurs et sites effecteurs. Les sites inducteurs, telles les plaques de Peyer intestinales et les amygdales palatines, sont stimulés par les antigènes qui pénètrent dans la muqueuse par l'intermédiaire des cellules M (*microfold cells*). Ces cellules permettent de stimuler les lymphocytes B sous-jacents en présence de cellules présentatrices. Après stimulation, les cellules B entreprennent un cycle de maturation de 6 jours dans le sang circulant, puis gagnent les zones effectrices. Les sites effecteurs (chorion sous-épithélial, acinus et canaux des glandes salivaires) sont beaucoup moins structurés sur le plan histologique. Ils comprennent surtout des lymphocytes de type B1 produisant des IgA polyréactives (anticorps naturels), T-indépendants, et se renouvelant sur place. Les lymphocytes B venant des sites inducteurs y sont beaucoup moins abondants. Leur demi-vie est courte et ils se transforment en plasmocytes sécrétant après une deuxième stimulation par l'antigène.

La réponse sécrétoire est lente (environ 20 jours) et disparaît rapidement après élimination de l'antigène. Elle n'est obtenue qu'avec des antigènes vivants ou inclus dans des liposomes ou des microcapsules. Il y a peu (ou pas du tout) de mémoire immunitaire sécrétoire.

Les anticorps sécrétoires sont des IgA polymériques, transportées activement par un récepteur de membrane, le poly-Ig récepteur (SC), présent au pôle basal des cellules épithéliales ou glandulaires. Arrivé au pôle apical, le complexe IgA-SC se détache de la membrane et libère la molécule définitive appelée S-IgA. Chez l'homme (à l'inverse des rongeurs et des lagomorphes), les S-IgA muqueuses n'ont aucune relation de spécificité anticorps avec les IgA sériques.

La structure des S-IgA explique leurs trois principales propriétés fonctionnelles : résistance enzymatique, agglutination, affinité. La résistance des S-IgA aux enzymes protéolytiques de l'organisme est liée à leur emmaillottage par le SC, protégeant ainsi le fragment Fc qui constitue la partie la plus fragile du polymère. Le caractère polymérique est indispensable à l'agglutination par les IgA, qui ne sont pas agglutinantes à l'état monomérique. De plus, la polymérisation augmente également l'affinité fonctionnelle de la molécule.

Les S-IgA agiraient par trois mécanismes principaux :

- L'exclusion immune permet de neutraliser les toxines et d'inhiber les mécanismes d'adhérence. Elle favorise l'agglutination des germes et leur englobement par le mucus.
- La transcytose des complexes immuns présents dans le chorion est réalisée par les IgA polymériques locales présentes dans ces complexes qui peuvent ainsi se fixer sur le récepteur SC. L'ensemble est transporté à travers la cellule épithéliale et relargué au pôle apical.
- La clairance des virus et des bactéries intra-épithéliales, qui peuvent être capturés par les anticorps IgA pendant la transcytose et relargués de la même manière dans la lumière canalo-glandulaire. Dans tous les cas, l'adhérence finale à la salive permet l'élimination des germes vers l'estomac.

Les S-IgA sont sécrétées par les cellules acineuses et les canaux des glandes salivaires. Elles seraient présentes dès la naissance, contrairement aux IgA sériques qui sont souvent absentes, et aux S-IgA intestinales qui ne sont synthétisées qu'après la première semaine. La participation de chaque glande salivaire à la synthèse des S-IgA est très variable. Les parotides en synthétisent très peu malgré leur grande taille.

La concentration des S-IgA dans la salive mixte varie en fonction du débit salivaire. La variation nyctémérale pour un même individu est considérable et irrégulière. Par contre, le rapport S-IgA anticorps/S-IgA totales est constant. Dans une salive prélevée pendant 10 min à distance des repas, la concentration médiane est d'environ 100 µg/ml, l'interquartile de 70 à 130 µg/ml et l'écart total de 30 à 300 µg/ml. Le pourcentage d'IgA₂ est de 30 % (sérum : 10 %; larmes : 41 %). Chez les sujets IgA déficients, on note la présence de S-IgM salivaires en abondance.

Immunoglobulines du système immunitaire « systémique »

Elles parviennent dans les sécrétions, soit par diffusion à partir du sérum, soit par synthèse locale (notamment dans les tissus inflammatoires).

Les IgA sériques n'ont pas une fonction de protection bien établie. Leur concentration est faible (2 mg/ml). Elles comprennent environ 90 % de monomères, 10 % de polymères sans SC et 1 % de polymères avec SC. Le type IgA₁ est largement prédominant (90 %). Leur rôle au niveau salivaire est probablement mineur.

Les IgM sériques (1 mg/ml) sont très agglutinantes et activent fortement le complément. Leur affinité intrinsèque est faible, leur affinité fonctionnelle dépendant uniquement de leur polymérisation. Leur forme habituelle est pentamérique contenant une chaîne J. La forme hexamérique (10 %) est sans chaîne J et son activité sur le complément est dix fois supérieure. Leur concentration est négligeable dans la salive normale.

Les IgG sont à la fois les immunoglobulines sériques les plus abondantes (12 mg/ml) et celles dont l'affinité anticorps est la plus élevée. Le dosage individuel des 4 sous-classes est difficile et de nombreux réactifs commerciaux (même monoclonaux) sont impropres. L'IgG₁ (60 à 80 % dans le sérum) est la plus riche en anticorps; elle fixe le complément et réagit avec les récepteurs Fc cellulaires. L'IgG₂ (15 à 20 % dans le sérum) fixe très mal le complément. Elle interviendrait beaucoup dans la défense antibactérienne car elle contient des anticorps antipolysaccharidiques. Son pourcentage peut être très élevé (> 50%) dans les anticorps du fluide gingival du fait d'une synthèse locale importante. L'IgG₃ (5 à 15 % dans le sérum) fixe 10 fois mieux le complément que l'IgG₁. Elle réagit avec les récepteurs Fc cellulaires. L'IgG₄ (1 à 3 %) ne fixe pas le complément. Son rôle est mal connu, mais son pourcentage est souvent beaucoup plus élevé parmi les anticorps synthétisés sur place que dans le sérum.

Bien que généralement peu abondants dans les sécrétions (excepté dans les sécrétions génitales), les anticorps sériques ont l'avantage d'être d'induction aisée, d'affinité très élevée (notamment les IgG) et de demi-vie longue (20 jours pour les IgG₁). De plus, la réponse systémique est rapide (9 jours) et prolongée, et sa mémoire immunitaire est excellente. Alors que les IgG sont dix fois moins abondantes que les S-IgA dans la salive mixte du sujet normal, elles augmentent en cas d'inflammation buccale du fait de l'augmentation de la diffusion et de la synthèse locale.

Molécules réagissant avec les immunoglobulines

Ce groupe comprend des molécules très variées réagissant avec les fragments Fc ou Fab des immunoglobulines. Certaines de ces molécules

protègent (SC) ou au contraire détruisent (protéases) l'immunoglobuline. D'autres sont des Fc récepteurs qui augmenteraient ou diminueraient la pathogénicité des micro-organismes selon leur nature cellulaire ou bactérienne. Le complément a également un rôle ambigu à la fois protecteur et inflammatoire. Enfin, les agents super-polymérisants et le mucus potentialiseraient l'activité des anticorps.

Le composant sécrétoire (SC) correspond au fragment extramembranaire du poly-Ig récepteur qui assure le transport des immunoglobulines polymériques (IgM et IgA polymériques) à travers la cellule épithéliale. Dans la salive, il est combiné aux IgA dont il assure la résistance enzymatique, mais il est également sous une forme libre qui peut éventuellement se combiner à des immunoglobulines polymériques diffusées à partir du sérum. Ce phénomène a été démontré dans le sérum humain où le SC libre se fixe sur des polymères systémiques pour former des structures composites, structurellement identiques aux S-IgA et S-IgM sécrétoires mais dont la spécificité anticorps est différente. La formation d'immunoglobulines pseudo-sécrétoires d'origine « systémique » semble un phénomène mineur chez l'homme. Il n'en est pas de même chez les petits animaux de laboratoires, rongeurs ou lagomorphes, qui possèdent un poly-Ig récepteur hépatique (la pompe hépatique à IgA) assurant le transport massif des IgA polymériques sériques vers l'intestin.

Les enzymes protéolytiques peuvent être introduites dans la cavité buccale, soit par la lyse des polynucléaires, soit par les bactéries. Les protéases non spécifiques détruisent surtout le fragment Fc des IgG, donnant lieu à des fragments Fab ou F (ab)². Ceux-ci conservent leur propriété anticorps avec une affinité beaucoup plus faible, mais ils n'activent plus le complément, n'agglutinent plus et ne se fixent plus sur les Fc récepteurs cellulaires ou bactériens. Ils peuvent avoir cependant une activité antivirale, inhiber des toxines bactériennes et interférer dans l'adhésion des micro-organismes à l'épithélium. Les S-IgA sont remarquablement résistantes à ces enzymes mais l'une des deux sous-classes est sensible à des protéases spécifiques : les IgA₁-protéases. Les IgA₁ protéases microbiennes clivent les IgA₁ au niveau de la région charnière entre le fragment Fab et le fragment Fc. Elles semblent donc présenter un effet pathogène, protégeant la bactérie contre ces anticorps. Les IgA₂ ne possèdent pas de charnière et sont donc résistantes aux IgA₁ protéases. Cette résistance est d'autant plus intéressante que les IgA₂ sont plus souvent dirigées contre des polysaccharides bactériens que les IgA₁.

Les récepteurs cellulaires pour le fragment Fc des immunoglobulines (Fc-récepteurs) sont présents sur de nombreuses cellules, au niveau buccal. Les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont activés par les IgG₁ et IgG₃ et libèrent des formes cytotoxiques d'oxygène. Le rôle du récepteur des IgA est inconnu. De nombreuses espèces microbiennes (streptocoques et staphylocoques, notamment, mais aussi des anaérobies)

possèdent des récepteurs pour le fragment Fc ou Fab, spécifiques de différentes classes ou sous-classes. Leur rôle pathologique est supposé mais non prouvé.

Le complément comprend une cascade enzymatique qui peut être activée par des complexes immuns ou des immunoglobulines agrégées ou super-polymérisées (voie d'activation classique), ou par des molécules microbiennes (voie d'activation alternative). La voie classique est induite par la fixation du C1q (facteur C1q du complément) sur une structure située dans la région CH₂-CH₃ des IgG₁ et IgG₃. Le complément peut être présent sous forme active dans le liquide gingival. C'est un agent protecteur par son activité lytique sur les bactéries car l'inflammation qu'il induit augmente la diffusion des anticorps et des cellules vers le foyer infectieux. C'est aussi un agent pathogène par les lésions directes qu'il peut induire sur les tissus.

Les molécules super-polymérisantes sont des protéines humaines qui fixent les immunoglobulines au niveau du Fab pour former des agrégats non immuns doués de propriétés agglutinantes et pouvant activer le complément. La protéine Fv (*Fv fragment-binding protein*) se fixe sur le domaine V_H sans inhiber la fonction anticorps. Synthétisée par le foie, elle jouerait un rôle clé dans l'immunité intestinale, mais n'a pas été détectée dans la salive. Le NIA (*non-Ig agglutinin*) est beaucoup moins bien connu, mais représenterait un équivalent salivaire de la protéine Fv.

Le mucus est sécrété par des types cellulaires spéciaux. Il possède des propriétés lubrifiantes et constitue une barrière mécanique à la pénétration des agents pathogènes. Non seulement le flux du mucus entraîne de manière non spécifique une grande proportion de ces pathogènes, mais ce phénomène est amplifié par l'adhérence des anticorps.

Conclusion

Le mécanisme de la protection immune des muqueuses est complexe. Des agents protecteurs antimicrobiens (IgG, complément) peuvent entraîner des lésions inflammatoires locales qui pérennisent l'infection. Les S-IgA semblent surtout destinées à maintenir un équilibre avec la flore commensale ou avec des bactéries responsables d'infections chroniques modérées. L'induction expérimentale d'anticorps de cet isotype est encore difficile. De plus, l'éventualité d'une approche vaccinale contre des espèces microbiennes résidentes pose d'autres problèmes. Son indication doit être soigneusement réfléchiée quant à ses risques immédiats (infection par un agent vaccinal vivant) et secondaires (potentialisation de l'effet inflammatoire et sélection d'agents pathogènes).

RÉFÉRENCES

- ARZATE H, CHIMAL-MONROY J, HERNANDEZ-LAGUNAS L, DIAZ DE LEÓN L. Human cementum protein extract promotes chondrogenesis and mineralization in mesenchymal cells. *J Periodont Res* 1996 **31** : 144-148
- ATKINSON JC, YEH CK, OPPENHEIM FG, BERMUDEZ D, BAUM BJ, FOX PC. Elevation of salivary antimicrobial proteins following HIV-1 infection. *J AIDS* 1990 **1** : 361-366
- BARTHOLD PM. Proteoglycans of the periodontium : structure, role and function. *J Periodont Res* 1987 **22** : 431-444
- BENDTSEN AB, HANSEN EH. Spectrophotometric flow injection determination of trace amounts of thiocyanate based on its reaction with 2-(5-bromo-2-pyridylaso)-5-diethylaminophenol and dichromate : assay of the thiocyanate level in saliva from smokers and non-smokers. *Analyst* 1991 **116** : 647-651
- BRIEDIS D, MOUTRIE MF, BALMER RT. A study of the shear viscosity of human whole saliva. *Rheol Acta* 1980 **19** : 365-374
- CHAPMAN SJ, WALSH A, JACKSON SM, FRIEDMANN PS. Lipids, proteins and corneocyte adhesion. *Arch Dermatol Res* 1991 **283** : 167-173
- CHABRIER C, HARTMANN DJ, COUBLE ML, HERBAGE D. Distribution and organisation of the elastic system fibres in healthy human gingiva. *Histochemistry* 1988 **89** : 47-52
- COHEN RE, AGUIRRE A, NEIDERS ME, LEVINE MJ, JONES PC, REDDY MS, HAAR JG. Immunochemistry of high molecular weight human salivary mucin. *Arch Oral Biol* 1990 **35** : 127-136
- COHEN RE, AGUIRRE A, NEIDERS ME, LEVINE MJ, JONES PC, REDDY MS, HAAR JG. Immunochemistry and immunogenicity of low molecular weight human salivary mucin. *Arch Oral Biol* 1991 **36** : 347-356
- COLLINS LMC, DAWES C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res* 1987 **66** : 1300-1302
- CORTAS NK, WAKID NW. Pharmacokinetic aspects of inorganic nitrate ingestion in man. *Pharmacol Toxicol* 1991 **68** : 192-195
- CROSSNER CG, HASE JC, BIRKHED D. Oral sugar clearance in children compared with adults. *Caries Res* 1991 **25** : 201-206
- DOGON IL, AMDUR BH. Evidence for the presence of two thiocyanate-dependent antibacterial systems in human saliva. *Arch Oral Biol* 1970 **15** : 987-992
- FINE DH, MANDEL ID. Indicators of periodontal disease activity : an evaluation. *J Clin Periodontol* 1981 **8** : 338-348
- GRANT D, BERNICK S. A possible continuity between epithelial rests and epithelial attachment in miniature swine. *J Periodontol* 1969 **40** : 87-95
- GROENEVELD MC, VAN DEN BOS T, EVERTS V, BEETSEN W. Cell-bound and extracellular matrix-associated alkaline phosphatase activity in rat periodontal ligament. *J Periodont Res* 1996 **31** : 73-79
- GUSTAFSSON BE, QUENSEL CE, SWENANDER LANGE L, LUNDQVIST C, GRAHNEN H, BONOW BE, KRASSE B. The effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand* 1954 **11** : 232-364
- HAMAMOTO Y, NAKAJIMA T, OZAWA H. Ultrastructure of epithelial rests of Malassez in human periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 1989 **34** : 179-185

- IKEJIMA T, ITO S. Carbonic anhydrase in mouse salivary glands and saliva : a histochemical, immunohistochemical, and enzyme activity study. *J Histochem Cytochem* 1984 **32** : 625-635
- INOSHITA E, IWAKURA K, AMANO A, TAMAGAWA H, SHIZUKUISHI S. Effect of transferrin on the growth of *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res* 1991 **70** : 1258-1261
- ISEMURA S, SAITOH E, ITO S, ISEMURA M, SANADA K. Cystatin S : a cysteine proteinase inhibitor of human saliva. *J Biochem* 1984 **96** : 1311-1314
- ISEMURA S, SAITOH E, SANADA K. Characterization and amino acid sequence of a new acidic cysteine proteinase inhibitor (cystatin SA) structurally closely related to cystatin S, from human whole saliva. *J Biochem* 1987 **102** : 693-704
- JIMENEZ-ALONSO J, JAIMEZ L, LUCIANO B. Salivary gamma-glutamyl transferase activity in internal diseases. *Arch Intern Med* 1984 **144** : 1804-1806
- JONES PH, HARPER S, WATT FM. Stem cell patterning and fate in human epidermis. *Cell* 1995 **80** : 83-93
- KASHKET S, PAOLINO VJ. Inhibition of salivary amylase by water-soluble extract of tea. *Arch Oral Biol* 1988 **33** : 845-846
- KAWAHARA I, TAKANO Y. Segregated localization of immunocompetent cells and osteoclasts in the periodontal ligament of the rat molar. *Arch Histol Cytol* 1995 **58** : 345-355
- KAWAHARA I, TAKANO Y, SATO O, MAEDA T, KANNARI K. Histochemical and immunohistochemical demonstration of macrophages and dendritic cells in the lingual periodontal ligament of rat incisors. *Arch Histol Cytol* 1992 **55** : 211-217
- LISTGARTEN MA. Cell rests in the periodontal ligament of mouse molars. *J Periodont Res* 1975 **10** : 197-202
- MAC PHERSON LMD, CHEN WY, DAWES C. Effects of salivary bicarbonate content and film velocity on pH changes in an artificial plaque containing *Streptococcus oralis*, after exposure to sucrose. *J Dent Res* 1991 **70** : 1235-1238
- MADAPALLIMATTAM G, BENNICK A. Phosphopeptides derived from human salivary acidic proline-rich proteins. *Biochem J* 1990 **270** : 297-304
- MAEDA T, SODEYAMA T, HARA K, TAKANO Y. Evidence for the existence of intra-epithelial nerve endings in the junctional epithelium of rat molars : an immunohistochemical study using protein gene product 9.5 (PGP 9.5) antibody. *J Periodont Res* 1994 **29** : 377-385
- MCCULLOCH CAG, KNOWLES G. Discrimination of two fibroblast progenitor populations in early explant cultures of hamster gingiva. *Cell Tissue Res* 1991 **264** : 87-94
- MCNEIL RL, SOMMERMAN MJ. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *J Periodont Res* 1993 **28** : 550-559
- MEHANSHO H, BUTLER LG, CARLSON DM. Dietary tannins and salivary proline-rich proteins : interactions, induction and defense mechanisms. *Annu Rev Nutr* 1987 **77** : 423-440
- MINAGUCHI K, BENNICK A. Genetics of human salivary proteins. *J Dent Res* 1989 **68** : 2-15
- NAGATA E, KONDO T, AYASAKA N, NAKATA M, TANAKA T. Immunocytochemical study of nerve fibres with substance P- or calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in the junctional epithelium of developing rats. *Arch Oral Biol* 1992 **37** : 655-662

- NAKAE H, NARAYANAN AS, RAINES E, PAGE RC. Isolation and partial characterization of mitogenic factors from cementum. *Biochemistry* 1991 **30** : 7047-7052
- NAKAMURA T, KANAGAWA N, TANIGUCHI H. Bacteriocin activity of the bacterium *Bacterionema matruchotii* isolated from dental plaque in man. *Arch Oral Biol* 1984 **29** : 739-743
- NARAYANAN SA, YONEMURA K. Purification and characterization of a novel growth factor from cementum. *J Periodont Res* 1993 **28** : 563-565
- NOHUTCU RM, SOMERMAN MJ, MCCAULEY LK. Dexametasone enhances the effects of parathyroid hormone on human periodontal ligament cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 1995 **56** : 571-577
- OHSHIMA M, TAGUCHI M, OGOSHI T, FUJIKAWA K, ITO K, OTSUKA K. Stimulation of human periodontal ligament fibroblast collagenase production by a gingival epithelial cell-derived factor. *J Periodont Res* 1995 **30** : 220-228
- OPPENHEIM FG, XU T, MCMILLIAN FM, LEVITZ FM, DIAMOND RD, OFFNER GD, TROXLER RF. Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. Isolation, characterization, primary structure and fungistatic effects on *Candida albicans*. *J Biol Chem* 1988 **257** : 9271-9282
- PAUL KG. Peroxidases; past and present. *J Oral Pathol* 1987 **6** : 408-411
- PELLAT B, KOHAUTJ C. Identification of phospholipids and neutral lipids in human gingival fluid. *J Dent Res* 1981 **60** : 1815-1819
- PELLAT B, GRAND M. Inorganic pyrophosphatase activity in a plaque calcifying microorganism : *Bacterionema matruchotii*. *J Biol Buccale (Paris)* 1986 **14** : 223-228
- PELLAT B, PLANCHENAULT T, KEIL-DLOUHA V, PELLERIN C. Fibronectin degrading activity in human crevicular fluid, gingival explants culture medium and bacterial plaque. *J Biol Buccale (Paris)* 1988 **16** : 51-57
- PELLAT B, PLANCHENAULT T, PELLERIN C, KEIL-DLOUHA V. A comparison of fibronectinolytic activities from several oral bacteria. *J Biol Buccale (Paris)* 1989 **17** : 255-262
- PERERA KAS, TONGE CH. Fibroblast cell proliferation in the mouse molar periodontal ligament. *J Anat* 1981 **133** : 77-90
- PETERS BH, PETERS J-M, KUHN C, ZÖLLER J, FRANKE WW. Maintenance of cell type-specific cytoskeletal character in epithelial cells out of epithelial context : cytokeratins and other cytoskeletal proteins in the rests of Malassez in the periodontal ligament. *Differentiation* 1995 **59** : 113-126
- PITARU S, SAVION N, HEKMATI H, OLSEN S, NARAYANAN SA. Binding of a cementum attachment protein to extracellular matrix components and to dental surfaces. *J Periodont Res* 1992 **27** : 640-646
- PITARU S, NARAYANAN SA, OLSON S, SAVION N, HEKMATI H, ALT I, METZGER Z. Specific cementum attachment protein enhances selectively the attachment and migration of periodontal cells to root surfaces. *J Periodont Res* 1995 **30** : 360-368
- REINHOLDT J, KILIAN M. Interference of IgA protease with the effect of secretory IgA on adherence of oral streptococci to saliva-coated hydroxyapatite. *J Dent Res* 1987 **66** : 492-497
- RIPAMONTI U, HELIOTIS M, RUEGER DC, SAMPATH TK. Induction of cementogenesis by recombinant human osteogenic protein-1 (hOP-1/BMP-7) in the baboon (*Papio ursinus*). *Arch Oral Biol* 1996 **41** : 121-126

- ROBINSON R, KAUFFMAN DL, WAYE MMY, BLUM M, BENNICKE A. Primary structure and possible origin of the non-glycosylated basic proline-rich protein of human submandibular/sublingual saliva. *Biochem J* 1989 **263** : 497-503
- ROMANOS G, SCHRÖTER-KERMANI C, HINZ N, BERNIMOULIN JP. Immunohistochemical distribution of the collagen types IV, V, VI and glycoprotein laminin in the healthy rat, marmoset (*Callithrix jacchus*) and human gingivae. *Matrix* 1991 **11** : 125-132
- ROSENBLUM JL, IRWIN CL, ALPERS DH. Starch and glucose oligosaccharides protect salivary-type amylase activity at acid pH. *Am J Physiol* 1988 **254** : G775-G780
- RUDNEY JD. Relationships between human parotid saliva lysozyme, lactoferrin, salivary peroxidase and secretory immunoglobulin A in a large sample population. *Arch Oral Biol* 1989 **34** : 499-506
- RUDNEY JD, KRIG MA, NEUVAR EK, SOBERAY AH, IVERSON L. Antimicrobial proteins in human unstimulated whole saliva in relation to each other, and to measures of health status, dental plaque accumulation and composition. *Arch Oral Biol* 1991 **7** : 497-506
- SAITO S, ROSOL TJ, SAITO M, NGAN PW, SHANFELD J, DAVIDOVITCH Z. Bone-resorbing activity and prostaglandin E produced by human periodontal ligament cells in vitro. *J Bone Min Res* 1990 **5** : 1013-1018
- SCANNAPIECO FA, BHANDARY K, RAMASUBBU N, LEVINE MJ. Structural relationship between the enzymatic and streptococcal binding sites of human salivary alpha-amylase. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 **173** : 1109-1115
- SCHLESINGER DH, HAY DI, LEVINE MJ. Complete primary structure of statherin, a potent inhibitor of calcium phosphate precipitation, from the saliva of the monkey, *Macaca arctoides*. *Int J Pept Protein Res* 1989 **34** : 374-380
- SCHROEDER HE. Biological problems of regenerative cementogenesis : synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and establishing root surfaces. *Int Rev Cytol* 1992 **142** : 1-59
- SCHROEDER HE. Human cellular mixed stratified cementum : a tissue with alternating layers of acellular extrinsic and cellular intrinsic fiber cementum. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1993 **103** : 550-560
- SPIELMAN AI. Interaction of saliva and taste. *J Dent Res* 1990 **69** : 838-843
- SPOUGE JD. A new look at the rests of Malassez - a review on their embryological origin, anatomy, and possible role in periodontal health and disease. *J Periodontol* 1980 **51** : 437-444
- TAKESHITA A, ZHON GYING N, HANAZAWA S, TAKARA I, HIGUCHI H, KATAYAMA I, KITANO S. Effect of interleukin-1 β on gene expression and functions of fibroblastic cells derived from human periodontal ligament. *J Periodontol Res* 1992 **27** : 250-255
- TENORIO D, CRUCHLEY A, HUGHES FJ. Immunocytochemical investigation of the rat cementoblast phenotype *J Periodontol Res* 1993 **28** : 411-419
- THESLEFF I. Epithelial cell rests of Malassez bind epidermal growth factor intensely. *J Periodontol Res* 1987 **22** : 419-421
- THOMPSON RC, OHLSSON K. Isolation, properties and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor, a potent inhibitor of leukocyte elastase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986 **83** : 6692-6696

- TROXLER RF, OFFNER GD, XU T, VANDERSPECK JC, OPPENHEIM FG. Structural relationship between human salivary histatins. *J Dent Res* 1990 **69** : 2-6
- XU T, LEVITZ SM, DIAMOND RD, OPPENHEIM FG. Anticandidal activity of major human salivary histatins. *Infect Immun* 1991 **59** : 2549-2554

2

Les maladies parodontales : définition, classification et diagnostic

La description que nous donnerons des maladies parodontales s'inspire de la classification du *World Workshop in Clinical Periodontics* de 1989 qui est la classification de référence pour l'ensemble des parodontologistes.

Les lésions intéressent d'abord la gencive, provoquant des gingivites, inflammations de la gencive marginale. Puis elles peuvent évoluer en parodontites affectant l'ensemble du parodonte, qui deviennent irréversibles en l'absence de traitement.

On distingue quatre formes majeures de parodontites : les parodontites juvéniles et prépubertaires, les parodontites de l'adulte, les parodontites à progression rapide et les parodontites réfractaires.

Gingivites

Ce sont des lésions confinées aux tissus du rebord gingival (Page, 1986; Stamm, 1986). Elles se traduisent par une rougeur de la gencive, un saignement, un œdème localisé, une sensibilité gingivale. Elles sont dues, pour l'essentiel, à des substances dérivées de la plaque microbienne qui s'accumule près du sulcus gingival. Des gingivites expérimentales peuvent être provoquées par l'abstention de mesures d'hygiène. En une à trois semaines, les signes cliniques d'inflammation apparaissent. Cependant l'augmentation du fluide gingival est plus précoce. Chez les animaux axéniques (souris, rats, chiens), les aspects anatomo-pathologiques ne sont pas comparables à ceux d'une gingivite humaine. Expérimentalement, la désinfection journalière méthodique des collets dentaires du chien maintient un degré

d'inflammation gingival bas. Les signes cliniques d'inflammation gingivale augmenteront dès la cessation de la désinfection locale.

C'est en 1965 que Loe apporta la preuve définitive du rôle de la flore microbienne, en réalisant des gingivites expérimentales chez l'homme. Deux nouveaux indices plus appropriés que les précédents furent mis au point : l'indice gingival, permettant d'évaluer le taux d'inflammation clinique de la gencive marginale, et l'indice de plaque, permettant d'évaluer la quantité de plaque bactérienne présente au niveau des collets dentaires. L'abstention totale d'hygiène bucco-dentaire pendant 3 semaines ayant provoqué une augmentation progressive de la quantité de la plaque bactérienne, tous les étudiants ayant participé à cette évaluation présentaient des signes cliniques de gingivite. La reprise de mesure d'hygiène fit disparaître la gingivite.

On peut conclure à une corrélation directe entre l'accumulation de plaque et le développement d'une gingivite. Celle-ci est réversible. Des différences individuelles existent; en effet, il a fallu attendre 3 semaines pour observer cette gingivite chez tous les individus, la majorité d'entre eux présentant déjà cette inflammation bien avant 21 jours. Une gingivite mettra d'autant plus de temps à régresser qu'elle sera apparue rapidement.

Une faible quantité de plaque bactérienne composée principalement de coques et de bâtonnets Gram⁺ est toujours présente lorsque la gencive est cliniquement saine. Si on permet à la plaque de s'accumuler, sa composition change. Après 2 à 4 jours, des bactéries Gram⁻ et des bactéries fusiformes et filamenteuses commencent à apparaître. Entre 4 et 9 jours, apparaissent spirilles et spirochètes. Ces micro-organismes disparaîtront les premiers dès la reprise des mesures d'hygiène. La réaction inflammatoire observée dans le tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium de jonction est liée à la perméabilité de cet épithélium aux produits bactériens.

D'autres facteurs locaux ou systémiques favorisent l'accumulation de plaque ou sa rétention, ou augmentent la susceptibilité du tissu gingival à l'attaque microbienne. Des lésions peuvent être d'origine nutritionnelle, induites par des maladies endocrines (surtout pendant la puberté ou la grossesse), associées à des infections généralisées, ou induites par des agents médicamenteux (par exemple, l'hyperplasie à la phénytoïne).

On classe aussi les gingivites en lésions d'origine locale ou liées à des facteurs systémiques. L'absence apparente de cause est désignée comme étant idiopathique.

Il existe différentes formes de gingivites.

- *Gingivite associée à la présence de plaque dite banale de négligence*
 - aggravée ou non par l'influence d'hormones sexuelles;
 - liée à des prises médicamenteuses, telle la gingivite médicamenteuse hyperplasique;
 - liée à des maladies systémiques.

- *Gingivite aiguë ulcéro-nécrotique*
 - associée à des déterminants systémiques mal identifiés, ou liée au VIH.
- *Gingivite dont l'origine n'est pas liée à la plaque*
 - associée à des maladies cutanées (gingivite desquamative dans le cadre de maladies bulleuses ou de dermatoses : lichen plan érosif, lésions pemphigoïdes);
 - limitée à la gencive ou intéressant l'ensemble de la muqueuse buccale;
 - allergique (gingivostomatites allergiques);
 - infectieuse.

Stades successifs

À la suite de l'accumulation de plaque, les stades successifs d'une gingivite sont les suivants :

- La *lésion initiale* se traduit par une inflammation aiguë (qui peut être provoquée artificiellement par l'application d'extraits bactériens sur une gencive normale). La réaction vasculaire s'établit. Un infiltrat lymphoïdien où les lymphocytes T (CD4+ et CD8+) prédominent est caractéristique de ces réactions d'hypersensibilité à médiation cellulaire. On note aussi la présence de macrophages. La quantité de fluide gingival produit au niveau du sillon gingivo-dentaire est augmentée, ainsi que la migration de polynucléaires neutrophiles du tissu gingival depuis le fond du sulcus vers la cavité buccale. L'altération vasculaire entraîne l'exsudation et le dépôt de fibrine dans les sites affectés. L'altération précoce des tissus est liée à l'activité de collagénases et d'autres enzymes catalytiques. Les *Actinomyces* et les *Streptococcus* prédominent dans la plaque supra- et sous-gingivale. De façon concomitante, on trouve dans la flore sous-gingivale des espèces Gram⁻ : *Fuseum nucleatum*, *Veillonella parvula*, et *Treponema sp.* La lésion initiale débute du 2^e au 4^e jour après cessation de l'hygiène.
- La *lésion débutante* apparaît entre le 7^e et le 14^e jour. À la fin de la 2^e semaine, 10 à 15 % du tissu conjonctif sont infiltrés. Les lymphocytes T sont largement majoritaires. Au sein de l'épithélium de jonction, un nombre élevé de neutrophiles migrent vers le sillon. Des lymphocytes, plasmocytes, macrophages et mastocytes sont également présents. L'intégrité morphologique de l'épithélium de jonction commence à être atteinte par le flux de neutrophiles qui viennent disloquer l'architecture de ces cellules.
- La *lésion établie* est caractérisée par le fait que les lymphocytes B et les plasmocytes prédominent. La plaque bactérienne colonise la surface radiculaire en direction apicale. L'œdème tissulaire favorise la formation d'une flore bactérienne sous-gingivale. De façon concomitante, le sillon gingivo-dentaire s'approfondit, l'épithélium de jonction n'adhérant plus à la surface dentaire. Dans quelques cas, on peut observer un début de formation de poche. Les neutrophiles sont augmentés. Les macrophages sont nombreux dans la lamina propria de la gencive. Selon le type de lésion, les

populations lymphocytaires varient. Au cours de gingivites sévères, les lymphocytes prédominent sur les cellules plasmiques. Les lymphocytes B producteurs d'IgG₁ et IgG₃ sont en grand nombre, mais on note aussi la présence d'un petit nombre de cellules NK (*natural killer*). Les plasmocytes s'observent en périphérie de l'infiltrat. Les neutrophiles attirés par le chémotaxisme bactérien traversent continuellement l'épithélium de la poche. Ces lésions peuvent rester stables pendant des périodes indéfinies, se chiffrant en mois ou en années. Elles peuvent être réversibles ou progresser au cours d'épisodes inflammatoires aigus. Dans les lésions chroniques, on trouve différentes espèces bactériennes telles que *Fusobacterium*, *Villonella*, *Campylobacter* et *Prevotella intermedia*. La perte d'attache peut précéder celle de l'os alvéolaire, elle peut aussi se produire sans manifestation précoce de gingivite. Un certain nombre de lésions de type gingivite vont évoluer et devenir des parodontites.

Chez l'enfant, la gingivite et sa flore microbienne diffèrent de celles de l'adulte. Elle peut se produire sans accumulation de plaque et l'infiltrat inflammatoire consiste essentiellement en lymphocytes T, sans conversion en lymphocytes B. La gingivite marginale de l'enfant commence à la plus petite enfance. Elle progresse en fréquence et en sévérité jusqu'à l'adolescence pour se stabiliser vers 20 ans.

Chez l'adulte, les gingivites concernent 50 à 100 % de la population. En dehors des périodes de grossesse, les femmes sont moins atteintes que les hommes et leurs lésions sont moins sévères que celles observées dans une population masculine. Les facteurs socio-économiques prédominent dans l'établissement de ces lésions.

Nous ne disposons pas d'éléments permettant de distinguer entre lésions gingivales stables et lésions évolutives. Il est difficile de prédire le devenir de ces dernières.

Pour la majorité des patients, la gingivite liée à la plaque constitue la pathologie la plus fréquemment rencontrée. Son aggravation conduit aux parodontites.

Parodontites

Ce sont des lésions du parodonte profond, d'étiologie infectieuse, à manifestations inflammatoires qui entraînent la destruction des tissus de soutien de la dent : l'os alvéolaire et les fibres assurant l'ancrage de la racine à la gencive et à l'os (Listgarten 1986). La parodontite chronique de l'adulte est la forme la plus répandue. Si celle-ci fait suite à une longue gingivite chronique, toutes les gingivites ne se transforment pas pour autant en parodontites.

Différentes formes

On a pu distinguer simplement entre formes adultes, formes à progression rapide, juvénile et prépubertaire, ou bien, de façon plus élaborée, entre :

- Parodontites de l'adulte
- Parodontites à début précoce
 - Prépubertaires (généralisées ou localisées)
 - Juvéniles (généralisées ou localisées)
 - Lésions à progression rapide
- Parodontites associées à des maladies systémiques, par exemple le VIH
- Parodontite ulcéro-nécrosante
- Parodontites réfractaires

Une troisième classification des parodontites distingue entre les parodontites d'apparition précoce (*early onset periodontitis*, EOP), les parodontites de l'adulte et les parodontites nécrosantes (Attström et van der Velden, 1994).

Aspects cliniques des parodontites

Ces lésions sont caractérisées cliniquement par la présence d'une inflammation gingivale, d'une poche parodontale du fait de la migration apicale de l'attache épithéliale, par la perte d'os alvéolaire et de ligament alvéolo-dentaire. Entre l'épithélium de poche et la plaque bactérienne de nombreux polynucléaires neutrophiles exercent leur activité phagocytaire. L'épithélium de poche comprend de longues digitations épithéliales, des micro-ulcérations pouvant mettre le tissu conjonctif sous-épithélial au contact direct du contenu de la poche. On note la présence d'un infiltrat inflammatoire. Les fibres d'ancrage insérées dans le ciment radiculaire sont rompues au niveau de la lésion. La parodontite semble intéresser d'emblée l'os alvéolaire, avant même toute résorption crestale ou perte d'attache du tissu gingival.

Si la gingivite concerne 44 % des sujets examinés, les parodontites atteignent 13 % des sujets avec une variation se situant entre 6 % pour la classe d'âge 18-24 ans et 18 % pour les patients âgés de 55 à 64 ans.

La flore de la poche parodontale reflète la composition de la plaque bactérienne adhérent à la racine. À la surface de cette plaque des bâtonnets Gram⁻ adhérent aux bactéries Gram⁺ composant la plaque; on peut aussi observer des bactéries mobiles et des spirochètes se mouvant dans le fluide gingival.

Les parodontites destructrices sont toujours associées à la présence prédominante de *Porphyromonas gingivalis* et d'*Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Ces deux espèces apparaissent au milieu d'une flore supra- et sous-gingivale de 300 espèces bactériennes différentes. Les espèces du genre *F. nucleatum*, *V. parvula* et *Treponema sp.* sont observées dans la plaque subgingivale. Des différences de distribution de cette microflore apparaissent entre parodontites de l'adulte et parodontites juvéniles.

Parodontites de l'adulte	Parodontites juvéniles
<i>Porphyromonas (bacteroides) gingivalis</i>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Prevotella (Bacteroides) intermedia</i>	<i>Prevotella (Bacteroides) intermedia</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Campylobacter (Wolinella) rectus</i>	<i>Capnocytophaga ochracea</i>
<i>Eubacterium sp.</i>	
<i>Selenomonas sp.</i>	
<i>Bacteroides forsythus</i>	
<i>Spirochetes (formes non cultivables)</i>	

Les parodontites sont des maladies multifactorielles dues à la conjonction de bactéries, d'une part, et d'une réponse inflammatoire intense, d'autre part. Les bactéries responsables sont à l'origine des destructions tissulaires aiguës ou chroniques que l'on peut observer. Les réponses de l'hôte à l'agression bactérienne jouent un rôle fondamental. Le système polynucléaires-complément-anticorps est essentiel pour les défenses de l'hôte. L'environnement spécifique et les facteurs génétiques déterminent la susceptibilité du sujet à développer une flore bactérienne pathogène, une infection et une réponse inflammatoire destructrice.

PARODONTITES DE L'ADULTE

Les parodontites de l'adulte sont en continuité avec des lésions gingivales initiées pendant l'adolescence (10 % de la population est frappée chez les enfants de 10 ans) et installées pendant la vie du patient. Environ 90 % des patients de 30-35 ans présentent de telles lésions, et 100 % sont atteints après 40 ans. La lésion parodontale ne va se développer que chez une partie de cette population. Elle progresse lentement, par épisodes. Des bactéries Gram⁺ sont présentes naturellement, principalement *Streptococcus* et *Actinomyces*. La plaque sous-gingivale est de façon habituelle riche en *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii* et *A. viscosus*. Dans la partie libre de la plaque, spirochètes et bâtonnets Gram⁻ prédominent. Un équilibre s'installe entre une masse augmentée de bactéries, de nouvelles espèces microbiennes particulières, et les tissus de l'hôte. Ces lésions sont caractérisées par des gingivoragies au brossage, des douleurs généralement très discrètes, sauf en cas d'abcès gingivaux, une mobilité dentaire, la migration de certaines dents et des lésions angulaires découvertes à la radiographie, intéressant entre 1/4 et 1/5 de la hauteur de la racine. On note la prédominance de plasmocytes, une perte sévère de collagène et la présence d'un plexus vasculaire dilaté et tortueux dans la zone sous-jacente à l'épithélium de jonction. Ces changements tissulaires s'accompagnent d'un exudat cellulaire et liquidien au niveau du sulcus.

Les tissus passent par des alternances d'épisodes inflammatoires et de phases de repos avec réparation spontanée. La transition entre gingivite et parodontite est discrète.

Ces parodontites de l'adulte peuvent parfois être aggravées par des effets systémiques tels que neutropénie, leucémie, syndrome du leucocyte paresseux, immunodéficience congénitale ou due au VIH, diabète, ou maladie de Crohn.

PARODONTITES À ÉVOLUTION RAPIDE

Les parodontites à évolution rapide intéressent de façon plus brutale des sujets jeunes (âgés de 20 à 35 ans). Les manifestations inflammatoires peuvent être associées à une faible quantité de plaque, seule ou avec tartre. On note dans tous les cas une perte considérable d'attache du tissu conjonctif et d'os. Cette discordance entre la faible quantité de plaque et l'importance de la lésion est caractéristique. La lésion atteint l'ensemble de la denture. On note une lyse osseuse généralisée avec des lésions angulaires sur les 2/3 de la hauteur radiculaire. Ce sont des formes très évolutives. La plupart des patients atteints présentent une réponse ralentie des neutrophiles à l'attraction chémoattractante.

Les bactéries associées à ces formes sont : *Porphyromonas gingivalis*, *B. intermedius*, *B. capillus*, *Eikenella corrodens*, *Eubacterium brachy*, *E. nodatum*, *E. timidum*, *Fusobacterium nucleatum*, *L. minutus* et *Wolinella recta*.

PARODONTITES JUVÉNILES

Les formes de parodontites juvéniles sont localisées ou généralisées. Elles atteignent des adolescents en bonne santé, autour de la période pubertaire. Les lésions osseuses angulaires sévères apparaissent au niveau des incisives et de la première molaire permanente. Elles sont souvent symétriques. On n'observe que peu de plaque et peu de signes cliniques d'inflammation. Ces pathologies peuvent induire une perte d'attache de l'ordre de 4 à 5 µm par jour. Il existe aussi des formes atypiques généralisées atteignant l'ensemble de la denture. Les bactéries le plus souvent présentes dans la zone sous-gingivale sont : *A. actinomycetemcomitans*, *C. ochracea*, *Prevotellas intermedia*, et *E. corrodens*.

Les parodontites juvéniles localisées ou généralisées intéressent des patients âgés de 12 à 20 ans. Sur une population de 11 007 écoliers de 14 à 17 ans, 0,53 % présentent une parodontite juvénile localisée et 0,13 % une parodontite juvénile généralisée. La perte d'attache gingivale est de 1,6 %. Ces parodontites sont caractérisées par la présence d'*A. actinomycetemcomitans* dans 44 % des sites affectés chez 40 % des patients, *P. gingivalis* étant présent chez 70 % des patients et 67 % des sites affectés. *P. intermedia* et *E. corrodens* sont également fréquemment présents. *Capnocytophaga* mis en évidence chez ces malades est retrouvé également dans des sites sains.

L'identification, l'éradication et la prévention de la recolonisation par *A. actinomycetemcomitans* constituent une bonne approche thérapeutique pour ces patients. L'identification de bactéries spécifiques n'a pas pu être établie avec la même précision dans d'autres formes de maladie parodontale, que ce soit dans les formes généralisées de la parodontite juvénile, les parodontites prépubertaires ou les parodontites à progression rapide.

Ces formes de parodontites juvéniles localisées s'accompagnent d'une diminution du potentiel chémotaxique des polynucléaires. Ces formes d'apparition précoce des parodontites (*early onset periodontitis* ou EOP) sont liées à des perturbations des défenses de l'hôte. Ce sont souvent des pathologies à progression rapide. Des formes prépubertaires sont assez rares mais surviennent sous une forme localisée ou généralisée.

Quand elles sont généralisées, ces pathologies s'accompagnent d'inflammation gingivale, de perte osseuse rapide, de mobilité et de perte d'organes dentaires. Les défauts de constitution ou de réponse des polynucléaires et des monocytes sont révélateurs de la maladie chez ces patients qui présentent d'autres infections, cutanées, respiratoires et auditives. Dans sa forme localisée, la maladie est moins agressive et caractérisée par des altérations des monocytes ou bien des polynucléaires.

Ces formes prépubertaires sont associées à une microflore où *P. intermedia* et *Capnocytophaga sputigena* prédominent. Les études épidémiologiques montrent que sa prévalence est de l'ordre de 0,1 % indépendamment du sexe.

Les parodontites prépubertaires sont caractérisées par des déficiences d'adhésion des leucocytes neutrophiles avec altération des récepteurs membranaires. Des maladies systémiques interviennent dans leur développement : le syndrome de Papillon-Lefèvre, l'hypophosphatasie, la neutropénie, l'histiocytose X, le syndrome de Chediak-Higashi, la leucémie, l'acrodynie, le diabète de type I, le sida, la trisomie 21, le syndrome d'Ehlers-Danlos.

PARODONTITES RÉFRACTAIRES

Ce sont des formes hétérogènes de lésions parodontales chez des patients ne répondant pas à de multiples traitements, et/ou chez des patients présentant des épisodes de récurrence de la maladie. En effet, 15 à 23 % sont réfractaires à tout traitement. L'indice de plaque est faible. La flore sous-gingivale est très résistante. Il s'agit soit de bactéries Gram⁺ avec une quantité élevée de *Streptococcus intermedius*, soit de Gram⁻, avec les pathogènes parodontaux classiques. Ces patients, souvent tabagiques, ont un taux élevé d'anticorps contre *Porphyromonas gingivalis*, qui diminue après thérapie. On peut retarder la progression des lésions pendant une période limitée (Magnusson et Walker, 1996).

RÉFÉRENCES

- ATTSTRÖM R, VAN DER VELDEN. Consensus report of session I. In NP Lang, T Karring (Ed) : *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. Quintessence Publishing Co, London, 1994, 120 p.
- LISTGARTEN MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 418-430
- MAGNUSSON I, WALKER CB. Refractory periodontitis or recurrence of disease. *J Clin Periodontol* 1996 **23** : 289-292
- PAGE RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1996 **13** : 345-355
- RANNEY RR. Classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1993 **2** : 13-26
- STAMM JW. Epidemiology of gingivitis. World Workshop in Clinical Periodontics-American Academy of Periodontology, Chicago, Ill.USA. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 360-366

3

Épidémiologie des maladies parodontales

Facteurs de risque des maladies parodontales

Facteurs de risque généraux

Facteur racial

C'est un facteur controversé par différentes études. Des variations importantes de prévalence des parodontites juvéniles ont été constatées entre des populations noires et blanches (Beck et coll., 1992) : la parodontite juvénile a une prévalence de 0,8 % pour la race noire; 0,2 % pour les Asiatiques; 0,02 % pour la race blanche. Aux États-Unis, la plupart des indices parodontaux sont plus élevés chez les Noirs que chez les Blancs. Mais si on compare deux groupes de même âge et même niveau socio-économique, les différences disparaissent. Beck et coll. (1992) ont montré des différences dans la nature des pathogènes parodontaux en fonction des races chez des sujets atteints ou non de maladies parodontales.

L'analyse faite par Johnson (1989) des études de prévalence des parodontites sévères dans de nombreuses régions du monde n'a pas montré de variations géographiques significatives.

De façon générale, les données épidémiologiques concernant le facteur racial sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure sur la susceptibilité liée à la race.

Facteurs héréditaires

Des facteurs héréditaires pourraient modifier la résistance des tissus parodontaux à l'agression bactérienne. De nombreux auteurs ont décrit le caractère familial de la parodontite juvénile localisée. Parmi les principaux

facteurs incriminés dans cette pathologie, le défaut de chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des macrophages est fréquemment évoqué. Des études de distribution de la parodontite juvénile localisée (PJJ) chez des jumeaux et chez des frères et sœurs ont confirmé son caractère familial. L'étude sur 47 familles a mis en évidence un mode de transmission autosomique récessif (Jorgensen et coll., 1975). Le même mode de transmission a été suggéré pour les parodontites prépubertaires (Boughman, 1988; Hart, 1992). Certaines études ont montré un sex ratio différent de 1 et de multiples générations affectées dans certaines familles. Les PJJ pourraient être liées au chromosome X et transmis par la mère (sans preuve directe).

Certains auteurs ont attribué des facteurs héréditaires dans 62 % des parodontites. Mais selon d'autres, l'hérédité ne jouerait aucun rôle dans les parodontites.

De nombreux doutes persistent encore aujourd'hui sur le rôle précis des facteurs héréditaires dans la susceptibilité aux maladies parodontales.

Facteurs nutritionnels

Le rôle de la nutrition dans le développement des maladies parodontales est actuellement très mal connu. Les études consacrées aux conséquences de la malnutrition sur le parodonte sont peu nombreuses et ne portent que sur les déficits les plus sévères.

Conséquences des différentes carences :

- il a été constaté chez l'animal une diminution de la résistance des tissus parodontaux par carences en calcium ou en zinc;
- la carence en vitamine A entraîne la dégénérescence du système nerveux périphérique, des hyperplasies gingivales et perturbe la cicatrisation;
- la carence en vitamine C augmente la prédisposition aux infections, perturbe la synthèse du collagène et augmente les phénomènes d'ostéoclasie;
- la carence en vitamine D provoque des phénomènes de résorptions osseuses;
- la carence en vitamine P induit une fragilisation des parois vasculaires;
- la carence en vitamine B peut provoquer des leucopénies, perturber le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des macrophages et diminuer le nombre des lymphocytes T CD4, CD8 et des lymphocytes B;
- la carence en protéines peut provoquer une diminution des protéines du complément et des IgA(s) salivaires;
- la consistance des aliments joue également un rôle important en stimulant la salivation et donc le potentiel de défense.

Âge

Un des critères importants intervenant dans la classification des maladies parodontales est l'âge des sujets. En effet, certaines atteintes parodontales sont étroitement liées à l'âge, comme le syndrome de Papillon-Lefèvre chez l'enfant, la parodontite juvénile localisée chez l'adolescent, la parodontite à progression rapide chez le jeune adulte.

Une corrélation étroite a été remarquée entre le vieillissement et la prévalence des maladies parodontales. De plus, la sévérité des maladies parodontales augmente avec l'âge. Les séquelles des maladies parodontales s'accumulent avec le temps et font de l'âge un facteur de risque important de présence et de sévérité de ces maladies (Griffiths et coll., 1988; Christersson et coll., 1992). Savitt et coll. (1991) ont montré une augmentation de la présence de *Porphyromonas gingivalis*, un des principaux pathogènes parodontaux, avec l'âge. Par contre la réponse immunitaire humorale dirigée contre *P. gingivalis* n'est pas modifiée (De Nardin et coll., 1991).

De façon schématique, les études épidémiologiques montrent que les groupes de sujets susceptibles aux maladies parodontales augmentent avec l'âge. L'altération des tissus parodontaux débute à 30 ans et est maximale autour de 50 ans (Albandar, 1991). Cependant, il est difficile de faire la distinction entre signes de vieillissement et signes de la maladie parodontale.

Sexe

L'analyse de la littérature suggère que les femmes seraient plus susceptibles aux maladies parodontales de forme précoce alors que les hommes présenteraient plus fréquemment des parodontites de l'adulte. Une étude de Løe et coll. menée aux États-Unis sur 11 000 sujets de 14 à 17 ans a montré que les hommes noirs présentaient 4,3 fois plus de parodontite que les femmes noires.

Les pertes d'attache et les profondeurs de poche sont plus importantes chez les hommes que chez les femmes ainsi que les indices de plaque et de tartre. Les hommes seraient donc plus exposés aux maladies parodontales que les femmes. Sur le plan hormonal par contre, progestérone et œstrogènes favorisent l'apparition des gingivites. Ces hormones favorisent l'apparition de *Prevotella intermedia*. Elles peuvent favoriser également une neutropénie transitoire. Les hormones sexuelles pourraient prédisposer aux maladies parodontales. Être un homme semble constituer un facteur de risque important vis-à-vis de la parodontite de l'adulte (Salonen et coll., 1991; Tervonen et coll., 1991; Horning et coll., 1992). Cependant les résultats ne sont pas clairs vis-à-vis de la susceptibilité de chacun des sexes.

Stress

Les sujets instables et/ou anxieux sont plus fréquemment atteints de maladies parodontales. Les chocs psychologiques semblent accentuer les atteintes parodontales. Cependant ces observations cliniques n'ont fait l'objet d'aucune recherche.

Quelques études épidémiologiques anciennes (Goldhaber et coll., 1964) ont pu établir une relation entre le stress et la parodontite ulcéro-nécrotique. D'autres ont montré un lien entre l'accumulation de stress et le niveau de destruction parodontale (Green et coll., 1986).

Le stress peut engendrer une baisse de la vascularisation locale, de la sécrétion salivaire, une modification du système immunitaire, ou un déséquilibre endocrinien.

Maladies générales

De nombreuses maladies peuvent perturber le métabolisme tissulaire ou le fonctionnement du système immunitaire. Ces modifications des réponses tissulaires ou immunitaires peuvent rendre des sujets plus vulnérables aux agressions bactériennes parodontales. Parmi celles-ci :

- les maladies endocriniennes : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypoparathyroïdie,
- le diabète déséquilibré,
- les leucémies,
- la mononucléose infectieuse,
- le sida,
- le syndrome de Down (prédisposition aux maladies parodontales sévères),
- le syndrome de Chediak Higashi (prédisposition importante aux maladies parodontales).

Médicaments

De nombreux médicaments perturbent le métabolisme tissulaire ou le fonctionnement du système immunitaire et rendent certains sujets plus vulnérables aux agressions bactériennes parodontales.

Les principales classes de médicaments qui engendrent des perturbations du parodonte sont :

- les anti-épileptiques du type phénytoïne (Daly, 1992) : hypertrophie gingivale fréquente (20 % des cas);
- la nifédipine (antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines; des cas de gingivites hyperplasiques régressant à l'arrêt du traitement ont été décrits;
- la cyclosporine (inhibiteur des réactions immunitaires à médiation cellulaire et de la production d'IL-2);

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ils interviennent en stimulant le mécanisme de résorption osseuse) (Offenbacher et coll., 1991).

Facteurs de risques locaux

Facteurs d'irritation

HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE

La plaque dentaire peut être définie comme un dépôt de matériaux mous sur les surfaces dentaires ne pouvant être éliminé par un spray air-eau (Dawes et coll., 1963). Lorsque la plaque dentaire est éliminée de l'ensemble des surfaces dentaires, le processus de formation redémarre immédiatement après la fin du nettoyage pour atteindre des épaisseurs de plaque très importante dès le deuxième jour. Le maximum d'épaisseur est atteint au septième jour (Løe et coll., 1965; Listgarten et coll., 1975). Dix-huit heures après un nettoyage par une technique d'hygiène classique (brossage), la plaque s'est déjà réaccumulée de façon importante correspondant à un niveau de 2 pour l'indice de Silness et Løe (1966).

Des études anciennes comme celles de Løe et coll. (1965) ou plus récentes comme celle de Ainamo (1970) montrent une très forte corrélation entre la présence de plaque dentaire et la gingivite. D'autres études de Løe et coll. (1978) ont montré dans une population présentant une mauvaise hygiène orale, des lésions parodontales avancées au niveau des molaires maxillaires puis mandibulaires.

Nous disposons maintenant de nombreuses études indiquant clairement que la méthode de prévention des gingivites et des parodontites la plus efficace à l'heure actuelle est le contrôle de plaque par des moyens mécaniques, essentiellement l'hygiène bucco-dentaire.

TABAC

Les conséquences de l'usage du tabac sur le parodonte ont fait l'objet d'un grand nombre d'études au cours de ces dernières années. Ces recherches ont montré que le tabac constitue un facteur de risque majeur chez l'homme. Les fumeurs, même avec une bonne hygiène, présentent des maladies parodontales plus sévères que les non-fumeurs (Bergström, 1989). Les fumeurs présentent des variations qualitatives de la flore sous-gingivale, avec une augmentation de la prévalence et de la proportion des bactéroïdes pigmentés en noir (*Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.*, *Bacteroides sp.*) (Sixou et coll., 1996).

Les relations entre le type de tabac, la dose de tabac et la formation de plaques sont mal connues. L'effet du tabac sur le tartre est inconnu.

Les principaux effets du tabac mis en évidence *in vitro* sont une réduction du potentiel d'oxydo-réduction, du rôle antibactérien des phénols et cyanides. La nicotine augmente le taux d'adrénaline dans le sang et provoque une vasoconstriction des vaisseaux donc une réduction des apports nutritionnels dans les tissus. Ces changements métaboliques pourraient expliquer la faible réponse tissulaire fréquemment observée chez les fumeurs.

Principaux effets du tabac sur le système de défense :

- le nombre de polynucléaires neutrophiles est diminué;
- leurs fonctions chimiotactique et phagocytaire sont diminuées *in vitro*;
- la réponse inflammatoire est réduite;
- la production des IgAs est réduite;
- la production de métalloprotéases est augmentée.

Le tabac semble prédisposer aux maladies parodontales et constituer un facteur de risque important.

SOINS DENTAIRES DÉFECTUEUX

Les soins dentaires peuvent induire des actions négatives sur le parodonte lorsqu'ils sont mal réalisés ou qu'ils se dégradent avec le temps. La plupart des actes thérapeutiques sont concernés : dentisterie conservatrice, prothèse conjointe, prothèse adjointe, traitement ODF.

Facteurs fonctionnels

Selon certains auteurs, les problèmes d'occlusion de toute nature peuvent être à l'origine de manifestations parodontales : malocclusion, béances, chevauchement, occlusion traumatogène, extraction dentaire, bruxisme, habitudes diverses. Cette étiologie est fortement controversée voire déniée.

Facteurs associés aux moyens de défense de l'hôte

L'ensemble des moyens de défense de l'hôte permet de maîtriser l'agressivité des micro-organismes vis-à-vis de notre parodonte. Une faiblesse transitoire ou permanente sera à l'origine de manifestations cliniques dont l'importance est fonction de la gravité du déséquilibre.

Quelques-uns des systèmes de défense mis en œuvre dans cet équilibre fragile, pouvoir pathogène des bactéries et réponse de l'hôte, sont présentés ci-après.

Muqueuses

Les différentes muqueuses de recouvrement de notre organisme jouent un rôle essentiel de barrière dans la protection antibactérienne. Les muqueuses buccales représentent un filtre efficace vis-à-vis d'un grand nombre de micro-organismes lorsque son intégrité n'est pas compromise par des lésions. Seul un très faible pourcentage de bactéries de petite taille et possédant des facteurs de pathogénicité particuliers aura la capacité de pénétrer cette muqueuse. L'augmentation de la perméabilité des muqueuses aux toxines bactériennes peut être causée par des lésions diverses. Si des défauts de kératinisation des cellules épithéliales ont pu être incriminés, cela ne peut être le cas des cellules de l'épithélium de poche ou de l'épithélium de jonction, qui ne sont jamais kératinisées chez l'homme.

Salive

La salive présente deux types d'actions sur l'écosystème buccal : une action mécanique nettoyante (effet de chasse salivaire par la déglutition, effet de dilution, saturation en humidité...) ; une action chimique par ses composants antimicrobiens (lysozyme, système peroxydase, lactoferrine, protéines riches en histidine...).

Leucocytes

Les leucocytes sont des cellules nucléées du sang dont on distingue trois variétés : les polynucléaires ou granulocytes, les lymphocytes et les monocytes. Ces cellules, principalement présentes dans le fluide gingival, ont une origine sérique.

Quatre-vingt-quinze pour cent des cellules du fluide sont des polynucléaires, 3 % sont des monocytes, et 2 % des lymphocytes (30 % de cellules T et 70 % de cellules B). La salive n'est qu'une dilution des cellules contenues dans le fluide gingival. Les cellules à activité phagocytaire jouent un rôle important dans la réponse non spécifique (phagocytose des polynucléaires) et spécifique (présentation antigénique par les monocytes). Les cellules T et B sont les principaux partenaires de la réponse spécifique dirigée contre des pathogènes du parodonte.

Immunoglobulines A sécrétoires (IgA(s))

Les IgA(s) sont les principales composantes immunitaires solubles contenues dans les sécrétions des glandes salivaires. La structure dimérique particulière, associant une chaîne J et une pièce sécrétoire, explique une résistance particulière de ces glycoprotéines à la protéolyse par des enzymes bactériennes. Les IgA(s) entrent en compétition avec de nombreuses bactéries pour l'occupation de sites d'adhésion spécifiques, et participent ainsi au contrôle de la colonisation bactérienne. Les IgA(s) peuvent aussi

inhiber l'activité de certaines enzymes bactériennes (glucosyltransférases de *Streptococcus mutans*). L'absence ou la diminution des IgA(s) salivaires représente un facteur de risque car ces glycoprotéines jouent un rôle protecteur.

Immunoglobulines G

Les IgG représentent un composant mineur des sécrétions salivaires. La plupart des IgG retrouvées dans la salive ont pour origine le fluide gingival. Leur absence dans la salive ne semble pas constituer un facteur de risque vis-à-vis des maladies parodontales.

Système HLA

Plusieurs études ont cherché à établir une corrélation entre la présence d'allèles HLA et la susceptibilité à certaines formes de maladies parodontales (Saxen et coll., 1984; Cullinan et coll., 1980). La plupart de ces études portait sur des populations caucasiennes blanches. Plusieurs antigènes HLA ont été étudiés. Cependant, seules deux études présentent des résultats validés sur un plan statistique (Terasaki et coll., 1975; Reinholdt et coll., 1977). Ces études mettent en évidence une diminution de HLA-A2 et une augmentation de HLA-A9 chez des sujets présentant une parodontite juvénile. Une étude plus récente de Moses et coll. (1994), portant sur la distribution des parodontites juvéniles dans une population noire, a montré une augmentation de la fréquence de l'allèle HLA-A1 sans modification de la fréquence de HLA-A9. Selon Molvig et coll. (1988), les allèles HLA-DR pourraient avoir un rôle dans la susceptibilité aux maladies parodontales.

Produits d'origine tissulaire

Un certain nombre de tests diagnostiques proposés pour évaluer les maladies parodontales repose sur la mise en évidence de produits de dégradation tissulaire, ou d'enzymes ou peptides pouvant générer des désordres tissulaires. Aucun de ces biomarqueurs ne représente dans l'état actuel des connaissances un élément fiable de diagnostic ou de pronostic des maladies parodontales. Ils apportent cependant une information complémentaire par rapport à l'examen clinique.

Les principaux marqueurs d'intérêt pour les maladies parodontales sont l'aspartate amino transférase, les collagénases, l'élastase, les gélatinases, les glycosaminoglycannes sulfate, IgG₄, IL-1, la prostaglandine E2.

La recherche de ces marqueurs peut se faire dans le sérum, la salive, le fluide gingival ou par biopsie tissulaire. De ces quatre possibilités, seul le fluide gingival semble approprié à la recherche de biomarqueurs. Le sérum ne reflète pas une situation locale spécifique, et ne constitue donc pas un

milieu de choix. La salive n'est qu'un milieu de dilution du fluide gingival où de nombreux produits sont dégradés par les bactéries. Ces deux paramètres rendent difficile l'utilisation de ce milieu pour évaluer les atteintes parodontales. L'utilisation de biopsie tissulaire reste lourde et peut difficilement être utilisée comme examen de routine.

Facteurs de risque bactériens

Les maladies parodontales sont d'étiologie bactérienne, répondant parfaitement à la définition d'une maladie infectieuse (Slots et coll., 1988; DiRienzo et coll., 1990; Sixou et coll., 1991a). Les micro-organismes impliqués dans ces pathologies sont de mieux en mieux connus, et leur identification peut aider dans le diagnostic, le pronostic, la thérapeutique et la réévaluation des maladies parodontales.

De façon schématique, les associations bactéries-formes cliniques les plus fréquemment décrites dans la littérature (Alcoforado et coll., 1981; Slots et coll., 1984; Dzink et coll., 1988) sont les suivantes :

- *Flore sous-gingivale d'un parodonte sain.* Cette flore est dominée par des bactéries Gram⁺ (85 %) et des espèces anaérobies facultatives (75 %). Les spirochètes et les bacilles mobiles représentent moins de 5 % de la flore totale. Les genres *Actinomyces* et *Streptococcus* représentent à eux seuls 40 % des bactéries isolées. Par contre, les espèces de *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Veillonella* sont très peu représentées.
- *Parodontite juvénile localisée* associée à *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Slots et coll., 1991; DiRienzo et coll., 1994).
- *Parodontite juvénile généralisée* associée à *Porphyromonas gingivalis*.
- *Parodontite à progression rapide* associée à *P. gingivalis*.
- *Parodontite ulcéro-nécrotique* associée à *Prevotella intermedia* et *Treponema denticola* (*Spirochetes*) (Chung et coll., 1983).
- *Parodontite de l'adulte.* Association complexe de bacilles Gram⁻ anaérobies stricts (90 % d'anaérobies et 75 % de Gram⁻). Les principales sont *P. gingivalis*, *P. intermedia* et *A. actinomycetemcomitans* (Slots et coll., 1984, 1988; Sixou et coll., 1991b). De nombreuses autres espèces peuvent être retrouvées comme : *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Bacteroides forsythus*, etc.
- *Gingivite gravidique* associée à *P. intermedia*.
- *Gingivite chronique.* Flore sous-gingivale composée de 55 % de Gram⁺ et 45 % de Gram⁻. Les bacilles mobiles et les spirochètes représentent 20 % de la flore totale. Parmi les bactéries Gram⁻, sont retrouvées : *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *Veillonella parvula*, *Haemophilus sp.*

Trois micro-organismes semblent jouer un rôle privilégié dans l'étiopathogénie des maladies parodontales : *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*. Cependant, l'hétérogénéité de ces espèces bactériennes ne permet pas une bonne valeur prédictive de la destruction parodontale à partir d'une identification par culture. La caractérisation de sous-populations (géotypage) par sonde d'ADN (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) est une approche plus résolutive qui pourrait permettre l'obtention de meilleures valeurs prédictives de destruction parodontale (Han et coll., 1991; Loos et coll., 1993).

Distribution des maladies parodontales dans le monde

Jusqu'aux années 1950, les différents états de santé parodontaux étaient évalués de façon empirique par qualificatif de type bon, moyen ou médiocre. Ces moyens d'évaluation subjectifs ne permettaient pas des comparaisons de résultats entre différentes études. L'évaluation des taux de prévalence de gingivite sur une même population par les mêmes critères mais par des examinateurs différents a conduit à des taux variant de 8 à 98 % (Schour et coll., 1947; Ramfjord, 1959). Rapidement, la définition d'indices permettant d'apprécier les maladies parodontales et leurs degrés d'évolution est devenue nécessaire. Un grand nombre de systèmes de classification sont apparus entre 1950 et 1985.

Méthodes d'évaluation (les indices parodontaux)

Une revue des principaux indices d'évaluation de la santé parodontale est présentée ici. Il existe plusieurs systèmes de classification des indices utilisés pour la surveillance épidémiologique, pour les études cliniques et pour la motivation du patient.

Les données recueillies par l'Organisation mondiale de la santé dans 35 pays montrent une très forte prévalence de maladies parodontales dans la tranche d'âge 35-44 ans : plus de 75 % dans 7 pays, de 40 à 75 % dans 13 pays, moins de 40 % dans 15 pays.

La prévalence augmente dans chacun de ces pays si on inclut des stades moins avancés de la maladie. La gingivite a une prévalence de plus de 80 % chez les enfants. Cette prévalence et la gravité des formes cliniques sont plus importantes en Asie et en Afrique. Dans le groupe des 2 à 6 ans, la

gingivite ulcéro-nécrotique a une prévalence de 10 % au Nigeria alors que, dans la plupart des pays occidentaux, elle est proche de 0.

Les critères de diagnostic et les méthodes d'évaluation sont différents d'un pays à l'autre. Ces variations rendent difficiles les comparaisons. Cependant, depuis quelques années, les études épidémiologiques utilisent des indices et des critères internationalement reconnus pour l'évaluation des maladies parodontales.

Indice PMA

L'indice PMA est un système de classification de la gingivite. Défini par Schour et Massler en 1947, il a été modifié par Parfitt en 1957. Cet indice décrit le niveau d'inflammation gingivale des dents du secteur antérieur (13-12-11-21-22-23).

Principe de l'indice PMA. Enregistrement du nombre de papilles (P), d'unité de gencive marginale (M) et de gencive attachée (A) enflammée en regard des faces vestibulaires des dents antérieures.

Cet indice a été utilisé dans des enquêtes menées en Italie, aux États-Unis et en Grande-Bretagne.

Indice parodontal (IP)

L'indice parodontal défini par Russel en 1956 est un système d'évaluation de la maladie.

Principe de l'indice IP. Il s'applique à chaque dent de la denture avec les valeurs suivantes :

- 0 = une dent au parodonte sain,
- 1 = inflammation gingivale autour d'une partie de la dent,
- 2 = inflammation gingivale encerclant la dent,
- 6 = formation d'une poche,
- 8 = perte de la fonction par une mobilité excessive.

Ce système indiciaire peut augmenter ou diminuer chez un même sujet en fonction de l'évolution de la maladie ou du traitement. Il permet de définir les besoins thérapeutiques.

Indice de maladie parodontale (IMP)

L'indice de maladie parodontale est un système d'évaluation du caractère destructeur des maladies parodontales (par mesure de la perte d'ancrage de la dent). Il enregistre les conséquences de la maladie. Cet indice a été défini par Russel en 1956.

Principe de l'indice IMP (PDI). Mesure de la distance entre le fond de la lésion et la jonction amélo-cémentaire.

Cet indice peut enregistrer des valeurs réversibles dans des situations de gingivite et des valeurs irréversibles dans des situations de parodontite.

Indice d'hygiène bucco-dentaire (IHB)

L'indice d'hygiène bucco-dentaire est un système qui permet une classification de l'hygiène bucco-dentaire. Il a été défini par Greene et Vermillion en 1960.

Principe de l'indice IHB. Cet indice comprend deux composantes distinctes :

- L'indice de débris (ID) qui mesure l'extension coronaire des dépôts mous jusqu'au premier, deuxième ou dernier tiers des faces vestibulaires ou linguales des dents :

0 = pas de débris,

1 = 1/3 de la face est recouverte de débris,

2 = 2/3 de la face est recouverte de débris,

3 = toute la face est recouverte de débris.

- L'indice de tartre (IT) qui mesure l'extension coronaire correspondante du tartre sous-gingival sous la forme de dépôts isolés ou d'une bande continue :

0 = pas de tartre,

1 = 1/3 de la face est recouverte de tartre,

2 = 2/3 de la face est recouverte de tartre,

3 = toute la face est recouverte de tartre).

Le score de IHB est la somme des scores de l'ID et de l'IT.

Des modifications de cet indice ont été proposées à plusieurs reprises pour en augmenter la précision (Greene et Vermillion, 1964; Volpe et coll., 1962; Quigley et coll., 1962).

Indice gingival (GI)

L'indice gingival a pour objectifs d'étudier les modifications qui affectent les tissus gingivaux, et de détecter les modifications les plus légères. Cet indice a été défini par Løe et Silness en 1963.

Principe de l'indice GI. Cet indice est obtenu de la même façon que l'indice de plaque (PI) grâce à des enregistrements séparés pour les quatre faces lisses de chaque dent. Le nombre maximum d'enregistrements effectués par sujet passe donc à 28 dents x 4, soit 112 faces dentaires. Quatre degrés de sévérité de l'inflammation gingivale sont évalués :

0 = pas d'inflammation,

1 = inflammation sans saignement,

2 = inflammation + saignement provoqué,

3 = ulcération + saignement spontané.

Indice de plaque (PI)

L'indice de plaque a été défini par Silness et Løe en 1964.

Principe de l'indice PI. Cet indice est obtenu de la même façon que l'indice gingival (GI) : on effectue des enregistrements séparés pour les quatre faces lisses de chaque dent. Le nombre maximum d'enregistrements effectués par sujet passe donc de 28 dents \times 4 = 112 faces dentaires.

0 = pas de plaque,

1 = un film adhère au bord marginal libre de la dent,

2 = accumulation modérée de dépôt mou,

3 = surface dentaire recouverte d'une quantité abondante de plaque.

Indice de rétention (IR)

Cet indice défini par Bjorby et Løe en 1967 permet d'évaluer, sur les quatre faces de chaque dent, le degré de rétention de plaque provoquée par des lésions carieuses non soignées, des obturations ou couronnes dont les limites cervicales sont défectueuses, ou des dépôts de tartre sus ou sous-gingivaux.

Principe de l'indice IR. L'indice de rétention est constitué de trois composantes qui peuvent être utilisées séparément ou conjointement. Une lésion carieuse non soignée ou une limite cervicale défectueuse d'obturation ou de couronne située au niveau du tiers cervical de la couronne de la dent entraîne l'attribution d'un score 1 lorsqu'elle n'entre pas au contact de la gencive, d'un score 2 lorsqu'elle entre au contact du rebord gingival et d'un score 3 lorsqu'elle s'étend sous la gencive à 1 mm ou plus du rebord gingival. La troisième composante de l'indice de rétention mesure l'importance du dépôt de tartre, mais uniquement au niveau du rebord gingival. La présence d'une fine bande de matériau minéralisé située à l'entrée de la poche entraîne l'attribution du même score que la présence de tartre sus-gingival. La présence de tartre sous-gingival entraîne l'attribution d'un score 2, celle d'un dépôt abondant de tartre un score 3 pour la surface dentaire considérée.

Indice CPITN : Index communautaire des besoins en traitements parodontaux

En 1977, à l'initiative de l'Organisation mondiale de la santé, des travaux furent entrepris afin d'établir une méthode internationale d'évaluation des besoins en traitements parodontaux. Ces études aboutirent en 1982 à la publication du CPITN par Ainamo et coll.

Principe du CPITN. La denture est divisée en 6 sextants : 17-14, 13-23, 24-27, 47-44, 43-33, 34-37. On attribue un code chiffré à chaque sextant sans attacher d'importance au nombre de dents examinées. Pour les études

épidémiologiques, le code chiffré est basé sur l'examen de 10 dents témoins (17, 16, 11, 26, 27, 47, 46, 31, 36, 37). Pour les études à but thérapeutique, le code chiffré est donné après examen de 6 dents témoins pour les enfants et adolescents (16, 11, 26, 46, 31, 36), et après examen de toutes les dents de chaque sextant pour les sujets âgés de 20 ans ou plus. Un sextant n'est pris en compte que s'il comporte au moins 2 dents fonctionnelles. Un seul résultat par sextant est retenu (le plus élevé). Dans le but de simplifier l'usage de cet indice, l'OMS a mis au point une sonde spéciale. Elle présente une extrémité en forme de boule de 0,5 mm de diamètre et une partie colorée de 3,5 mm à 5,5 mm. Les scores correspondant au CPITN sont :

- 0 = gencive saine,
- 1 = saignement au sondage,
- 2 = présence de tartre,
- 3 = poche de 4 à 5 mm,
- 4 = poche de 6 mm ou plus.

Les besoins en traitement (TN : *treatment needs*) sont déterminés en fonction du plus haut score CPITN obtenu par sextant :

- TN 0 : l'enregistrement de code 0 ou x (sextant édenté : moins de deux dents fonctionnelles) pour les 6 sextants est une indication qu'il n'y a pas de besoins en traitement.
- TN 1 : traduit des problèmes d'hygiène et donc la nécessité de l'améliorer.
- TN 2 : un score 2 ou plus élevé indique la nécessité d'un nettoyage professionnel des dents (détartrage), l'élimination des facteurs de rétention de plaque et l'enseignement de l'hygiène.
- TN 3 : un sextant présentant un score de 4 traduit la présence de poche de plus de 6 mm. Le traitement de ce type de lésions nécessitera un traitement complexe (détartrage profond, surfaçage, curetage ou d'autres procédures chirurgicales complexes).

La connaissance des limites du CPITN est importante et permet une meilleure interprétation des résultats obtenus (Holmgren, 1994). Le CPITN est souvent utilisé pour des objectifs pour lesquels il n'avait pas été conçu à l'origine. Des suggestions ont été faites pour améliorer cet indice : la notation séparée de chaque indicateur clinique, la mesure de la perte totale de l'attache et une extension de l'échelle des besoins en traitement de quatre à cinq points.

Analyse des résultats

Dans le but de rendre comparables les résultats des différentes études, celles utilisant le CPITN comme indice d'évaluation ont, de préférence, été sélectionnées.

Études internationales

La base de données orales de l'Organisation mondiale de la santé a été enrichie au cours de ces dernières années par de nombreuses études épidémiologiques concernant les maladies parodontales. De nombreux pays industrialisés, ou en cours de développement, ont fait l'objet d'évaluation (Pilot et coll., 1991 ; Pilot et coll., 1992 ; Miyazaki et coll, 1991).

Ces études mettent en évidence un nombre important de sextants édentés par patient dans la plupart des pays quel que soit leur statut économique. Les formes les plus destructrices de maladies parodontales semblent se déplacer de la tranche d'âge 34-40 ans vers les plus de 50 ans. La tranche d'âge 15-19 ans présente fréquemment saignements (indice 1) et tartre (indice 2). Des poches de profondeur moyenne (4 à 5 mm) ont été retrouvées chez l'ensemble des sujets examinés mais ne concernaient qu'un faible nombre de sextants (un ou deux).

Dans la tranche d'âge 35-44 ans, il ne semble plus exister de sujets parodontalement sains. La présence de tartre et de poches moyennes est habituelle. Le pourcentage de personnes affectées par des poches profondes sur deux sextants au moins est de l'ordre de 12 %.

Dans la tranche d'âge de plus de 45 ans, les résultats de 80 études utilisant le CPITN et venant de 30 pays font apparaître peu de différences entre pays industrialisés et en voie de développement, pour ce qui concerne la fréquence et la gravité des affections parodontales. À 50 ans, un sextant est exclu en raison de l'édentation. À 60 ans, près de deux sextants sont exclus. Ces résultats laisseraient penser que la progression des destructions parodontales avec l'âge ne se manifeste pas par une augmentation des scores CPITN, mais par un accroissement de l'édentation, c'est-à-dire des sextants exclus dans le CPITN.

Plusieurs éléments sont à relever dans ces études. Un pourcentage très élevé de sujets appartenant à la tranche d'âge 15-19 ans présente déjà des saignements au sondage. Cette observation traduit un besoin en éducation et en hygiène adapté au maintien d'un parodonte sain. La plupart des sujets appartenant aux tranches d'âge de plus 35 ans présentent du tartre et/ou des poches moyennes. Cependant, les sujets les plus sévèrement atteints et nécessitant un traitement complexe représentent 15 % de la population. Ce pourcentage représente une valeur importante si nous le comparons à toutes autres maladies humaines, et donc reflète l'ampleur du problème dans l'absolu.

Études européennes

ÉVALUATION DES LÉSIONS PARODONTALES EN ITALIE PAR LE CPITN
(STROHMENGER ET COLL., 1991)

En 1985, les services de santé de la Compagnie de téléphone italien, en collaboration avec l'OMS, ont lancé un programme de santé bucco-

dentaire pour tous les employés et leur famille. Cette étude portait sur un échantillon de 54 961 sujets de 15 à 84 ans utilisant comme indice le CPITN. Près de 10 % des sujets présentaient des poches profondes nécessitant la mise en place de traitements complexes, et 79 % nécessitaient au moins un détartrage.

ÉVALUATION DES LÉSIONS PARODONTALES EN ALLEMAGNE PAR LE CPITN
(HOHLFELD ET COLL., 1993)

Le but de cette étude était d'évaluer l'état du parodonte et les besoins en traitement parodontal chez un groupe de salariés âgés de 45 à 54 ans. Cette étude portait sur un échantillon de 143 sujets. L'indice d'évaluation choisi était le CPITN. Un parodonte parfaitement sain ne fut retrouvé chez aucun sujet. Ce travail a mis en évidence un besoin important en traitement : 54 % de traitement complexe (TN3) et 46 % de traitement type détartrage (TN2). Quatorze pour cent des traitements complexes concernaient 1 sextant, 18 % concernaient 2 sextants, 17,5 % concernaient 3 sextants, et 4,2 % concernaient tous les sextants.

ÉVALUATION DES LÉSIONS PARODONTALES EN FRANCE PAR LE CPITN
(MILLER ET COLL., 1991)

Cette étude réalisée à Nancy portait sur un échantillon de 1 005 sujets, âgés de 15 à 60 ans. L'évaluation a été réalisée en utilisant le CPITN. Les résultats obtenus sont les suivants :

Indice CPITN	% des sujets
Indice 0 (pas de maladie parodontale)	3,3
Indice 1 (saignement seulement)	6,2
Indice 2 (tartre)	48,1
Indice 3 (poche moyenne)	34,1
Indice 4 (poche profonde)	10,1

Ces chiffres montrent un besoin en soins pour 96,7 % de la population (traitement simple ou traitement complexe).

Conclusions

Les résultats des études épidémiologiques montrent clairement la très forte prévalence des maladies parodontales dans la population mondiale en général, et dans la population française en particulier. Ces résultats sont cependant à moduler, en considérant que seuls 10 à 15 % de la population présentent des formes sévères nécessitant la mise en place de traitements complexes.

Le véritable enjeu des cinq prochaines années est la définition de marqueurs et de facteurs de risques qui permettraient d'identifier plus précisément les groupes de sujets à risque nécessitant l'application de mesures préventives. Trois types d'orientations semblent devoir être favorisés rapidement :

- mise en place d'une politique de sensibilisation à l'hygiène parodontale,
- mise au point de tests biologiques diagnostiques et prédictifs fiables,
- mise en place d'études nationales épidémiologiques utilisant une triple approche, clinique (CPITN), biologique (bactériologie moléculaire) et socio-économique (questionnaire), dans le but de définir un groupe à risque à surveiller et à prendre en charge précocement.

RÉFÉRENCES

- AINAMO J. Concomitant periodontal disease and dental caries in young adult males. *Proc Finn Dent Soc* 1970 **66** : 303-366
- AINAMO J, BARMES DE, BEAGRIE G, CUTRESS T, MARTIN J, SARDO-INFIRRI J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN) *Int Dent J* 1982 **32** : 281-291
- ALBANDAR JM, BAGHDADY VS, GHOSE LJ. Periodontal disease progression in teen-agers with no preventive dental care provisions. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 300-304
- ALCOFORADO GAP, RAMS TE, FEIK D, SLOTS J. Microbial aspects of failing osseointegrated dental implants in humans. *J Parodontol* 1981 **10** : 11-18
- BECK JD, KOCH GG, ZAMBON JJ, GENCO RJ, TUDOR GE. Evaluation of oral bacteria as risk indicators for periodontitis in older adults. *J Periodontol* 1992 **63** : 93-99
- BERGSTROM J. Cigarette smoking as a risk factor in chronic periodontal disease. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1989 **17** : 245-247
- BJORBY A, LÖE H. The relative significance of different local factors in the initiation and development of periodontal inflammation. *J Periodont Res* 1967 **2** : 76
- BOUGHMAN JA, BEATY TH, YANG P, GOODMAN SB, WOOTTEN RK, SUZUKI JB. Problems of genetic model testing in early onset periodontitis. *J Periodontol* 1988 **59** : 332-337
- CHRISTERSSON LA, GROSSI SG, DUNFORD RG, MACHTEI EE, GENCO RJ. Dental plaque and calculus : risk indicators for their formation. *J Dent Res* 1992 **71** : 1425-1430
- CHUNG CP, NISSENGARD R, SLOTS J, GENCO RJ. Bacterial IgG and IgM antibody titers in acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1983 **54** : 557-562
- CULLINAN MP, SACHS J, WOLF E, SEYMOUR GL. The distribution of HLA-a and B antigens in patients and their families with periodontosis. *J Periodont Res* 1980 **15** : 177-184
- DALY CG. Resolution of cyclosporin A (CsA)-induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 143-145

- DAWES C, JENKINS GN, TONGE CH. The nomenclature of the integuments of the enamel surface of teeth. *Br Dent J* 1963 **16** : 65-68
- DE NARDIN AM, SOJAR HT, GROSSI SG, CHRISTERSSON LA, GENCO RJ. Humoral immunity of older adults with periodontal disease to *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1991 **59** : 4363-4370
- DIRIENZO JM, SLOTS J. Genetic approach to the study of epidemiology and pathogenesis of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol* 1990 **35** : 79S-84S
- DIRIENZO JM, SLOTS J, SIXOU M, SOL MA, HARMON R, MCKAY T. Specific genetic variants of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* correlate with disease and health in a regional population of families with localized juvenile periodontitis. *Infect Immun* 1994 **62** : 3058-3065
- DZINK JL, SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. The predominant cultivable microflora of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988 **15** : 316-323
- GOLDBERGER P, GIDDON DB. Acute necrotizing ulcerative gingivitis : A study of some of the contributing factors and their validity in an Army population. *Int Dent J* 1964 **14** : 346-358
- GREEN LW, TRYON WW, MARKS B, HURYN J. Periodontal disease as a function of life events stress. *J Hum Stress* 1986 **12** : 32-36
- GREENE JC, VERMILLION JR. Oral hygiene index : a method for classifying oral hygiene status. *J Am Dent Assoc* 1960 **61** : 172-177
- GREENE JC, VERMILLION JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc* 1964 **68** : 7-11
- GRIFFITHS GS, WILTON JMA, CURTIS MA, MAIDEN MFJ, GILLET IR, WILSON DT, STERNE JAC, JOHNSON NW. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. *J Clin Periodontol* 1988 **15** : 403-410
- HAN N, HOOVER CI, WINKLER JR, ARMITAGE GC. Identification of genomic clonal types of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by restriction endonuclease analysis. *J Clin Microbiol* 1991 **29** : 1574-1578
- HART TC, MARAZITA ML, SCHENKEIN HA, DIEHL SR. Re-interpretation of the evidence for X-linked dominant inheritance of juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1992 **63** : 169-173
- HOHLFELD M, BERNIMOULIN JP. Application of the community periodontal index of treatment needs (CPITN) in a group of 45-54 years old German factory workers. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 551-556
- HORNING GM, HATCH CL, LUTSKUS J. The prevalence of periodontitis in a military treatment population. *J Am Dent Assoc* 1990 **121** : 616-622
- JOHNSON NW. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. *Int Dent J* 1989 **39** : 33-47
- JORGENSEN RJ, LEVIN LS, HUTCHERSON ST, SALINAS CF, CHARLESTON SC. Periodontitis in sibs. *Oral Surg* 1975 **39** : 396-402
- LISTGARTEN MA, MAYO H, TREMBLAY R. Development of dental plaque on epoxy resin crowns in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol* 1975 **46** : 10-26

- LÖE H, ANERUD A, BOYSEN H, MORRISON E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labourers 14-46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 431-440
- LÖE H., ANERUD A, BOYSEN H, SMITH M. The natural history of periodontal disease in man. The rate of periodontal destruction before 40 years of age. *J Periodontol* 1978 **49** : 607-620
- LÖE H, SILNESS J. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand* 1963 **21** : 533-549
- LÖE H, THEILADE E, JENSEN SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965 **36** : 177-187
- LOOS BG, DYER DW, WHITTAM TS, SELANDER RK. Genetic structure of population of *Porphyromonas gingivalis* associated with periodontitis and other oral infections. *Infect Immun* 1993 **61** : 204-212
- MILLER NA, BENAMGHAR L, ROLAND E, PEÑAUD J, MARTIN G. An analysis of the community periodontal index of treatment needs. Studies on adults in France. V. Presentation of CPITN data in cross-tabulations. *Commun Dent Health* 1991 **8** : 349-355
- MIYAZAKI H, PILOT T, LECLERCQ MH, BARMES DE. Profiles of periodontal conditions in adults, measured by CPITN. *Int Dent J* 1991 **41** : 74-86
- MOLVIG J et coll. Endotoxin-stimulated monocyte secretion of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha and prostaglandin E2 shows stable inter-individual differences. *Scand J Immunol* 1988 **27** : 705-716
- MOSES JH, TSICHTI H, DONALDSON P, SMITH PB, JOHNSON NW, BODMER JG. HLA and susceptibility to juvenile periodontitis in Afro-Caribbeans. *Tissue Antigens* 1994 **43** : 316-319
- OFFENBACHER S, SOSKOLNE WA, COLLINS JG. Prostaglandins and other eicosanoids in gingival crevicular fluid as markers of periodontal disease susceptibility and activity. In NW Johnson (ed) : *Risk Markers for Oral Diseases. Vol. 3 : Periodontal Diseases*. Cambridge, Cambridge University Press, 1991, pp. 313-337
- PILOT T, MIYAZAKI H. Periodontal conditions in Europe. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 353-357
- PILOT T, MIYAZAKI H, LECLERCQ MH, BARMES DE. Profiles of Periodontal conditions in older age cohorts, measured by CPITN. *Int Dent J* 1992 **42** : 23-30
- QUIGLEY G, HEIN J. Comparative cleaning efficiency of manual and power brushing. *J Am Dent Assoc* 1962 **65** : 26-29
- RAMFJORD SP. Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J Periodontol* 1959 **30** : 51-59
- REINHOLDT J, BAY I, SVEJGAARD A. Association between HLA antigens and periodontal disease. *J Dent Res* 1977 **56** : 1261-1263
- RUSSEL AL. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J Dent Dis* 1956 **35** : 350-356
- SALONEN LW, FRITHIOF L, WOUTERS FR, HELLDEN LB. Marginal alveolar bone height in an adult Swedish population. A radiographic cross-sectional epidemiologic study. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 223-232
- SAVITT ED, KENT RL. Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* by subject age. *J Periodontol* 1991 **62** : 490-494

- SAXEN L, KOSKIMIES S. Juvenile periodontitis - no linkage with HLA-antigens. *J Periodont Res* 1984 **19** : 441-444
- SCHOUR I, MASSLER M. Gingival disease in postwar Italy. I. Prevalence of gingivitis in various age groups. *J Am Dent Assoc* 1947 **35** : 475-482
- SILNESS P, LÖE H. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand* 1964 **22** : 121-126
- SILNESS P, LÖE H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1966 **24** : 747-759
- SIXOU M, LODTER JP. Effect of cigarette smoking on sub-gingival flora in adult periodontitis. *J Dent Res* 1996 **75** : 672
- SIXOU M, DUFFAUT D, LODTER JP. Distribution and prevalence of *Haemophilus actinomycetemcomitans* in the oral cavity. *J Biol Buccale (Paris)* 1991a **19** : 221-228
- SIXOU M, DUFFAUT D, LODTER JP. Study of the transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* between husband and wife. *J Biol Buccale (Paris)* 1991b **19** : 161-166
- SLOTS J GENCO RJ. Black-pigmented *Bacteroides species*, *Capnocytophaga species*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease : virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. *J Dent Res* 1984 **63** : 412-421
- SLOTS J, LISTGARTEN M. *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988 **15** : 85-93
- STROHMENGER L, CERATI M, BRAMBILLA E, MALERBA A, VOGEL G. Periodontal epidemiology in Italy by CPITN. *Int Dent J* 1991 **41** : 313-315
- TERASAKI PI, KASLICK RS, WEST TL, CHASENS AI. Low HLA-A2 frequency and periodontitis. *Tissue Antigens* 1975 **5** : 286-288
- TERVONEN T, KNUUTTILA M, NIEMINEN P. Risk factors associated with abundant dental caries and periodontal pocketing. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1991 **19** : 82-87

4

Étiopathogénie des maladies parodontales

Flore buccale et microbiologie des maladies parodontales

La cavité buccale abrite un des écosystèmes bactériens les plus complexes de l'organisme. Plusieurs centaines d'espèces de micro-organismes cohabitent dans le milieu buccal : bactéries, levures, protozoaires et virus. Cette cavité naturelle constitue avec le côlon la partie la plus septique de l'organisme humain. De nombreux auteurs ont essayé de quantifier cette population : un milligramme de plaque contient environ 100 millions de bactéries, 1 millilitre de salive contient un nombre moyen de 750 millions de bactéries (dont 100 millions de bactéries cultivables sur milieu de culture). La diversité bactérienne requiert, pour vivre et se développer dans ce milieu, des surfaces d'adhésions favorables, des conditions nutritives et respiratoires riches et variées, des facteurs physicochimiques compatibles et des facteurs inhibiteurs maîtrisables. La complexité de l'écosystème sous-entend l'existence d'une organisation structurale rigoureuse des bactéries (formation de la plaque bactérienne) et d'interactions nutritionnelles en cascade.

Écologie buccale

Distribution des bactéries dans la cavité buccale

Jusqu'en 1963, la plupart des bactériologistes ont considéré que la flore orale était uniformément répartie dans la cavité buccale. Les efforts de recherche furent donc concentrés sur la composition bactériologique de la

salive considérée comme le reflet de celle de la bouche. Puis des études comparatives de différents sites oraux ont clairement établi que les micro-organismes présents sur les surfaces dentaires n'étaient pas nécessairement les mêmes que ceux retrouvés sur la face dorsale de la langue ou sur les muqueuses jugales.

Par exemple, *Streptococcus sanguis* et *Streptococcus mutans* apparaissent à la surface dentaire dure de type émail dans la cavité buccale au cours de l'éruption des premières dents lactéales de l'enfant. *Streptococcus salivarius* est largement distribué sur les joues et la langue. Cependant, *S. salivarius* a une fixation plus importante sur la muqueuse de la face dorsale de la langue que sur les autres surfaces muqueuses de la cavité buccale.

La plaque dentaire constitue un habitat bactérien important de la cavité buccale. Il s'agit d'une organisation bactérienne complexe dont les premiers stades de formation correspondent à un dépôt de glycoprotéines sur les surfaces des tissus durs ou des tissus mous baignant dans la salive. Cette première couche porte le nom de pellicule exogène acquise. Elle est secondairement colonisée par des micro-organismes qui vont s'organiser en fonction de critères physicochimiques, nutritionnels ou relationnels. Deux types de plaque ont été l'objet d'un grand nombre d'études. Il s'agit de la plaque supra-gingivale et de la plaque sous-gingivale. Comme leur nom l'indique, ces deux types de plaque sont définis en fonction de leur localisation anatomique par rapport à la gencive. La plaque supra-gingivale est spécifiquement impliquée dans la pathologie carieuse alors que la plaque sous-gingivale est associée aux pathologies gingivales et parodontales.

Les principales bactéries retrouvées dans la plaque supra-gingivale sont : *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *Lactobacillus sp.*, *Actinomyces sp.* (*A. viscosus*). Des interactions spécifiques ont été décrites entre ces différentes bactéries. Par exemple *Bacterionema matruchottii* coaggrège avec différentes espèces d'actinomyces, *Actinomyces viscosus* avec *Streptococcus sp.*, *Fusobacterium nucleatum* avec *Actinomyces sp.* Des associations particulières ont été décrites comme les formations dites « en épis de maïs » faisant intervenir *Fusobacterium nucleatum* et *Streptococcus sanguis*.

En fonction de sa situation côté dent ou côté épithélium, la composition de la flore sous-gingivale varie de façon importante. Les couches les plus anciennement constituées côté tissu dur sont fortement adhérentes et formées majoritairement de cocci et de bacilles Gram⁺. Quelques rares Gram⁻ peuvent être rencontrés. À l'inverse, la plaque constituée côté épithélium est faiblement adhérente et principalement composée de cocci et bacilles à Gram⁻. On y trouve également en quantité importante des bactéries mobiles dont des spirochètes.

La composition de la flore sous-gingivale est étroitement dépendante de la composition de la flore supra-gingivale. Mais en fonction de critères micro-

environnementaux (potentiel redox, température, réponse de l'hôte...), la colonisation et la croissance des bactéries spécifiques diffèrent fortement de celles de la flore supra-gingivale.

Croissance de la flore orale

Les surfaces dentaires représentent un faible pourcentage (5 %) de la surface totale de la cavité buccale. Elles jouent cependant un rôle important dans les processus de colonisation et de développement des micro-organismes buccaux.

Le temps de doublement en phase exponentielle de croissance d'une bactérie de référence comme *Escherichia coli* K12 est de l'ordre de 20 minutes. La plupart des bactéries orales aéro-anaérobies ont un temps de doublement de 30 à 50 minutes en culture. Ces mêmes bactéries *in vivo* ont un temps de doublement de plus de 5 heures. De nombreux paramètres limitent la croissance des différentes espèces bactériennes au sein de la flore. Les paramètres de limitation peuvent être de différentes natures : potentiel redox, pH, température, éléments nutritifs...

Facteurs physicochimiques

Le milieu buccal présente des caractéristiques physicochimiques spécifiques qui sont à l'origine de la constitution de la flore de la cavité buccale. Ces caractéristiques sont multiples : température, humidité, pression partielle en gaz (O_2 , CO_2 , H_2), potentiel d'oxydo-réduction... Elles peuvent subir des variations importantes d'un sujet à l'autre, d'un site à l'autre chez un même sujet et dans un même site en fonction du temps.

TEMPÉRATURE

La température a des effets importants sur la croissance bactérienne en raison de la thermosensibilité des réactions enzymatiques du métabolisme bactérien. Or les bactéries sont poïkilothermes, c'est-à-dire capables de supporter des variations importantes de température, leur température variant avec celle du milieu extérieur. Chaque espèce bactérienne possède des températures dites cardinales, c'est-à-dire des températures minimales, maximales et optimales de croissance.

La température moyenne de la cavité buccale est de 37 °C. Les bactéries de cet habitat sont pour la plupart de type mésophile. Elles présentent une température optimale de croissance entre 20 et 45 °C. La plupart des bactéries pathogènes humaines sont mésophiles. La cavité buccale est cependant le siège de variations très importantes pouvant dépasser les 50 °C d'amplitude, par exemple, au cours d'un repas lorsque l'ingestion d'une crème glacée (- 5 °C) est suivie de celle d'un café chaud (+ 60 °C). Les bactéries de la flore buccale devront être capables de supporter ces températures extrêmes et les variations rapides et de courte durée.

HUMIDITÉ

La cavité buccale est un milieu humide dans lequel s'associent deux fluides différents en proportions inégales : la salive et le fluide gingival.

- La salive est un élément spécifique et constant de la cavité orale. Le volume de production est variable en fonction du temps et de différents éléments de stimulation (les aliments). La salive, une fois produite, est rapidement déglutée. La sécrétion salivaire moyenne totale est de 750 ml/24 heures (300 à 1 500 ml/24 heures). La salive est un liquide composé principalement d'une phase aqueuse (99,5 % d'eau). Les constituants organiques sont quantitativement peu importants comparés aux valeurs plasmatiques (salive 3 à 3,4 g/l, plasma 70 g/l).
- Le fluide gingival est un élément spécifique mais inconstant de la cavité buccale car il est dépendant de l'état inflammatoire du site parodontal dont il est issu. Le fluide gingival est un suintement observé au collet (sulcus ou sillon gingival) des dents après isolement de la salive. Le volume total de fluide gingival produit en 24 heures dans des conditions physiologiques est évalué à 0,5 à 2,4 ml. Comme la salive, le fluide gingival est un liquide principalement composé d'eau. La teneur moyenne en protéines est comparable à celle du plasma : 70 g/l.

PRESSION PARTIELLE EN GAZ

Les principaux gaz dissous dans la salive sont l'azote, l'oxygène et le dioxyde de carbone. La concentration moyenne en azote est de 0,5 à 2,8 ml/100 ml. Les interactions de la forme dissoute de l'azote dans la salive avec la flore orale sont mal connues.

La concentration en oxygène varie de 0,5 à 1,35 ml/100 ml. Les sujets développant un grand nombre de caries présentent des valeurs de l'ordre de 0,5, alors que les sujets résistant à la carie ont des valeurs de l'ordre de 1,35. Aucune variation de ce type n'a pu être constatée en ce qui concerne la susceptibilité aux maladies parodontales.

Le principal gaz dissous dans la salive est le dioxyde de carbone. Sa concentration salivaire varie de 13 à 85 ml/100 ml. La moitié du CO₂ salivaire est sous forme bicarbonate à pH 6,9. Cette forme est très instable en raison d'une concentration salivaire du CO₂ plus forte que la concentration de l'air. Le CO₂ salivaire joue un rôle important dans la stabilité du pH salivaire (pouvoir tampon) et est également un élément nutritif important de nombreuses bactéries.

SYSTÈME TAMPON

Le pouvoir tampon de la salive est lié au niveau de sécrétion. Les systèmes tampons type bicarbonate constituent les plus importants moyens de stabilité du pH intra-buccal. La zone d'action de ces systèmes se situe entre pH 4 et 7. Les produits relargués par les bactéries de la plaque dentaire peuvent également jouer un rôle plus secondaire dans le contrôle du pH salivaire.

POTENTIEL D'OXYDO-RÉDUCTION

Le potentiel d'oxydo-réduction (POR) de la salive est un paramètre important dans le développement des micro-organismes de la flore orale. Le POR peut varier de façon très importante d'un sujet à l'autre mais subit peu de fluctuations au cours de la journée chez un même sujet. Des différences importantes ont été remarquées entre des sujets susceptibles à la carie (+ 237 +/- 9,9 mV) et des sujets non susceptibles (+ 309 +/- 4,7 mV). La salive des sujets résistants à la carie est saturée en oxygène.

La salive n'est pas un milieu favorable au développement des bactéries anaérobies. À l'inverse, la plaque dentaire et le fluide gingival possèdent un POR moyen de - 200 mV (variant de - 100 à - 300 mV) favorable à de nombreuses espèces bactériennes microaérophiles ou anaérobies.

Flore buccale

Bactéries à Gram⁻

Les bactéries à Gram⁻ sont principalement localisées dans le sillon gingival dont la modification pathologique entraîne la formation de la poche parodontale. La plupart des Gram⁻, anaérobies stricts non mobiles, font partie de la famille des Bacteroidaceae. Cette famille comprend les genres *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*...

Les principaux Gram⁻ mobiles sont les genres *Selenomonas*, *Centipeda* et *Campylobacter*.

Certaines autres bactéries, bacilles à Gram⁻, peuvent cohabiter avec les anaérobies stricts mais possèdent un métabolisme respiratoire capnophile donc plus tolérant à l'oxygène, comme *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Haemophilus*...

COCCI À GRAM⁻

Des cocci à Gram⁻ sont aussi retrouvés de façon habituelle dans la cavité buccale : *Neisseria* et *Veillonella*, *Neisseria* sp, *N. sicca* et *N. flava* étant les principaux représentants du genre *Neisseria* rencontrés dans la cavité buccale, que ce soit dans la plaque supra-gingivale ou sur les surfaces muqueuses (joues, lèvres, langue...). Les *Neisseria* font partie des colonisateurs primaires de la pellicule exogène acquise. Aucun rôle pathogène ne leur a été attribué.

Les espèces du genre *Veillonella* les plus fréquemment présentes dans la cavité buccale sont : *V. parvula*, *V. atypica*, *V. dispar*. Elles sont retrouvées dans la flore supra- et sous-gingivale ainsi que sur les différentes muqueuses jugales. Les *Veillonella* représentent 5 à 10 % de la flore de la salive. Il s'agit de commensales des muqueuses. Elles sont retrouvées aussi bien

sur des sites sains que pathologiques. Ce sont aussi des colonisateurs primaires de la pellicule exogène acquise.

Aucun rôle pathogène n'a été attribué à ces germes, bien qu'ils soient fréquemment associés aux parodontites.

BACILLES À GRAM⁻

- *Haemophilus sp.* Les principales espèces du genre *Haemophilus* isolées dans la cavité buccale sont : *H. aphrophilus*, *H. influenzae*, *H. parahaemolyticus*, *H. para-influenzae*, *H. paraphrophilus*, *H. segnis*. Ces hôtes normaux de la cavité buccale peuvent parfois devenir des bactéries pathogènes opportunistes à l'origine d'infections des maxillaires (ostéites) ou d'endocardites infectieuses.

- *Eikenella sp.* Le principal représentant du genre *Eikenella* dans la flore orale chez l'homme est *Eikenella corrodens*. C'est un bacille capnophile et asaccharolytique, commensal de la cavité buccale dont l'habitat principal est la plaque dentaire. *E. corrodens* est un pathogène opportuniste impliqué dans des septicémies, des abcès du cerveau, des péritonites, des endocardites, des méningites et dans les parodontites.

- *Bacteroides sp.* Ce genre regroupe des bactéries non pigmentées. Les principaux représentants isolés dans la flore buccale sont : *B. forsythus*, *B. gracilis*. *B. forsythus* est d'isolement difficile en raison de ses exigences nutritionnelles (acide N-acétylmuramique). Il est principalement isolé dans des lésions parodontales en phase de destruction active.

- *Porphyromonas sp.* Les principales espèces du genre *Porphyromonas* identifiées dans la cavité buccale sont : *P. endodontalis*, *P. gingivalis*. Ce sont des anaérobies stricts, asaccharolytiques et pigmentés en noir sur gélose au sang. Ces deux espèces bactériennes sont directement impliquées dans des situations pathologiques. *P. endodontalis* intervient dans des infections de la pulpe dentaire. *P. gingivalis* est considéré comme un pathogène majeur des parodontites.

- *Prevotella sp.* Les principales espèces du genre *Prevotella* identifiées dans la cavité buccale sont : *P. denticola*, *P. intermedia*, *P. loeshii*, *P. melaninogenica*, *P. nigrescens*. Ce sont des anaérobies stricts, pigmentés et possédant un pouvoir fermentaire. *P. intermedia* est considéré comme un pathogène important dans les parodontites, mais aussi dans les infections endodontiques, les abcès périapicaux, les alvéolites, les ostéites et les périimplantaires. Il est associé à de nombreuses infections mixtes ou anaérobies de la face.

- *Fusobacterium sp.* Les principales espèces du genre *Fusobacterium* identifiées dans la cavité buccale sont : *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrophorum*, *F. nucleatum*, *F. periodonticum*. Ces anaérobies stricts ont une forme allongée aux extrémités effilées. Ils sont non mobiles et asporulés. *F. nucleatum* est un commensal de la cavité buccale qui est

régulièrement isolé à partir de la flore sous-gingivale et du dos de la langue. Son incidence augmente dans les parodontites de l'adulte ou les gingivites. *F. nucleatum* possède de nombreux facteurs de virulence (LPS phosphatase; DNase; leucotoxine; hémolysine), ce qui explique son rôle potentiel dans les pathologies parodontales.

- *Capnocytophaga* sp. Les principales espèces du genre *Capnocytophaga* identifiées dans la cavité buccale sont : *C. gingivalis*, *C. ochracea*, *C. sputigena*. Ces bacilles à Gram⁻, capnophiles, non sporulés et sans capsule ont une morphologie fusiforme. Ils sont doués d'une certaine mobilité. Leur habitat naturel est la cavité buccale et plus spécifiquement le sillon gingival. *Capnocytophaga* peut se comporter comme un pathogène opportuniste et intervenir dans des infections diverses : septicémie, endocardite, parodontite, mais son rôle dans les parodontites n'a pas été clairement établi. Il favorise cependant le développement d'autres bactéries pathogènes comme *P. gingivalis* par la production de succinate.

- *Actinobacillus* sp. Le genre *Actinobacillus* n'est représenté dans la cavité buccale humaine que par une seule espèce : *A. actinomycetemcomitans*. C'est un petit cocco-bacille à Gram⁻, capnophile, non sporulé, non mobile et saccharolytique. Ce micro-organisme a une importance historique en microbiologie orale car il a permis de démontrer l'aspect infectieux d'une forme de maladie parodontale (la parodontite juvénile localisée) et la spécificité des bactéries impliquées dans son étiologie. La présence de cette espèce dans la flore de sujet sain est occasionnelle. À l'inverse sa prévalence est de 90 % chez des sujets présentant une parodontite juvénile localisée et de 60 % chez des sujets présentant des parodontites de l'adulte avec des lésions en évolution.

La niche écologique de *A. actinomycetemcomitans* est la cavité buccale. Il est principalement retrouvé dans la flore sous-gingivale, mais a également été isolé à partir de la salive, des surfaces jugales, de la langue, des amygdales. *A. actinomycetemcomitans* possède de nombreux facteurs de pathogénicité : LPS, leucotoxine, phosphatase, facteurs d'adhésion, catalase, DNase, peptidase...

- *Autres bacilles à Gram⁻*. *Campylobacter*, principalement *C. rectus* (anciennement appelé *Wolinella recta*) est microaérophile, mobile, asaccharolytique, exigeant en formate et fumarate. Cette espèce est fréquemment associée aux parodontites et semble être un élément important de l'écosystème sous-gingival.

Centipeda periodontii est la seule espèce du genre, isolée dans les lésions de parodontite. C'est un anaérobie strict et mobile.

Les espèces de *Selenomonas* identifiées dans la cavité buccale sont au nombre de six. Ce sont des bacilles incurvés à Gram⁻, anaérobies, mobiles. Leur rôle potentiel dans les parodontites est mal connu.

Bactéries à Gram⁺

COCCI À GRAM⁺

- *Streptococcus sp.* Le genre *Streptococcus* est fortement présent dans tous les sites de la cavité buccale. Chez l'homme, certains streptocoques jouent un rôle écologique important en raison de leur synthèse de polysaccharides extracellulaires (dextranes, levanes) qui interviennent dans la constitution de la plaque et son métabolisme.
- *Streptococcus mutans* est un des streptocoques quantitativement dominants de la flore orale humaine. Il synthétise des polysaccharides extracellulaires à partir du saccharose salivaire. De nombreuses études ont montré le rôle étiologique de ce micro-organisme dans la carie. Dans l'espoir de mettre au point un vaccin anticarie, l'antigénicité de *Streptococcus mutans* a fait l'objet de nombreuses études. Cette espèce bactérienne a été fortement impliquée dans l'étiologie des endocardites infectieuses chez l'homme.
- *Streptococcus sanguis* est une des premières espèces bactériennes à coloniser la pellicule exogène acquise, au cours du processus de constitution de la plaque. Ce streptocoque synthétise des mutanes et des dextranes différents de celles de *S. mutans*. Des études chez le rat ont montré un certain pouvoir cariogène de *S. sanguis*. Il peut également être responsable d'endocardite chez l'homme.
- *Streptococcus mitis* est l'espèce quantitativement dominante des streptocoques oraux également responsables d'endocardite chez l'homme.
- *Streptococcus salivarius* est un streptocoque dominant de la flore orale de l'homme, principalement présent sur la surface de la langue. Il produit des levanes très labiles qui servent de réserve alimentaire aux bactéries de la plaque bactérienne.
- *Peptostreptococcus sp.* Les *Peptostreptococcus* sont des cocci à Gram⁺, (anaérobies stricts) présents dans la plupart des cavités naturelles de l'homme. Les espèces identifiées dans la cavité buccale sont : *P. anaerobius*, *P. magnus*, *P. prevotii*, *P. micros*. Fréquemment isolé à partir des poches parodontales associé à d'autres anaérobies stricts à Gram⁻, *P. micros* possède des facteurs pathogènes probablement impliqués dans l'initiation des lésions parodontales (collagénase, hyaluronidase...).

AUTRES STREPTOCOQUES

D'autres streptocoques (du groupe D, *Enterococcus faecalis*...) peuvent être isolés de la salive ou de la plaque chez l'homme. Mais ils ne sont pas des commensaux de la cavité buccale.

STAPHYLOCOQUES ET MICROCOQUES

La cavité buccale ne constitue pas une niche écologique normale pour les staphylocoques. Ils y sont assez rarement présents à la différence de la peau, des muqueuses nasales. Les staphylocoques ne sont qu'occasionnellement

isolés à partir de la plaque supra-gingivale (*Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus aureus*).

Micrococcus mucilagenous est le seul microcoque isolé régulièrement de la flore orale humaine normale.

Bacilles et filaments à Gram⁺

- *Actinomyces sp.* Le genre *Actinomyces* est fortement représenté dans la cavité buccale et est présent sur l'ensemble des surfaces orales. Les *Actinomyces* sont des bacilles à Gram⁺ très polymorphes et non sporulés. Ce sont des commensaux oraux. Les espèces identifiées dans la cavité buccale humaine sont : *A. georgiae*, *A. gerencseriae*, *A. israelii*, *A. meyeri*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*. Ces bactéries jouent un rôle important dans l'étiologie des caries chez l'homme. Elles sont plus spécifiquement impliquées dans les caries radiculaires chez des sujets de plus de 50 ans en général.

- *Lactobacilles sp.* Les lactobacilles sont des bacilles rectilignes ou incurvés de longueur et d'épaisseur variables. Ils sont immobiles, Gram⁺, asporulés et acapsulés le plus souvent. Les espèces les plus fréquentes dans la cavité buccale sont : *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. crispatus*, *L. grasseri*. Le genre *Lactobacillus* est classé dans les bactéries lactiques dont les caractères fortement acidogènes les ont fait qualifier de bactéries cariogènes. En fait, les lactobacilles sont des colonisateurs secondaires des cavités carieuses. Leur faible capacité d'adhésion aux surfaces lisses explique leur localisation préférentielle dans les sillons et les faces dentaires triturantes.

- *Eubacterium sp.* Ce sont des bactéries filamenteuses présentant un Gram variable et anaérobies stricts. Elles font partie de la flore commensale du tube digestif. Les principales espèces identifiées dans la cavité buccale sont : *E. alactylicum*, *E. brachy*, *E. lentum*, *E. nodatum*, *E. saburreum*, *E. timidum*, *E. yurii*, régulièrement isolées de la flore sous-gingivale dans les cas de parodontite de l'adulte. Ce sont des pathogènes opportunistes mineurs.

- *Corynebacterium sp.* Le principal représentant oral est *C. matruchotii* (anciennement *Bacterionema matruchotii*). C'est un long filament jouant un rôle important dans la structure de la plaque. Il est impliqué dans la constitution des formations en épis de maïs et dans la constitution du tartre.

Microbiologie des maladies parodontales

Notion de spécificité bactérienne

Le développement très important de la microbiologie parodontale, au cours de ces dernières années, découle directement du concept de

spécificité. L'ensemble des études menées à partir de ce concept a permis de démontrer que les maladies parodontales sont des pathologies infectieuses. Chaque type de pathologie parodontale présente une flore sous-gingivale constituée d'une association de micro-organismes qui lui est propre. Ce concept de spécificité bactérienne n'a pu être mis en évidence que grâce aux progrès des techniques de cultures des anaérobies et à la mise au point de nouveaux milieux de cultures sélectifs. La plupart des micro-organismes intervenant dans ces pathologies sont des bacilles à Gram⁻, anaérobies stricts (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*...) ou capnophiles (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga ochracea*...). Les difficultés d'isolement et d'identification de ces micro-organismes expliquent pourquoi la plupart des laboratoires d'analyse médicale ne pratiquent pas la recherche de ces pathogènes parodontaux. Par contre, les travaux de différentes équipes de recherche ont permis de définir les associations bactériennes spécifiques retrouvées dans les différentes formes de pathologies parodontales.

Pathologies parodontales

GINGIVITES

La flore est constituée à 60 % de bactéries à Gram⁺ anaérobies facultatives ou anaérobies strictes. Elle est représentée principalement par *Actinomyces sp.* et *Streptococcus sp.* Un faible pourcentage de bacilles à Gram⁻, anaérobies stricts comme *Fusobacterium nucleatum* et *Prevotella intermedia*, est également retrouvé dans cette situation pathologique (Socransky et coll., 1982).

PARODONTITE ULCÉRO-NÉCROTIQUE

La flore sous-gingivale de sujets atteints de ce type de parodontite est composée de bacilles à Gram⁻ anaérobies stricts (*P. intermedia* et *F. nucleatum*) et de spirochètes (*Treponema sp.* et *Selenomonas sp.*).

PARODONTITES DE L'ADULTE

La flore peut être très hétérogène (Moore, 1987), mais reste dominée par des micro-organismes anaérobies et capnophiles à Gram⁻ (Dzink, 1985). Les formes de parodontites de l'adulte les plus agressives et les plus rapides dans leur évolution sont caractérisées par la présence d'un micro-organisme à haut pouvoir pathogène : *Porphyromonas gingivalis*. Slots (1986b) a décrit une association synergique entre *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* et *P. intermedius*, jouant un rôle particulièrement important dans ces formes de parodontites agressives à évolution rapide.

PARODONTITES JUVÉNILES

Les parodontites juvéniles sont subdivisées en deux entités cliniques : la parodontite juvénile localisée ou parodontite aiguë juvénile (PAJ) et la parodontite juvénile généralisée, chacune présentant une microbiologie différente. La PAJ constitue l'exemple caractéristique d'une pathologie infectieuse dans laquelle un agent étiologique primaire bactérien a été mis en évidence : *A. actinomycetemcomitans* (Slots et coll., 1980; Mandell et coll., 1981).

La microbiologie de la parodontite juvénile généralisée est plus complexe et présente une association de *P. gingivalis* (10 à 15 %) et d'autres bacilles à Gram⁻ [*Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga* sp. (Holdeman, 1985), *A. actinomycetemcomitans*...].

PARODONTITE À PROGRESSION RAPIDE

La parodontite à progression rapide est une forme agressive de parodontite qui détruit la plus grande partie des tissus de soutien des dents en moins de 5 ans. Cette forme clinique particulière est surtout fréquente chez des sujets adultes de moins de 35 ans. La flore sous-gingivale est généralement composée de proportions importantes de *P. gingivalis*, *P. intermedia* et d'autres bactéries du genre *Bacteroides*. Mais *P. gingivalis* semble être un des micro-organismes étiologiques essentiels de la parodontite à progression rapide.

PARODONTITE ASSOCIÉE AU SIDA

La flore des parodontites associées au sida présente d'une façon générale une composition proche de celle des parodontites classiques de l'adulte avec une augmentation du pourcentage de *Campylobacter rectus*.

PÉRI-IMPLANTITE

La péri-implantite est une forme de parodontite présente sur certains sites péri-implantaires. Elle est fréquemment associée à *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* et *Campylobacter rectus* (Sixou et coll., 1992).

Conclusions

Le milieu buccal est un milieu complexe dans lequel cohabitent un très grand nombre de micro-organismes. L'état de santé parodontal est un équilibre fragile entre l'agressivité de cet écosystème et la réponse de l'hôte. Toute perturbation de cet équilibre engendre l'apparition de manifestations cliniques infectieuses et inflammatoires de type parodontite ou gingivite. Une meilleure connaissance de cet écosystème et de ses perturbations permettra la mise en place de meilleures stratégies thérapeutiques et de tests diagnostiques, prédictifs ou pronostiques.

Mécanismes d'initiation et de progression de la maladie parodontale

Les bactéries de la plaque supra- et sous-gingivale sont des éléments essentiels pour l'apparition et le développement de gingivites et de parodontites. L'interruption des mesures d'hygiène bucco-dentaires entraîne rapidement une accumulation de plaque qui, dans les 4 jours, provoque des signes cliniques d'inflammation gingivale. Un certain nombre de bactéries Gram⁻ anaérobies ont été identifiées au cours de maladies parodontales. Cependant la colonisation n'est pas homogène : différentes espèces colonisent différents sites à différents moments. Des 250 espèces qui colonisent le sillon, une dizaine au plus est impliquée dans la maladie parodontale. Cela suppose que des facteurs locaux affectent la réponse de l'hôte, augmentant l'accumulation de plaque ou modifiant sa composition, la rendant ainsi plus ou moins pathogène (Clark et Løe, 1993).

On distingue quatre phases dans la progression de la lésion parodontale : initiale, précoce, établie et avancée. Aux deux premiers stades, on observe seulement des formes aiguës inflammatoires, tandis qu'aux deux derniers, les éléments inflammatoires se superposent aux lésions aiguës. Ainsi, le nombre de plasmocytes augmente avec la sévérité de la lésion. Cependant l'évolution d'un stade à un autre n'est pas une fatalité et on voit souvent des lésions non évolutives.

Le débat a été long pour déterminer si la maladie parodontale est continue, accentuant progressivement sa gravité, ou si elle procède par périodes intermittentes d'activité, suivies de périodes de latence. Certaines études du type de celle de Løe et coll. (1986), menée sur une population de travailleurs du thé du Sri Lanka, montrent que la pathologie apparaît à l'âge de 15 ans et croît en prévalence et sévérité pendant les sept années suivantes de façon graduelle et continue. D'autres études montrent que sur un certain nombre de poches installées pendant la période d'observation, la moitié présente des cycles d'approfondissement, puis des retours à la normale. De plus 83 % des sites ne présentent aucun changement pendant la période d'observation, 5,7 % deviennent significativement plus profonds et 11,5 % deviennent significativement moins profonds. Ce travail, confirmé depuis par d'autres études longitudinales, décrit donc une pathologie cyclique (Goodson et coll., 1982).

Un certain nombre de facteurs locaux interviennent dans l'étiologie des maladies parodontales, le rôle primaire et essentiel étant joué par les bactéries accumulées pendant la période d'initiation de la maladie. Cependant, chez le patient sain, des mécanismes de défense évitent l'initiation de la lésion.

L'apparition de la lésion initiale résulte de la combinaison de facteurs étiologiques locaux, du statut de l'hôte et de ses défenses et d'autres éléments tels que le statut socio-économique, le diabète, le vieillissement... (Kornman et Løe, 1993).

Bactéries et inflammation gingivale

La colonisation de l'épithélium gingival et l'invasion des tissus sous-jacents par les bactéries de la plaque (Russel, 1992) peuvent conduire à une réponse inflammatoire locale responsable de la destruction tissulaire (Kjeldsen et coll., 1993). Les bactéries ou certains de leurs constituants, en particulier les lipopolysaccharides (LPS), peuvent déclencher la réaction inflammatoire en activant directement les cellules épithéliales gingivales, activation qui va induire la synthèse de médiateurs de l'inflammation, en particulier les interleukines 6 et 8 (Henderson et coll., 1996; Shanley et coll., 1995). Ces dernières stimulent les cellules sous-jacentes, fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes, neutrophiles et lymphocytes B et T qui, à leur tour, synthétisent leurs propres médiateurs de l'inflammation. Tout ceci conduit à un état inflammatoire local accompagné d'un phénomène de résorption osseuse après activation des ostéoclastes (Fig. 4-1) (Liebana et Castillo, 1994).

S'il y a rupture de la barrière épithéliale on aboutit à une activation directe des cellules sous-jacentes par les bactéries ou leurs constituants (Fig. 4-1) selon le même mécanisme général (Henderson et coll., 1996; Shanley et coll., 1995; Liebana et Castillo, 1994).

L'étude des mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la réaction inflammatoire au niveau parodontal a fait l'objet de très nombreux travaux et a été abordée par la recherche de marqueurs spécifiques de l'inflammation, au niveau gingival (fluide, cellules et coupes tissulaires provenant de biopsies), au niveau bactérien par la recherche de(s) molécule(s) impliquée(s) dans le déclenchement et la propagation du processus inflammatoire.

L'hôte

De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche et à la quantification des différents médiateurs de l'inflammation au niveau des fluides biologiques (salive, fluide gingival, sérum) ou au niveau cellulaire, en relation avec la gravité de l'atteinte parodontale. Des marqueurs tels l'IL-3, l'IL-4, l'IL-6, le TNF- α et les IgG₄ ont été mis en évidence dans le sérum, le PAF dans la

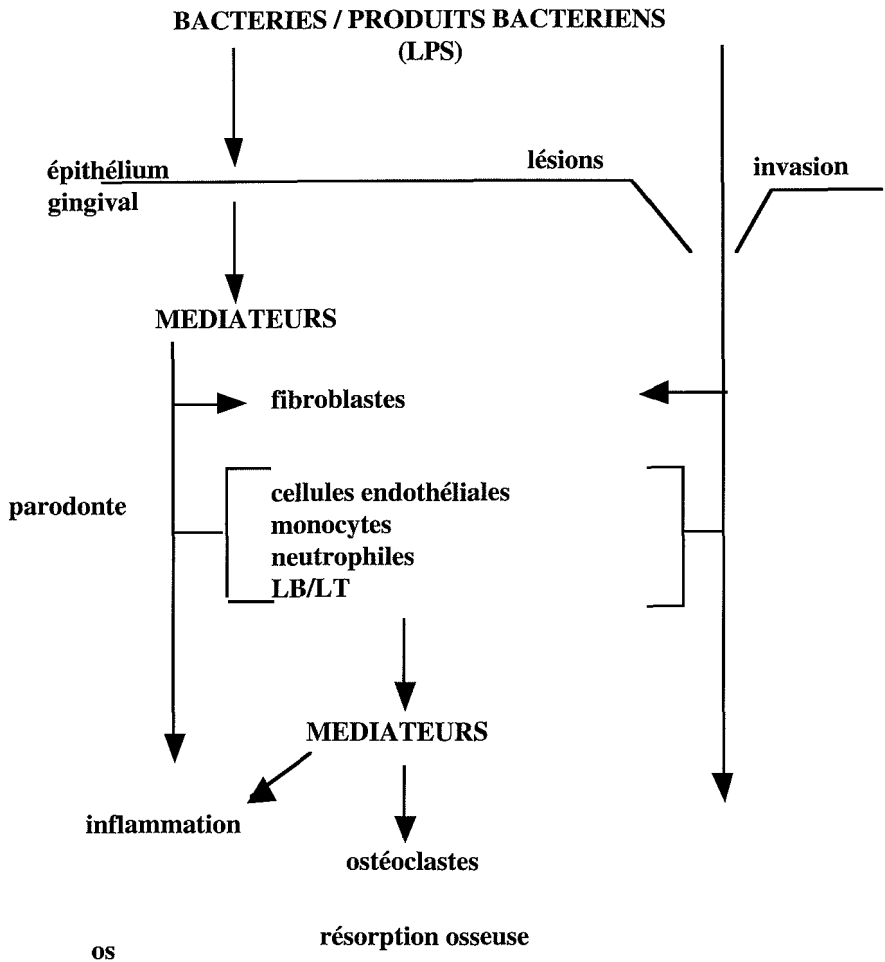


Fig. 4-1 Interaction bactéries/produits bactériens avec l'environnement gingival.

salive, l'IL-1 α et l'IL-6 dans le fluide gingival de malades (Yamamoto et coll., 1994; Garito et coll., 1995; Offenbacher et coll., 1993; Matsuo et coll., 1994). Mais aucune de ces études n'a permis d'établir une corrélation entre degré d'inflammation/degré de gravité des lésions parodontales et taux de marqueurs inflammatoires dans les trois types de fluides.

Au niveau cellulaire, ces études ont été réalisées sur coupes ou sur cellules isolées provenant de tissus gingivaux enflammés. Les très nombreux résultats démontrent que tous les types de cellules sont susceptibles de synthétiser et d'excréter un grand nombre de cytokines (Tableau 4-1) (Reinhardt et coll., 1993; Fujihashi et coll., 1993; Ebersole et coll., 1993; Irwin et coll., 1994; Shapira et coll., 1994; Takahashi et coll., 1994).

Tableau 4-1 Cytokines produites par les différentes cellules de la gencive inflammée

Cellules	Cytokines
épithéliales	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β
monocytes	TNF- α , MCP1, IL-1 α et β , IL-6, IL-8, IL-1 ra?
fibroblastes	MCP1, IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, PGE ₂
endothéliales	MCP1, IL-6, IL-1, G-CSF, GM-CSF,
neutrophiles	IL-1 β , IL-1 α , TNF- α
LB	IL-6, IL-1
LT	IL-2, IL-4, IL-6
LT α B	IL-6, IFN- γ , TNF- α , TGF- β 1

Bactéries

Les principales bactéries impliquées dans la maladie parodontale, telles *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* et *Fuseum nucleatum*, sont susceptibles de stimuler *in vitro* les monocytes sanguins et gingivaux. Cette activation conduit à la synthèse et à l'excrétion des principales cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β et IL-6).

Ces mêmes bactéries sont également susceptibles de sécréter diverses protéines (toxines, enzymes...) capables d'agir directement sur les cellules environnantes. Ainsi, ces produits de sécrétion bactérienne, grâce à leur activité toxique, enzymatique, immunomodulatrice ou anti-phagocytaire, contribuent à la destruction tissulaire environnante et à la pérennisation de la réaction inflammatoire (Matsushita et coll. 1994; 1995).

De plus, certains constituants libérés après lyse bactérienne provoquent la synthèse de cytokines inflammatoires par les monocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes au niveau du tissu gingival. Ils peuvent aussi se comporter comme des chimioattractants des neutrophiles et sont alors impliqués dans l'induction de la synthèse de molécules d'adhérence à la surface des neutrophiles, en particulier les intégrines, favorisant ainsi l'afflux au niveau local de neutrophiles sanguins qui participent à la réaction inflammatoire par la libération de médiateurs (élastase, cathepsine G, protéase 3) et des radicaux libres.

Un des principaux constituants bactériens impliqués dans la réaction inflammatoire est le lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe des bactéries à Gram⁻. L'action du LPS de diverses bactéries intervenant dans les maladies parodontales a été testée *in vitro* sur les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les fibroblastes par des tests d'activation cellulaire classiques. Les résultats obtenus démontrent l'implication de ces

LPS dans le processus inflammatoire par leur aptitude à stimuler la synthèse des cytokines inflammatoires (Nichols et coll., 1991 ; Takada et coll., 1991 ; Shelburne et coll., 1993 ; Tamura et coll., 1992). Il faut toutefois noter que la plupart de ces expériences ont été réalisées *in vitro* en l'absence de sérum humain. Or, ce dernier contient deux facteurs très importants, le CD14 soluble (sCD14) et la LBP (*lipopolysaccharide binding protein*), protéines de la phase aiguë capables d'amplifier la synthèse des cytokines. Les deux molécules sont susceptibles de fixer le LPS et de l'orienter vers d'autres cellules. Ainsi, la LBP va servir de transporteur du LPS et permettre sa fixation, soit sur le sCD14 permettant sa fixation ultérieure sur toutes les cellules CD14 négatives (endothéliales, fibroblastes...), soit sur le CD14 membranaire des monocytes. La fixation du LPS sur le CD14 engendre alors une activation cellulaire et la synthèse de cytokines inflammatoires (Schumann et coll., 1994 ; Ulevitch et Tobias, 1995 ; Wurfel, 1995 ; Kusunoki et coll., 1995). Bien que ces deux molécules n'aient pas été mises en évidence au niveau des prélèvements gingivaux, on peut raisonnablement penser qu'elles puissent contribuer à l'accélération du processus inflammatoire local.

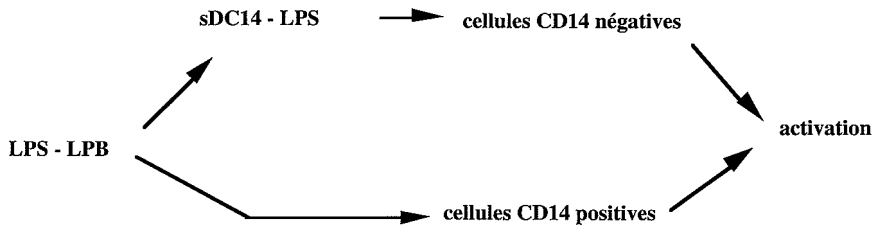


Fig. 4-2 Mécanismes d'activation cellulaire impliquant le LPS.

Bien que nos connaissances concernant le rôle joué par les différentes bactéries et leurs LPS, ainsi que les mécanismes impliqués dans l'initiation et le développement de la réaction inflammatoire locale conduisant aux maladies parodontales, aient beaucoup progressé au cours des dernières années, un grand nombre de questions reste en suspens.

- En dehors du LPS, quelle est la nature des autres constituants bactériens participant à l'activation cellulaire et quels sont les mécanismes mis en jeu ?
- Existe-t-il des marqueurs spécifiques fiables de l'inflammation gingivale à pouvoir diagnostique réel et permettant de prévoir l'évolution de la maladie ?
- Les molécules à pouvoir bactéricide (antibiotiques) sont-elles toujours utilisées à bon escient (nature, durée et administration du traitement) étant donné qu'en provoquant la lyse bactérienne elles conduisent à la libération de protéines intracytoplasmiques et de LPS dont l'activité inflammatoire semble être une des composantes majeures dans la réaction inflammatoire ?

- Enfin, l'emploi abusif d'antibiotiques peut provoquer l'apparition de bactéries buccales commensales résistantes (streptocoques oraux) dont certaines sont susceptibles de transférer leurs caractères de résistance à d'autres bactéries Gram⁺ et Gram⁻, dont les parodontogènes.

Colonisation des surfaces dentaires et des tissus parodontaux

Aspects infectieux des parodontopathies : remarques préliminaires

Le développement de pathologies inflammatoires du parodonte est-il l'effet d'une synergie bactérienne ou celui de l'expression opportuniste de caractères de virulence d'espèces spécifiques? La présence d'un consortium bactérien établi sur les surfaces dentaires au contact du parodonte, préalablement à l'apparition de la maladie et pendant son développement, est en tout cas une constante. Ce consortium s'établit en fonction d'interactions spécifiques hiérarchisées qui déterminent une répartition des espèces en colonisatrices primaires et secondaires. Cette hiérarchie résulte d'interactions spécifiques entre les espèces colonisatrices primaires et des ligands d'origine salivaire (GPS) présents sur les surfaces dentaires, d'une part, et d'interactions spécifiques des espèces colonisatrices secondaires avec les précédentes, d'autre part. Il est remarquable que les colonisatrices tardives, parmi lesquelles figurent les espèces dites parodonto-pathogènes, n'aient pas la capacité d'adhérer spécifiquement aux GPS et qu'elles s'agrègent aux espèces pionnières, souvent par l'intermédiaire de *Fusobacterium nucleatum*, espèce dont le répertoire de coagrégation intergénérique est large et dont l'incidence augmente en présence de parodontopathie (Kolenbrander et London, 1993).

Propriétés d'adhésion

Les surfaces dentaires et le tissu épithélial gingival ne sont pas les seuls substrats de colonisation pertinents. Au cours du développement de la maladie, d'autres substrats, comme les protéines matricielles, deviennent accessibles. Un certain nombre d'adhésines bactériennes sont impliquées dans des interactions directes avec les tissus de l'hôte, ou dans des phénomènes de coagrégation intergénériques et leurs récepteurs.

L'importance des adhésines de type lectine, tant dans les interactions de coagrégation interbactérienne que dans les interactions bactérie-hôte, est à souligner.

D'autres types d'adhésines méritent un commentaire particulier parce qu'elles peuvent être doublement impliquées dans la virulence des micro-organismes qui les expriment :

- *Protéases* : l'adhésion de *Porphyromonas gingivalis* au fibrinogène implique une cystéine-protéase ou porphypaïne (Simmons et coll., 1994). Le fibrinogène, dans sa forme polymérique, peut constituer un support de colonisation transitoire. L'activité lytique de la porphypaïne facilite probablement la dissémination du micro-organisme.
- *Hémagglutinines* : certaines des hémagglutinines de *P. gingivalis* ont une activité protéolytique, d'autres sont complexées avec des protéases (Hayashi et coll., 1992 ; Nishikata et Yoshimura, 1991 ; Progulsk-Fox et coll., 1993). L'adhésion aux érythrocytes est sans doute un facteur de dissémination du micro-organisme.

L'activité des adhésines bactériennes, en fonction du récepteur ou du type cellulaire reconnu, peut induire des réponses biologiques différentes. Par exemple, les interactions entre cellules bactériennes et substrats naturellement présents dans la cavité buccale (ligands d'origine salivaire adsorbés sur les surfaces dentaires, cellules épithéliales), de même que les interactions inter- ou intra-espèces contribuent à l'établissement de communautés microbiennes sur ces substrats. Par ailleurs, les interactions de cellules bactériennes ou de certains de leurs constituants avec des récepteurs accessibles au niveau d'autres types cellulaires (monocytes, PMN), lors de l'effraction de l'épithélium, contribuent vraisemblablement à la stimulation des défenses de l'hôte, mais aussi à l'initiation et à la progression de l'inflammation.

Invasivité

La production d'invasines par les espèces les plus virulentes n'a pas été démontrée, non plus que les événements moléculaires associés aux phénomènes d'internalisation. L'adhésion de *Porphyromonas gingivalis* à une lignée cellulaire épithéliale a pu être montrée ainsi que son internalisation dans ces cellules (Wang et coll., 1994).

Persistance

Les stratégies développées par les bactéries pour contourner les défenses de l'hôte ou interférer dans la fonction même d'effecteurs de l'immunité sont diverses.

- *Production de protéases à Ig.* *Porphyromonas (sp gingivalis)* et *Capnocytophaga* en particulier manifestent *in vitro* une activité protéasique vis-à-vis des IgA et IgG (Kilian, 1981). La dégradation des Ig peut entraîner une diminution significative de l'activité phagocytaire et de la neutralisation des toxines.
- *Production de protéases spécifiques de facteurs du complément.* *P. gingivalis* hydrolyse *in vitro* les facteurs C3, C4 et B du complément (Schenkein, 1988).
- *Production de protéases spécifiques d'inhibiteurs de protéases (α 1-anti-trypsin, α 2 macroglobuline).* Cette activité mise en évidence *in vitro* chez *P. gingivalis* (Carlsson et coll., 1984) faciliterait l'invasivité bactérienne.
- *Production de leucotoxines.* *A. actinomycetemcomitans* produit une leucotoxine protéique (LktA) qui lyse spécifiquement les PMN et les monocytes humains (Taichman, 1981).
- *Inhibition de l'activité des neutrophiles.* L'origine de l'altération fonctionnelle des PMN associée à certaines parodontopathies, en particulier aux parodontites juvéniles localisées (PJJ), demeure une question essentielle : est-elle constitutive? Est-elle due à l'effet de facteurs bactériens? L'inhibition du chimiotactisme des neutrophiles lors de PJJ est attribuée au rôle de cytokines (IL-1, TNF- α) dans la diminution de l'expression de récepteurs de chimioattractants, sans exclure un effet direct de facteurs bactériens.

Les LPS de *Fusobacterium nucleatum* comme ceux de *Escherichia coli* inhibent les fonctions chimiotactique et phagocytaire des PMN (Hatake et coll., 1996). D'autre part, l'activité bactéricide des neutrophiles vis-à-vis de *F. nucleatum* et *P. gingivalis* est inhibée par une adhésine protéique de *F. nucleatum*, sans que la protéine n'ait d'effet ni sur l'adhésion des micro-organismes sur les neutrophiles ni sur la viabilité de ces derniers.

Ces propriétés sont le fait de souches prélevées au niveau de sites actifs de parodontite. Toutes les souches ne sont pas également potentiellement virulentes.

- *Effet suppresseur sur la prolifération des lymphocytes T et B.* *Prevotella intermedia* inhibe la prolifération des cellules T et B en réponse à des mitogènes, en affectant les premiers stades de l'activation cellulaire (Shenker et coll., 1991).

Résistance au stress

Cette résistance dépend largement de l'expression de protéines de stress (*heat shock protein*, Hsp), qu'il s'agisse de stress oxydatif ou de conditions d'acidification du milieu. *P. gingivalis* de même que d'autres espèces associées au développement de parodontopathies, *Bacteroides forsythus*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *Capnocytophaga sp.*, *Treponema denticola*,

Actinomyces viscosus et *A. actinomycetemcomitans*, surexpriment en conditions de stress des protéines *Hsp60-like*, la surexpression de *Hsp70-like* étant restreinte à *Capnocytophaga* et *A. actinomycetemcomitans* (Vayssier et coll., 1994). Rappelons ici le rôle potentiel de ces Hsp, tant dans l'induction de pathologies autoimmunes que dans la survie de certaines espèces pathogènes invasives (*S. typhimurium*, *L. monocytogenes*) dans le macrophage.

Étiopathogénie des parodontites et immunité

Les parodontopathies sont des maladies infectieuses non transmissibles qui se traduisent cliniquement par une perte d'attache des tissus mous du parodonte et une résorption osseuse. Ces destructions tissulaires résultent de l'action directe d'un certain nombre de bactéries, en particulier Gram⁻, mais aussi des réactions de défense de l'hôte qu'elles suscitent. Contrairement aux maladies infectieuses habituellement dues à la pénétration dans l'organisme de micro-organismes pathogènes qui lui sont étrangers, les parodontopathies se caractérisent par l'accumulation anormale de germes, en général des symbiotes non pathogènes, faisant partie, pour la plupart, de la flore buccale. Ainsi, *stricto sensu*, c'est la perturbation de l'écosystème bactérien plutôt que la présence de pathogènes exogènes qui est responsable de ces affections. Le terme « maladie infectieuse » est en fait un abus de langage.

Les bactéries jouent un rôle étiologique majeur par l'intermédiaire des facteurs de virulence qu'elles libèrent et par la stimulation des réactions immunologique et inflammatoire de l'hôte engendrant la destruction des tissus parodontaux. Les facteurs de virulence dépendent à la fois du micro-organisme, de son écosystème et de l'hôte (état général, stress, pathologies diverses, facteurs génétiques et socio-économiques). L'immunité locale induite au niveau du parodonte fait intervenir des réactions classiques d'immunité spécifique et non spécifique, dont les conséquences immunopathologiques sont indissociables des effets antibactériens. L'équilibre des interactions entre les protagonistes conditionne les caractéristiques physiopathologiques et le pronostic de la parodontite.

Quelle est la conséquence de l'interaction hôte/bactérie sur le plan physiopathologique? Pourquoi certains individus développent-ils la maladie et d'autres non? Faut-il stimuler ou non l'immunité spécifique pour prévenir ou ralentir le développement de la maladie? La réponse à ces questions devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes étiopathogéniques et d'envisager une immunointervention dans les thérapeutiques des parodontopathies.

Immunité spécifique dans les parodontopathies

Immunité humorale : effet protecteur des anticorps spécifiques

ÉTUDES CHEZ L'HOMME

Les anticorps spécifiques produits au cours de la réponse humorale sont-ils protecteurs? Parmi les différentes études rapportées chez l'homme, la plus complète décrit l'analyse, chez 36 patients atteints de parodontite sévère précoce et sur 36 sujets sains appariés par tranche d'âge et par sexe, du titre et de l'avidité des anticorps anti-*Porphyromonas gingivalis*, de leur répartition en sous-classes d'IgG et de leur fonction opsonisante (permettant de potentialiser la phagocytose). Cette étude montre :

- une augmentation significative du titre anticorps spécifiques, mais seulement pour un tiers des patients;
- une avidité des anticorps spécifiques significativement plus faible chez les patients;
- une répartition en sous-classes d'IgG normale chez les patients avec une majorité d'IgG₂; la seule différence étant l'absence d'IgG₁ et un taux plus faible d'IgG₃ chez les témoins. À noter que les IgG₁ et les IgG₃ ont une forte avidité pour l'antigène, fixent le complément et augmentent la phagocytose et la lyse des bactéries par les phagocytes; alors que les IgG₂ activent faiblement le complément et sont peu opsonisantes. Il n'y a donc pas d'arguments en faveur du rôle d'un déséquilibre en sous-classe d'IgG dans la parodontite, ni même en faveur d'un rôle protecteur de certaines sous-classes d'IgG.

Dans cette étude, on observe que le traitement par détartrage et surfaçage des surfaces radiculaires, qui provoque une bactériémie, induit (6 et 12 mois après le traitement) une augmentation du titre ainsi que de l'avidité des anticorps anti *P. gingivalis* chez les patients séropositifs avant les traitements. De plus, on note une séroconversion chez les patients qui étaient séronégatifs avant le traitement. Cependant, l'effet bénéfique du traitement sur l'amélioration clinique n'a pas été évalué dans cette étude.

MODÈLES ANIMAUX

Plusieurs modèles animaux ont été utilisés pour tester l'effet de l'immunisation avec des bactéries impliquées dans les maladies parodontales, sur la production d'anticorps spécifiques, le nombre de bactéries dans la flore buccale et la prévention de lésions parodontales induites par ligature des dents.

Le modèle Macaque montre que l'immunisation avec *Porphyromonas gingivalis* protège les animaux de la perte d'os alvéolaire.

Le modèle singe-écureuil montre que l'immunisation par *Prevotella intermedia* induit une augmentation d'un facteur 200 de la réponse

humorale IgG spécifique à cette bactérie, et une diminution du nombre de ces bactéries dans la flore buccale, prévenant donc la colonisation.

Le modèle de rat gnotobiotique montre que des rats axéniques monoinfectés par *P. gingivalis* présentent une destruction du parodonte. Dans ce modèle, l'immunisation par *P. gingivalis* entier inactivé par chauffage, ou par une protéine fibrillaire de *P. gingivalis*, protège de la perte osseuse, induit une augmentation des anticorps par rapport au titre obtenu chez les rats infectés mais non immunisés, en particulier de l'isotype IgA.

À noter que des épitopes T peptidiques immunodominants d'une protéine fibrillaire de *P. gingivalis* (6 peptides de 20 acides aminés) qui ont pu être définis à partir d'une séquence de 337 acides aminés, sont reconnus par les sérums de patients atteints de parodontite de l'adulte. Des cobayes immunisés par les fibrilles ou des peptides de *P. gingivalis* produisent également des IgG spécifiques.

Il est intéressant de noter que le taux des IgA dans le fluide gingival est plus élevé dans la gingivite que dans la parodontite, plus élevé dans les formes stables que dans les formes actives de la parodontite, et qu'il y a corrélation entre le taux d'IgA et les paramètres cliniques. Cela suggère que les IgA salivaires pourraient exercer un rôle protecteur via des mécanismes mettant en jeu l'inhibition de l'adhésion des bactéries à la plaque. Contrairement aux IgG, les IgA ne fixent pas le complément et sont donc capables d'exercer un effet protecteur en l'absence d'effets inflammatoires.

Immunité cellulaire : est-elle protectrice ou destructrice ?

La majorité des données bibliographiques concernant l'immunité cellulaire au cours de parodontopathies portent sur l'analyse phénotypique et fonctionnelle *in vitro* des lymphocytes T isolés du sang et très peu sur les cellules T de l'infiltrat lésionnel. Ces études sont toutes orientées vers la recherche d'une dysrégulation de la balance immunitaire. Généralement les analyses sont effectuées à partir du sang périphérique. En outre la plupart des études portent sur des tests fonctionnels de routine de l'immunocompétence T. On ne dispose d'aucune information sur la présence et la fonction de lymphocytes T spécifiques d'antigènes bactériens.

PHÉNOTYPE DES CELLULES T

Dans la gingivite comme dans la parodontite, l'infiltrat de cellules T est très similaire et comporte des cellules T activées-mémoires avec des rapports CD4/CD8 diminués ou inchangés. Dans la parodontite adulte, le rapport CD4/CD8 est diminué dans le sang et les lésions gingivales. La présence de macrophages et de cellules T activées dans les lésions gingivales évoque le développement de réactions d'hypersensibilité retardée.

FONCTION DES CELLULES T

Les analyses fonctionnelles *in vitro* montrent que les cellules T isolées de lésions de type parodontite sévère :

- ne prolifèrent pas en réponse à une stimulation par des extraits bactériens, ou à des mitogènes T activateurs non spécifiques;
- sont capables de produire de l'interleukine-2, hormis chez les patients dont le rapport CD4/CD8 est diminué;
- ne sont pas capables de proliférer en culture mixte lymphocytaire autologue (stimulation de cellules CD4⁺ par les cellules non T autologues). La réponse, variable selon les individus, peut être restaurée par le traitement.

Les apparentes « anomalies de régulation de l'immunité cellulaire » témoignent en fait du développement de réactions d'hypersensibilité retardée et de l'inflammation du parodonte, c'est-à-dire du développement d'une réponse immunitaire consécutive à la modification de l'écosystème bucco-dentaire. Les modifications des proportions relatives des différentes sous-populations lymphocytaires semblent associées au stade de la maladie (c'est-à-dire à l'évolution des poussées inflammatoires), mais ne permettent en aucun cas de penser que les parodontopathies résultent d'anomalies fonctionnelles du système immunitaire.

Place des lymphocytes T intraépithéliaux dans l'intégrité de l'épithélium de jonction de la muqueuse buccale

On trouve de façon constitutive dans les épithéliums de revêtement des muqueuses des lymphocytes T intercalés entre les cellules épithéliales. Le nombre de ces cellules augmente dans les infections parasitaires ainsi que dans les maladies inflammatoires touchant les muqueuses, en particulier le tube digestif.

Ces lymphocytes T intraépithéliaux sont majoritairement CD8⁺ et sont étroitement associés aux cellules épithéliales par l'intermédiaire de molécules d'adhésion. Ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et sont cytotoxiques. Ils constituent la première ligne de défense contre les micro-organismes invasifs, et assureraient l'intégrité du revêtement épithélial en éliminant les cellules épithéliales altérées ou détruites par l'infection, le stress, etc.

Perspectives de recherche

Il apparaît important de vérifier si des mécanismes de défense anti-infectieuse, faisant intervenir l'activation de lymphocytes T intraépithéliaux, peuvent être aussi impliqués dans des réactions inflammatoires induites par rupture de tolérance vis-à-vis de bactéries commensales, par exemple à la suite d'un bouleversement de l'écosystème de la muqueuse buccale. Ainsi, compte tenu des

similitudes entre parodontopathies et maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, ainsi que des similitudes histologiques et fonctionnelles entre la muqueuse gingivale et la muqueuse intestinale, il est essentiel d'étudier la contribution relative des cellules épithéliales et des cellules dendritiques dans la présentation d'antigènes et l'activation de lymphocytes T intraépithéliaux.

Dégradation de la matrice extracellulaire gingivale par les micro-organismes

Il est clair aujourd'hui que les micro-organismes jouent un rôle central dans la progression et le développement de la maladie parodontale. Cette maladie est polymicrobienne et implique le développement d'un nombre très limité d'espèces anaérobies dans la région sous-gingivale.

L'hypothèse de l'infection polymicrobienne à partir de germes résidents de la cavité buccale est actuellement retenue, mais d'autres hypothèses peuvent être formulées, en particulier celle d'une monoinfection à partir d'un germe opportuniste qui permettrait le développement d'autres germes. Un tel germe opportuniste n'a jamais été détecté.

Dans la majorité des cas, l'établissement d'une infection bactérienne du même type que celles qui se produisent dans le tractus respiratoire, alimentaire, urogénital ou dans la cavité buccale (associant tissus durs et tissus périphériques) requiert au moins cinq événements pour s'établir chez un sujet-hôte :

- 1 - une colonisation initiale de la surface tissulaire;
- 2 - une pénétration directe ou indirecte de cette surface;
- 3 - l'émergence et la multiplication de bactéries invasives dans l'environnement;
- 4 - la survie de la bactérie invasive dans une niche écologique échappant aux systèmes de défense de l'hôte;
- 5 - l'éventuelle destruction du tissu-hôte.

Dans cette partie, consacrée à la dégradation de la matrice extracellulaire conjonctive, seul ce dernier aspect sera étudié.

La matrice extracellulaire est constituée de quatre grandes familles de macromolécules : les collagènes, les élastines, les glycoprotéines de structure, les protéoglycannes. Il existe également divers types de lipides sur lesquels très peu d'études ont porté dans le cadre de ces pathologies. Au niveau du revêtement épithélial, les cellules sont de type conjonctif, avec les fibroblastes dont plusieurs phénotypes sont actuellement décrits. Parmi les cellules résidentes, il faut citer les cellules de l'immunité (lymphocytes), les cellules du type macrophage et polynucléaire. À ces cellules de l'hôte, il faut ajouter les bactéries de la plaque.

De nombreux facteurs de virulence des bactéries interviennent dans la dégradation de la matrice : ce sont les LPS et des enzymes. Mais on ne peut considérer que l'ensemble de ces facteurs de dégradation entraîne la dégradation de la matrice extracellulaire telle qu'elle est observée en clinique humaine, il existe donc d'autres facteurs, indépendants ou dépendants de la bactérie.

Bactéries

Activités biologiques des LPS

Elles ont été décrites précédemment (voir p. 117).

Activité enzymatique de bactéries pathogènes sur le parodonte

Les enzymes protéolytiques provenant de bactéries potentiellement pathogènes pour les tissus parodontaux sont nombreuses : hyaluronidases, héparinases, collagénases, chondroïtine-4-sulfatases, peptidases et aminopeptidases. Chacune de ces enzymes est capable de dégrader les macromolécules de l'hôte pour utiliser le carbone comme source d'énergie.

L'activité de protéolyse est largement dépendante du pH. Pour *Porphyromonas gingivalis*, l'activité est maximale pour un pH compris entre 7,5 et 8. Pour d'autres micro-organismes, l'activité est maximale à pH 7. *In vivo* la présence de *Bacillus intermedius*, l'actuel *Prevotella intermedia*, doit être importante pour permettre l'émergence et la croissance de *P. gingivalis*. Dans ce contexte, Hamilton et coll. (1989) montrent que *Bacteroides intermedius* est capable d'élever le pH du milieu de culture en produisant de l'ammoniaque. Cette élévation du pH permet le développement de *Porphyromonas gingivalis*. Tandis qu'il existe de nombreuses informations sur l'écologie de la cavité buccale et spécifiquement sur la microbiologie de la poche parodontale, il y a peu d'informations sur le rôle et la fonction des pathogènes dans la maladie parodontale. Les bactéries élaborent un nombre important d'enzymes hydrolytiques et protéolytiques *in vivo* (que nous connaissons bien *in vitro*) dont on ignore la contribution réelle dans la dégradation des tissus-hôtes. En revanche, les substances élaborées par les bactéries provoquent une protéolyse de protéines tissulaires nécessaires à l'intégrité du parodonte.

Activité protéolytique dans l'environnement parodontal

Dans la maladie parodontale, l'existence d'une poche fournit une niche écologique comportant différents étages d'oxygénation responsables de la sélection de germes. Les bactéries de la plaque supra-gingivale sont majoritairement des bactéries saccharolytiques et leur métabolisme est lié à

la présence de nombreux sucres susceptibles de fermenter dans la cavité buccale. Les bactéries présentes dans la partie sous-gingivale sont des bactéries principalement asaccharolytiques qui utilisent, pour la plupart, les acides aminés et des peptides comme source d'énergie.

La capacité des bactéries parodontales à élaborer des enzymes susceptibles de dégrader les composants du parodonte leur confère un avantage écologique sélectif car elles trouvent dans leur microenvironnement le carbone et les nitrates nécessaires à leur croissance.

COLLAGÉNASES

On sait que *Porphyromonas gingivalis* possède une activité collagénolytique importante, mais comment cette bactérie se situe-t-elle par rapport au développement de la pathologie parodontale, quel est son rôle dans la pathogénie, sont autant de questions non élucidées. Il n'a jamais été démontré que les collagénases de *P. gingivalis* ont une activité directe dans la dégradation du tissu. Les collagénases d'origine procaryote et eucaryote se différencient par leur site de coupure du collagène. Les collagénases issues de *P. gingivalis* sont vraisemblablement peu impliquées dans la dégradation des collagènes de type I mais, en fragmentant le collagène en petits peptides, elles fournissent une source d'acides aminés utiles à leur croissance ainsi qu'à celle d'autres pathogènes du parodonte. Récemment, il a été montré que *Actinobacillus actinomycetemcomitans* produit également une collagénase.

Les deux autres types majeurs d'activité enzymatique sont les pseudo-trypsines et les glycyloprotéases.

ACTIVITÉ PSEUDO-TRYPSINE

Les enzymes responsables de cette activité appartiennent au groupe des thiol-protéases. Elles sont aussi actives contre certaines protéines natives telles que l'albumine sérique et la caséine.

ACTIVITÉ GLYCYLPROLYL PROTÉASE

Cette activité a été démontrée par plusieurs auteurs. Les enzymes appartiennent au groupe des sérines. Celles-ci faciliteraient le rôle des collagénases.

ACTIVITÉ CYSTÉINE-PROTÉASE

Il s'agit essentiellement de la gingivaïne et d'une cystéine protéinase arginine spécifique, dont les rôles concerneraient essentiellement l'hémostase.

AUTRES PROTÉASES

Pour mémoire, il existe quatre types de protéinases classées en fonction de leur métabolisme catalytique : sérine, métallo, aspartique (acide) ou thiol (cystéine). Les différentes souches de *Porphyromonas gingivalis* sont largement protéolytiques. Les différentes protéases doivent contribuer à la

virulence du germe en hydrolysant des protéines fournissant des acides aminés essentiels à la croissance des micro-organismes, à la neutralisation du système de défense de l'hôte; en activant les collagénases de l'hôte; en exposant les récepteurs cryptiques sur les cellules cibles; et, plus généralement, en médiant l'attachement aux érythrocytes et aux autres cellules. Les *Bacteroides* sont capables de produire des Ig protéases responsables d'une diminution à la fois de la phagocytose, de la lyse bactérienne provoquée par le complément et de la neutralisation des toxines. La dégradation des IgA doit jouer un rôle dans l'adhésion du germe aux cellules-hôtes. Par exemple, *Capnocytophaga* est également susceptible, dans certaines conditions, d'élaborer des IgA et des IgG protéases.

La dégradation de plusieurs de ces protéines doit être directement dépendante de la virulence des bactéries. Outre les protéases, ces bactéries produisent des hydrolases. Plusieurs laboratoires ont étudié les protéases et hydrolases, mais les travaux sont difficiles à analyser du fait de l'utilisation de souches différentes, de différents milieux et de différentes origines. Il semble cependant que la sécrétion des protéases varie selon la phase de croissance des bactéries étudiées.

Localisation des protéases

Les différentes fractions de *P. gingivalis* (extraits cellulaires, fluide de culture, enveloppe cellulaire et vésicules) montrent toutes une activité protéolytique. Cette activité est principalement associée à l'enveloppe cellulaire, mais serait aussi liée à la présence de vésicules élaborées par la bactérie et donc liée à la membrane. Ces vésicules de petite taille (300 à 800 nm) seraient susceptibles d'envahir le tissu et de le dégrader. Néanmoins, les quantités d'enzymes mises en jeu restent minimales (Fujimura et coll., 1992). De nombreuses protéinases ont été identifiées, mais il est très probable que les différentes bandes observées sur les gels résultent d'autodigestions. Grenier et Mac Bride (1989) ont récemment utilisé une technique d'immunomarquage pour localiser spécifiquement une glycypropyl protéinase sur les membranes de *Porphyromonas gingivalis*.

Rôle potentiel des protéases

RÔLE DANS L'ADHÉRENCE

Les composants moléculaires impliqués dans l'adhérence incluent les glucides, les protéines, les LPS et probablement les protéases. L'action des protéases a pour conséquences l'exposition d'un récepteur cryptique impliqué dans l'adhésion, ou la liaison directe au substrat via un site actif de l'enzyme.

Les protéases de *P. gingivalis* peuvent modifier les récepteurs tissulaires pour la bactérie et ainsi moduler l'adhérence bactérienne et la colonisation du tissu. Childs et Gibbons (1988) rapportent que le prétraitement de cultures

de cellules épithéliales et de complexes collagène-fibronectine avec de la trypsine augmente considérablement l'adhérence de *P. gingivalis* aux cellules. Des observations semblables sont notées avec *Treponema denticola* sur le fibroblaste. De plus, *P. gingivalis* fabrique des enzymes pseudo-trypsine; il est fortement probable que ceci se déroule également *in vivo*. Plusieurs groupes d'investigateurs ont aussi montré une implication directe de l'activité pseudo-trypsine liée à la membrane de *P. gingivalis*, dans l'adhérence aux cellules-hôtes, mais aussi aux autres bactéries de la cavité buccale. Sur la base d'expérimentation d'inhibition, Nishikata et coll. (1989) proposent que l'activité d'hémagglutination et de protéolyse de *P. gingivalis* soit due à la même molécule. Le même site de la molécule participe à la liaison aux érythrocytes et aux substrats.

RÔLE DANS LA NUTRITION BACTÉRIENNE

P. gingivalis, par exemple, a un métabolisme dépendant de petits peptides et d'acides aminés. La dégradation protéolytique de protéines-hôtes présente dans ce cas une grande importance dans la pathogénicité de *P. gingivalis*. L'hémine est un facteur clé pour la croissance de *P. gingivalis*. Chez l'hôte, ce composé est complexé avec des protéines, telles que l'hémopexine, l'haptoglobine et la transferrine. La capacité de *P. gingivalis* à dégrader ces composés a été démontrée. Shah et Gardia (1989) ont isolé une thiol-protéase qui a une activité hémolytique. La libération de l'hémoglobine des globules rouges et le fait que *P. gingivalis* puisse utiliser cette molécule sont des déterminants écologiques importants. D'autre part, les protéinases jouent un rôle biologique dans la croissance de *P. gingivalis*, par exemple, en clivant des petits peptides à partir des protéines présentes dans le milieu ou dans l'environnement parodontal.

DOMMAGES TISSULAIRES

Les protéases bactériennes peuvent-elles diffuser dans le tissu conjonctif et participer à la destruction matricielle? Le rôle principal de la membrane basale est de maintenir l'intégrité tissulaire, de fournir un support aux cellules épithéliales et de servir de filtre entre les tissus épithéliaux et conjonctifs. *P. gingivalis* peut adhérer à des membranes basales artificielles et les dégrader. De plus, les composants extraits de *P. gingivalis* dégradent le collagène IV et la fibronectine. Il est donc logique de spéculer sur l'intervention des protéases dans la capacité de *P. gingivalis* à envahir le tissu gingival. Cependant, aucune démonstration formelle n'a pu à ce jour mettre en évidence cette activité enzymatique d'origine bactérienne *in vivo*. De même *P. gingivalis* est susceptible de détacher les cellules épithéliales de lignées établies, par l'action des protéases libérées, sans toutefois que ce mécanisme soit formellement démontré. Il est actuellement hautement probable que *P. gingivalis* et d'autres pathogènes déclenchent et perturbent les réactions inflammatoires dans la gencive, éventuellement en augmentant les protéinases matricielles, et en particulier les collagénases.

Facteurs de virulence des pathogènes parodontaux

Les facteurs de virulence propres aux bactéries ont été souvent analysés en culture, donc dans des conditions *in vitro*. Il est difficile d'évaluer le rôle de ces facteurs *in vivo* et d'y relier la réponse inflammatoire observée en clinique parodontale. Très peu d'informations sont aujourd'hui disponibles sur les effets *in vivo* des pathogènes du parodonte. Par exemple, les vésicules extra-membranaires observées en culture existent-elles réellement *in vivo*? Sont-elles identiques dans les deux cas? Les différents phénotypes bactériens présents *in vivo* sont peu connus. Les différences d'une croissance *in vivo* portent sur la modification de la rigidité et d'épaisseur de la paroi bactérienne. De plus, les facteurs de virulence propres aux bactéries *in vitro* doivent être modulés par les facteurs dépendant de l'hôte. Des études supplémentaires prenant en compte les interrelations hôte-parasite, en particulier les réponses des cellules parodontales aux pathogènes parodontaux et les modifications des pathogènes quand ils sont mis au contact des cellules parodontales, doivent être entreprises.

Activités biologiques des peptidoglycannes

Bramanti et Holt (1984) ont montré que les peptidoglycannes isolés de pathogènes du parodonte agissent comme facteurs de virulence. Ils montrent en particulier leur capacité à activer des enzymes de macrophages murins. Chaque peptidoglycanne produit une réponse dose-dépendante de PGE₂ avec *A. viscosus* et *B. capillus*. Ces peptidoglycannes isolés activent le complément, en particulier la voie alterne.

Bien que ces types d'activités de dégradation soient multiples, les bactéries à elles seules ne contribuent que très faiblement à la dégradation de la matrice extracellulaire du tissu hôte. Des enzymes ou des déséquilibres enzymes-inhibiteurs propres à l'hôte sont impliqués.

L'hôte

Collagénases matricielles et différentes protéases

Les protéases impliquées dans le remodelage protéolytique normal de la matrice extracellulaire sont essentiellement les métalloprotéases et leurs inhibiteurs, le plasminogène, les protéases lysosomales. Leur activité peut s'amplifier et jouer un rôle dans l'étiopathogénie de maladies parodontales.

Métalloprotéases (MMP) et inhibiteurs de métalloprotéases (TIMP)

Les MMP constituent une famille de 11 (voire plus) endopeptidases. Elles sont exprimées physiologiquement à un certain taux de base et sur-

exprimées pendant les processus de remodelage, réparation tissulaire, inflammation, invasion tumorale et métastase (Cawston, 1995). L'expression des MMP est largement contrôlée par les facteurs de croissance et les cytokines. L'IL-1, le TNF, le TGF- α , l'EGF, le FGF et le PDGF induisent la transcription des gènes des MMP (Birkedal-Hansen, 1993). Le TGF- β et l'IL-4 répriment cette étape. Parallèlement, les TIMP régulent l'activité biologique de ces MMP.

Depuis 1995, on connaît deux nouvelles MMP : la MMP13 ou collagénase 3 et la MMP14 ou membrane MMP (MT-MMP) dont le substrat serait la glycoélastinase A (Birkedal-Hansen, 1993). En effet, les MMP, quelles qu'elles soient, sont synthétisées dans le milieu extracellulaire sous forme de proenzyme. La MT-MMP serait nécessaire à l'activation de la gélatinase A. Pour les autres MMP, aucun activateur spécifique n'a été mis en évidence à ce jour.

Le rôle des MMP est de dégrader les différents collagènes, protéoglycannes, élastine, fibronectine, laminine, etc. Sous l'effet de stimulus (non démontré pour les LPS, membranes, vésicules des pathogènes parodontaux), leur niveau de sécrétion serait augmenté sans augmentation concomitante des TIMP. Dans le cadre de maladies parodontales, cet effet serait dû à l'augmentation de cytokines du type IL-1, TGF- α (non démontré formellement). Ingman (1994) a mis en évidence une augmentation des MMP8, MMP3 et MMP1 en corrélation avec la gravité de la maladie parodontale, tandis que Sorsa et coll. (1992) identifient une protéase de pathogènes parodontaux susceptibles d'activer MMP8 et MMP2.

À côté du rôle des MMP dans la régulation et la dégradation des éléments de la matrice extracellulaire, il faut citer leur rôle dans la réponse immunitaire. Il a été montré que les cellules T seraient susceptibles de synthétiser la MMP2 lors du contact avec les cellules épithéliales (molécule d'adhésion impliquée, VCAM-1). Gearing et coll. (1994) montrent que des inhibiteurs de synthèse de MMP bloquent le TNF- α . Les MMP seraient capables d'activer le précurseur du TNF- α . Les TIMP pourraient donc jouer aussi un rôle en tant que facteur de croissance.

À partir des données de la littérature, il est possible d'imaginer un schéma de la maladie parodontale où les micro-organismes induisent la maladie et où, en réponse, l'hôte réagit. « Les signaux émis par les micro-organismes sous forme de LPS ou d'antigènes donnent lieu à un infiltrat de cellules mononucléées dans le tissu conjonctif sous-jacent. Les macrophages et les lymphocytes recrutés libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance, tels que l'IL-1 β , le TNF- α et peut-être le TGF- α , activant la transcription des gènes de MMP des fibroblastes et des kératinocytes. Ils induisent une résorption osseuse. Les fibroblastes, kératinocytes, macrophages et les cellules endothéliales répondent aux produits cataboliques provenant de la régulation de l'expression des MMP. Les MMP libérées par la cellule sont activées et clivent ou fractionnent les constituants de la

matrice extracellulaire tandis que les ostéoclastes activés par les mêmes facteurs détruisent l'os. Malheureusement, de nombreuses étapes dans ce schéma ne sont pas complètement élucidées » (Birkedal-Hansen et coll., 1992).

Protéases lysosomales

Ce sont essentiellement les protéases des polynucléaires neutrophiles. Rappelons que l'afflux de PMN est conditionné par la libération de substances chimiotactiques sous l'influence de bactéries. La présence de bactéries au sein du tissu parodontal entraîne l'activation des plaquettes du sang et des mastocytes tissulaires, et de quatre ensembles de protéines sériques (système de coagulation, des kinines, de fibrinolyse et du complément). Ces cellules et ces protéines entraînent la libération de médiateurs qui peuvent être responsables de l'initiation de la maladie parodontale. Lors de cette réaction, il existe une augmentation constatée de la perméabilité vasculaire qui permet l'extravasation des protéines du complément, de la lactoferrine, de la transferrine.

Les substances attractives responsables de l'afflux des PMN, puis des monocytes, hors du système vasculaire vers le site d'infection, sont essentiellement les protéines du complément (C3a et C5a). Les cellules migrent à travers les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales, après contact avec les récepteurs d'adhésion leucocytaire, et pénètrent le tissu conjonctif adjacent. Une fois sur le site, ces cellules phagocytaires ingèrent et détruisent les bactéries présentes. L'activité antibactérienne s'effectue selon deux mécanismes principaux : *bactéricidie oxydative* et non oxydative.

Pour le polynucléaire, la lyse bactérienne indépendante de l'oxygène dépend de substances comme la cathepsine G, la lactoferrine, le lysozyme, des protéases et de protéines cationiques qui augmentent la perméabilité de la bactérie. Les mécanismes de bactéricidie oxydative sont liés à la production de dérivés actifs de l'oxygène (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, singulet d'oxygène et myéloperoxydase).

Parallèlement, les PMN actifs libèrent dans les tissus de nombreux produits (collagénase, élastase...) ou des dérivés oxygénés qui entretiennent la réaction inflammatoire. De même, sous l'influence des produits bactériens, les macrophages produisent d'autres médiateurs de l'inflammation tels que l'IL-1, le TNF (IL-6), provoquant une importante destruction tissulaire qui favorise la dissémination bactérienne.

Parmi les enzymes libérées par les PMN activés, citons l'élastase leucocytaire, la MMP8 ou PMN collagénase, décrites abondamment dans la littérature. L'élastase est une sérine protéase qui est stockée dans les grains azurophiles du PMN. L'élastase dégrade l'élastine et de nombreux autres composants, en particulier les collagènes et les protéoglycannes. L'élastase, associée à la cathepsine G et à la MMP8, tient une place importante dans

le renouvellement des tissus sains ou infectés. Sa libération excessive ou son inhibition inadéquate entraînent des dommages tissulaires (ex : emphysème pulmonaire, détresse respiratoire de l'adulte, arthrite rhumatoïde).

Dans les parodontites juvéniles, le taux d'élastase présent dans les tissus a été corrélé à la gravité de la maladie. Les travaux récents de Cox et coll. (1994), Sorsa (1992), Gustafsson (1992) et Flemmig (1994) tentent de montrer que le dosage de l'élastase dans le liquide du sillon gingivo-dentaire peut être utilisé pour distinguer la parodontite de la gingivite, ou distinguer la phase aiguë de la phase chronique dans la parodontite. L'activité de l'élastase des PMN a été aussi associée *in situ* avec l'inflammation parodontale ainsi qu'avec la profondeur des poches parodontale (Eley et coll., 1994).

Compte tenu de l'importance de l'élastase associée aux inhibiteurs α 1-protéase et α 2-macroglobuline, il devient très pertinent de doser l'élastase et les inhibiteurs de dégradation, et de mesurer leur activité. Il existe plusieurs formes latentes d'inhibiteurs des sérines protéases (Potempa et coll., 1994) : ce sont les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PA), l'anti-thrombine III, l' α 1-anti-chymotrypsine et l'inhibiteur de l'élastase des neutrophiles. Il est donc possible de les utiliser avec des substrats spécifiques de synthèse, d'autant que les protéases leucocytaires et bactériennes peuvent être différenciées (Cox et coll., 1994).

PMN et *Porphyromonas gingivalis*

P. gingivalis et les vésicules libérées *in vitro* sont cytotoxiques pour le PMN (Smalley, 1994). *P. gingivalis* déprime les fonctions d'adhérence, de phagocytoses, de chimiotaxie. De ce fait, *P. gingivalis* altère la fonction générale des PMN, mais ces résultats ne concernent que des situations *in vitro* (Wilton et coll., 1993).

Nutrition et étiopathogénie des maladies parodontales

Les types les plus courants de maladies parodontales sont des lésions inflammatoires déclenchées par des pathogènes de la plaque dentaire. Exposé aux agents infectieux ou inflammatoires, l'hôte répond non seulement par une réponse immune spécifique ou non, mais aussi par une suite bien caractérisée d'ajustements métaboliques (Klasing, 1988). Les stimulus inflammatoires issus de la plaque dentaire favorisent la libération de radicaux libres par les phagocytes, et déclenchent des changements métaboliques modulés par les puissants médiateurs solubles que sont les cytokines.

Les déficits dans la synthèse et les effets cellulaires de ces importants médiateurs limitent la phase aiguë de la réponse à l'infection, même dans un contexte de malnutrition modérée. Lors des malnutritions, il y a souvent une réduction très marquée de nutriments-clés, en particulier d'antioxydants (ascorbate, GSH...).

Depuis plusieurs dizaines d'années, on affirme que gingivites et parodontopathies sont, chez les enfants et les jeunes adultes, plus prévalentes et plus graves dans les communautés économiquement défavorisées. Pourtant, les parodontites les plus destructrices affectent une proportion relativement faible de la population générale africaine. Mais la forte prévalence de gingivites dans ces populations reste un piètre indicateur de la fréquence des parodontopathies (Prayitno et coll., 1993). Cela se confirme par le fait que, contrairement aux adultes, la prévalence de parodontite juvénile et de gingivite ulcéro-nécrotique aiguë est plus forte chez les sujets défavorisés. Dans les pays industrialisés occidentaux, la prévalence de parodontites juvéniles est 40 fois supérieure chez les Noirs comparée à celle des Caucasiens. Toutefois, l'hygiène insuffisante n'explique pas à elle seule la haute fréquence et la gravité des parodontites dans le tiers-monde (Johnson et coll., 1988).

Les enfants (5-10 ans) nigériens du village de Osegere ont un OHI-s (*oral hygien index*) de 3,2, un PIS (*perio index score*) de 2,42. Ce PIS est 2,5 fois supérieur à celui de la même ethnie (6-7 ans) avec un OHI-s comparable (2,74), mais ils vivent en zone urbaine et sont mieux nourris. Ces observations suggèrent qu'une malnutrition prolongée pourrait modifier la réponse des tissus parodontaux et gingivaux aux irritants locaux.

Une réduction en réserves de nutriments est associée à l'installation progressive de dommages aux muqueuses, une immunité affaiblie, une résistance diminuée à la colonisation et à l'invasion par les germes pathogènes (Chandra, 1991).

Malnutrition et écologie microbienne

Les anticorps et les autres facteurs protecteurs réduisent l'adhésion bactérienne et favorisent le maintien d'une balance écologique appropriée. De nombreuses études ont montré que le volume et les propriétés antibactériennes et physicochimiques de la salive sont affectés par la malnutrition et par la consistance physique des aliments consommés (Johansson et coll., 1992). Les humains malnutris présentent une réduction significative du contenu salivaire en IgA et α -amylase notamment (Agarwal, 1984), avec atrophie des cellules acineuses et désorganisation de l'appareil de production des protéines (glandes parotides et sous-mandibulaires). L'activité des glycoprotéines agglutinant les bactéries diminue au cours des malnutritions,

avec intensification de la formation de la plaque. Les anaérobies pourraient être favorisés par la carence protéino-calorique. L'arginase, la protéine la plus représentée dans les glandes salivaires, chute en cas de malnutrition, ce qui favorise la disponibilité en arginine libre dans la salive (Agarwal et coll., 1984). Or, de nombreuses bactéries orales utilisent justement la voie de l'arginine pour leur croissance.

Il est vraisemblable que la surreprésentation des anaérobies lors de maladies parodontales reflète un accroissement des stéroïdes salivaires, particulièrement les glucocorticoïdes qui sont un support nutritionnel pour *Prevotella intermedia*. Lors des malnutritions, la part des glucocorticoïdes libres augmente dans le plasma. Une corrélation linéaire existe entre le taux de cortisol libre sérique et salivaire ($r \geq 0,90$). Le cortisol libre du plasma diffuse dans les glandes salivaires où il est converti en cortisone par la 11β -hydrostéroïde déshydrogénase. Le taux de diffusion est assez fort pour maintenir l'équilibre de concentration entre le cortisol libre (et cortisone) salivaire et la fraction cortisol libre sérique, indépendamment du débit salivaire. L'augmentation de l'activité « adrénocorticoïde » pourrait expliquer pourquoi une malnutrition (la diminution en ascorbate dans la glande surrénale favorise la synthèse de glucocorticoïdes) ou un stress psychosocial constituent un important facteur de risque gingivite ulcéro-nécrotique aiguë.

Malnutrition et phase de réponse aiguë

La phase de réponse aiguë est une réaction non spécifique, bénéfique, qui inclut la fièvre, un nombre augmenté de leucocytes, des modifications hormonales (augmentation de la sécrétion de corticotropine, glucocorticoïdes, catécholamines), et une altération du profil protéique hépatique :

- Augmentation ($\times 1000$) de CRP (*C-reactive protein*) : activation du complément, opsonisation, augmentation de l'agrégation plaquettaire;
- Augmentation ($\times 1000$) de SAA (*serum amyloid A*) : inhibe la flambée oxydative de l'inflammation;
- Augmentation ($\times 2-4$) de $\alpha 1$ -acid glycoprotein;
- Augmentation ($\times 2-4$) de $\alpha 1$ -AT (*$\alpha 1$ -proteinase inhibitor*) : 90 % du potentiel inhibiteur protéique total du plasma; l'élastase antigénique (élastase liée à $\alpha 1$ -AT) du fluide gingival est multipliée par 3 après trois semaines d'accumulation de plaque, alors que la concentration de $\alpha 1$ -AT est davantage augmentée. $\alpha 1$ -AT est particulièrement vulnérable à l'inactivation oxydative avec perte de la capacité inhibitrice d'élastase; cette perte peut être prévenue par un taux adéquat de vitamine C.
- Augmentation ($\times 2-4$) d'haptoglobine;
- Augmentation ($\times 2-4$) de fibrinogène;

- Augmentation (+ 50 %) de céruloplasmine (CP);
- Augmentation (+ 50 %) de composants du complément C3 et C4.

L' α 2-macroglobuline (α 2MG), avec son unique pont disulfure cyclique interne, interagit et capture virtuellement toutes les protéases, de l'hôte ou étrangères. Elle se comporte comme une *panprotease inhibitor*. Synthétisée par les monocytes, les fibroblastes, les macrophages et les hépatocytes, α 2-MG est une puissante protéine immunorégulatrice, puisqu'elle interagit, et parfois modifie les propriétés de nombreuses cytokines (IL-1 β , TGF- β 1 et TGF- β 2). α 2-MG diminue en cas de parodontites et très sensiblement (- 50 %) en cas de malnutrition, ce qui est aussi le cas de IL-1 et IL-6, stimulateurs des protéines de la réponse aiguë.

Nutrition et biologie des cytokines

Les facteurs nutritionnels agissent à deux niveaux : synthèse et libération des cytokines, action directe et indirecte des cytokines sur les tissus cibles.

Une alimentation pauvre en protéines ou/et en éléments traces (Zn, Cu, Mg) réduit la réponse protéique hépatique aux agents inflammatoires.

Malnutrition et fonction neutrophile

Une neutropénie secondaire peut être induite par malnutrition, infection et autres conditions, qui intensifie la gravité des infections bactériennes. Les désordres des neutrophiles comprennent la neutropénie cyclique, l'agranulocytose et la maladie de Chediak-Higashi.

Les leucocytes polynucléaires neutrophiles accumulent l'acide ascorbique sous une forme réduite selon un mécanisme actif (de 10 à 80 fois le taux plasmatique). La fonction de l'acide ascorbique au sein des LPN consiste à augmenter la chémotaxie, faciliter la destruction oxydative des micro-organismes, préserver l'intégrité neutrophile, et protéger le tissu hôte en agissant comme un neutralisant des produits bactériens. En cas de malnutrition, on note un déficit en anti-oxydants.

Autres aspects de malnutrition

D'autres formes de malnutrition entraînent des adaptations de la fonction endocrine. Toutes ces modifications induites par les malnutritions ont des répercussions sur le pronostic de l'inflammation parodontale.

L'ascorbate joue un rôle important dans la détoxification de l'histamine, elle-même augmentée dans le plasma lors de l'inflammation. Quand le taux

d'ascorbate chute ($< 0,7$ mg/100 ml), le taux sanguin d'histamine augmente, ce qui provoque une hyperhémie, augmente la perméabilité vasculaire et baisse la chémotaxie LPN.

Un certain nombre d'évidences suggère fortement que les sujets chroniquement mal nourris, comme les sujets VIH⁺ immunodéprimés, constituent un groupe à risque pour les maladies parodontales sévères. Les effets moléculaires et cellulaires des malnutritions démontrent clairement que tout déficit ou déséquilibre a la capacité d'influencer le gradient biologique et l'histoire naturelle des infections parodontales, particulièrement chez l'enfant et le jeune adulte. Le but essentiel d'une nutrition équilibrée dans un contexte de maladie parodontale est de fournir l'énergie adéquate et les nutriments essentiels nécessaires à la réparation, à la production des facteurs solubles (cytokines), à une fonction cellulaire optimum, et à la protection des tissus hôtes des effets destructeurs des radicaux oxygénés et des enzymes lysosomales. Mais tout cela n'aura qu'un effet limité si les stimulus inflammatoires issus de la plaque ne sont pas éliminés.

RÉFÉRENCES

- AGARWAL S. Biochemical changes in saliva of malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1984 **39** : 181-184
- AGARWAL S, SUZUKI JB, RICCELLI AE. Role of cytokines in the modulation of neutrophil chemotaxis in localized juvenile periodontitis. *J Periodont Res* 1994 **29** : 127-137
- BIRKEDAL-HANSEN H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 1993 **28** : 500-510
- BIRKEDAL-HANSEN H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1995 **7** : 728-735
- BIRKEDAL-HANSEN H, LIN H-Y, BIRKEDAL-HANSEN B, WINDSOR LJ, PIERSON MC. Degradation of collagen fibrils by live cells : role of expression and activation of procollagenase. *Matrix* 1992 **1** : 368-374
- BRAMANTI MR, HOLT SC. Isolation and characterization of the peptidoglycans from selected Gram-positive and Gram-negative periodontal pathogens. *Can J Microbiol* 1984 **31** : 154
- BRAMANTI M, HOLT SC. Effects of peptidoglycans from periodontal pathogens on selected biological activities of CD-1 murine peritoneal macrophages. *Can J Microbiol* 1985 **14** : 95
- CARLSSON J, HERRMANN BF, HÖFLING JF, SUNDQVIST GK. Degradation of the human proteinase inhibitors alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin by *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1984 **43** : 644-8
- CAWSTON TE. Proteinases and inhibitors. *Br Med Bull* 1995 **51** : 385-401
- CHANDRA. 1990 Mc Collum Award lecture. Nutrition and immunity : lessons from the past and the new insights into the future. *J Clin Nutr* 1991 **53** : 1087-1101

- CLARK WB, LÖE H. Mechanisms of initiation and progression of periodontal disease. *Periodontol* 2000 1993 **2** : 72-82
- COX SW, GAZI MI, CLARK DT, ELEY BM. Elastase-like activities in gingival tissue, crevicular fluid and *Capnocytophaga sputigena*. *J Dent Res* 1994 **73** : 799
- DZINK JL, TANNER ACR, HAFFAJEE AD., SOCRANSKY SS. Gram negative species associated with active periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1985 **12** : 648-659
- EBERSOLE J, CAPELLI D. Gingival crevicular fluid antibody to *Actinobacillus actinomycescomitans* in periodontal disease. *Oral Microbiol Immun* 1994 **9** : 335-344
- EBERSOLE JL, SINGER RE, STEFFENSEN B, FILLOON T, Kornman KS. Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodont Res* 1993 **28** : 543-546
- ELEY BM, COX SW. GCF bacterial proteases before and after periodontal treatment. *J Dent Res* 1994 **73** : 799-805
- EVANS R, KLAUSEN B, SOJAR HT, BEDI GS, SFINTESCU C, RAMAMURTHY N, GOLUB LM, GENCO RJ. Immunization with *Porphyromonas (bacteriodes) gingivalis* fimbriae protects against periodontal destruction. *Infect Immun* 1992 **60** : 2926-2935
- FLEMMIG TF, MIYASAKI KT. Neutrophil lysosomal nonoxidative microbicidal proteins in early-onset periodontitis. *Oral Microbiol Immun* 1994 **9** : 272-277
- FUJIIHASHI K, KONO Y, BEAGLEY KW, YAMAMOTO M, MCGHEE JR, MESTECKY J, KIYONO H. Cytokines and periodontal disease : immunopathological role of interleukins for B-cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993 **64** : 400-406
- FUJIMURA S, SHIBATA Y, NAKAMURA T. Comparative studies of three proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immun* 1992 **7** : 212-217
- GARITO ML, PRIHODA TJ, MCMANUS LM. Salivary PAF levels correlate with the severity of periodontal inflammation. *J Dent Res* 1995 **74** : 1048-1056
- GEARING AJH, BECKETT P, CHISTODOULOU M et al. Processing of tumour necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature* 1994 **370** : 555-557
- GEMMEL E, SEYMOUR G. Modulation of immune responses to periodontal bacteria. *Curr Opin Periodontol* 1994 : 28-38
- GEMMEL E, YAMAZAKI K, KJELSDEN M, SEYMOUR G. Immunology of periodontal diseases. *Mucos Immunol Update (summer)* 1995 : 4-15
- GENCO RJ, ZAMBON JJ, CHRISTERSSON LA. Use and interpretation of microbiological assays in periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol* 1986 **1** : 73-79
- GOODSON JM. Present status of studies on the microbial etiology of periodontal diseases. In RJ Genco, SE Mergenhagen (eds) : *Host-Parasite Interactions in Periodontal Diseases*. Washington DC, American Society for Microbiology, pp. 1-12
- GOODSON JM, TANNER ACR, HAFFAJEE AD, SORNBERGER GC, SOCRANSKY SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982 **9** : 472-481
- GRENIER D, MCBRIDE BC. Surface location of a *Bacteroides gingivalis* glycyIprolyl protease. *Infect Immun* 1989 **57** : 3265-3269
- GUSTAFSSON A, ASMAN B, BERGSTROM K, SÖDER PO. Granulocyte elastase in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 535-540

- HAMILTON IR, MCKEE AS, BOWDEN GH. Growth and metabolic properties of *Bacteroides intermedius* in anaerobic continuous culture. *Oral Microbiol Immunol* 1989 **4** : 89-97
- HAYASHI H, NAGATA A, HINODE D, SATO M, NAKAMURA R. Survey of a receptor protein in human erythrocytes for hemagglutinin of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* 1992 **7** : 204-211
- HENDERSON B, POOLE S, WILSON M. Bacterial modulins : a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. *Microbiol Rev* 1996 **60** : 316-341
- HOLDMAN LV, MOORE WEC, CATO EP, BURMEISTER JA, PALCANIS KG, RANNEY RR. Distribution of *Capnocytophaga* in periodontal microfloras. *J Periodont Res* 1985 **20** : 475-48
- INGMAN T, SORSA T, MICHAELIS J, KONFFIMEN Y. Immunohistochemical study of neutrophil-and fibroblast-type collagenases and stromelysin-1 in adult periodontitis. *Scand J Dent Res* 1994 **102** : 342-349
- IRWIN CR, SCHOR SL, FERGUSON MWJ. Effects of cytokines on gingival fibroblasts in vitro are modulated by the extracellular matrix. *J Periodont Res* 1994 **29** : 309-317
- JOHANSSON. Salivary flow and dental caries in Indian children suffering from chronic malnutrition. *Caries Res* 1992 **26** : 38-43
- JOHNSON NW et al. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988 **15** : 276-282
- KILIAN M. Degradation of immunoglobulins A2 and G by suspected principal periodontal pathogens. *Infect Immunol* 1981 **34** : 757
- KLASING. Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J Nutr* 1988 **118** : 1436-1446
- KJELDSEN M, HOLMSTRUP P, BENDZTEN K. Marginal periodontitis and cytokines : a review of the literature. *J Periodontol* 1993 **64** : 1013-1022
- KOLENBRANDER PE, LONDON J. Adhere today, here tomorrow : oral bacterial adherence. *J Bacteriol* 1993 **175** : 3247-3252
- KORNMAN KS, LÖE H. The role of local factors in the etiology of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1993 **2** : 83-97
- KUSUNOKI T, HAILMAN E, JUAN TSC, LICHENSTEIN HS, WRIGHT SD. Molecules from *Staphylococcus aureus* that bind CD14 and stimulate innate immune responses. *J Exp Med* 1995 **182** : 1673-1682
- LIEBANA J, CASTILLO A. Physiopathology of primary periodontitis associated with plaque. Microbial and host factors. A review. Part 2. *Austr Dent J* 1994 **39** : 310-315
- LÖE H, ANERUD A, BOYSEN H, SMITH M. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lanka labourer 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 431-440
- LUNDQVIST C, BARANOV V, TEGLUND S, HAMMARSTRÖM S, HAMMARSTRÖM ML. Cytokine profile and ultrastructure of intraepithelial $\gamma\delta$ T cells in chronically inflamed human gingiva suggest a cytotoxic effector function. *J Immunol* 1994 **153** : 2302-2312
- LUNDQVIST C, HAMMARSTRÖM ML. T-cell receptor $\gamma\delta$ -expressing intraepithelial lymphocytes are present in normal and chronically inflamed human gingiva. *Immunology* 1993 **79** : 38-45

- MANDELL RL, SOCRANSKY SS. A Selective medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and the incidence of the organism in juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1981 **52** : 593-598
- MATSUO T, EBISU S, NAKANISHI T, YONEMURA K, HARADA Y, OKADA H. Interleukin-1 α and interleukin-1 β in periapical exudates of infected root canals : correlations with the clinical findings of the involved teeth. *J Endodontics* 1994 **20** : 432-435
- MATSUSHITA K, FUJIMAKI W, KATO H, UCHIYAMA T, IGARASHI H, OHKUNI H, NAGAOKA S, KAWAGOE M, KOTANI S, TAKADA H. Immunopathological activities of extracellular products of *Streptococcus mitis*, particularly a superantigenic fraction. *Infect Immun* 1995 **63** : 785-793
- MATSUSHITA K, NAGAOKA S, ARAKAKI R, KAWABATA Y, IKI K, KAWAGOE M, TAKADA H. Immunobiological activities of a 55-kilodalton cell surface protein of *Prevotella intermedia* ATCC 25611. *Infect Immun* 1994 **62** : 2459-2469
- MOONEY, K, MACFARLANE J, McDONALD M. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patients with chronic periodontitis : correlation with clinical indices. *Oral Microbiol Immunol* 1993 **8** : 65-68
- MOORE WEC. Microbiology of periodontal disease. *J Periodont Res* 1987 **22** : 335-341
- NICHOLS FC, PELUSO JF, TEMPRO PJ, GARRISON SW, PAYNE JB. Prostaglandin E release from human monocytes treated with lipopolysaccharides isolated from *Bacteroides intermedius* and *Salmonella typhimurium* : potentiation by gamma interferon. *Infect Immun* 1991 **59** : 398-406
- NISHIKATA M, YOSHIMURA F. Characterization of *Porphyromonas (bacteroides) gingivalis* hemagglutinin as a protease. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 **178** : 336-342
- NISHIKATA M, YOSHIMURA F, NODASAKA Y. Possibility of *Bacteroides gingivalis* hemagglutinin possessing protease activity revealed by inhibition studies. *Microbiol Immun* 1989 **33** : 75-80
- OFFENBACHER S, COLLINS JG, HEASMAN PA. Diagnostic potential of host response mediators. *Adv Dent Res* 1993 **7** : 175-181
- OGAWA T. The potential protective immune responses to synthetic peptides containing conserved epitopes of *Porphyromonas gingivalis* fimbrial protein. *J Med Microbiol* 1994 **41** : 349-358
- PERSSON R, ENGEL D, WHITNEY C, DARVEAU R, WEINBERG A, BRUNSVOLD M, PAGE R. Immunization against *Porphyromonas gingivalis* inhibits progression of experimental periodontitis in non human primates. *Infect Immun* 1994 **62** : 1026-1031
- POTEMPA J, KORZUS E, TRAVIS J. The serpin superfamily of proteinase inhibitors : structure, function, and regulation. *J Biol Chem* 1994 **269** : 15957-15960
- PRAYITNO SW et al. Does gingivitis lead to periodontitis in young adults? *Lancet* 1993 **342** : 471-472
- PROGULSKE-FOX A, RAO V, HAN N, LEPINE G, WHITLOCK J, LANTZ MM. Molecular characterization of hemagglutinin genes of periodontopathic bacteria. *J Periodont Res* 1993 **28** : 473-474
- REINHARDT RA, MASADA MP, KALDAHL WB, DUBOIS LM, KORNMAN KS, CHOI JI, KALKWARF KL, ALLISON AC. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 225-231

- RUSSELL RRB. Bacteriology of periodontal disease. *Oral Maxillofac Surg Infect* 1992 **2** : 66-71
- SCHENKIN HA. The effect of periodontal proteolytic *Bacteroides* species on proteins of the human complement system. *J Periodont Res* 1988 **23** : 187-192
- SCHUMANN RR, RIETSCHEL ET, LOPPNOW H. The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin. *Med Microbiol Immunol* 1994 **183** : 279-297
- SEYMOUR GJ. Importance of the host response in the periodontium. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 421-426
- SHAH HN, GARDIA SE. Lysis of erythrocytes by the secreted cysteine proteinase of *Porphyromonas gingivalis* W83. *FEMS Microbiol Lett* 1989 **61** : 213-218
- SHANLEY TP, WARNER RL, WARD PA. The role of cytokines and adhesion molecules in the development of inflammatory injury. *Mol Med Today* 1995 **1** : 40-45
- SHELBURNE CE, SANDBERG GP, BINSFELD CA, WOLFF LF, CURRY RA. Monoclonal antibodies to lipopolysaccharide of four oral bacteria associated with periodontal disease. *J Periodont Res* 1993 **28** : 1-9
- SHENKER BJ, VITALE L, SLOTS J. Immunosuppressive effects of *Prevotella intermedia* on in vitro human lymphocyte activation. *Infect Immun* 1991 **59** : 4583-4589
- SIXOU M, LODTER JP. Étude de la flore sous-gingivale des implants ostéo-intégrés dans des situations d'échecs et de succès chez des patients édentés et partiellement édentés. *Journal de Parodontologie* 1992 **13** : 67-76
- SLOTS J, REYNOLDS HS, GENCO RJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease : a cross-sectional microbiological investigation. *Infect Immun* 1980 **29** : 1013-1020
- SLOTS J. Relationship between some subgingival bacteria and periodontal pocket depth and gain or loss of periodontal attachment after treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1985 **12** : 540-552
- SLOTS J. Rapid identification of important periodontal microorganisms by cultivation. *Oral Microbiol Immun* 1986a **1** : 48-55.
- SLOTS J. Bacterial specificity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986b **13** : 912-917
- SMALLEY JW. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res* 1994 **8** : 320-328
- SOCRANSKY SS, TANNER ACR, HAFFAJEE AD, HILLMAN JD, GOODSON JM. Present status of studies on the microbial etiology of periodontal diseases. In RJ Genco, SE Mergenhagen (eds) : *Host-Parasite Interactions in Periodontal Diseases*. Washington D.C.; American Society for Microbiology, pp. 1-12.
- SORSA T, INGMAN T, SUOMALAINEN K et al. Identification of proteases from periodontopathogenic bacteria as activators of latent human neutrophil and fibroblast-type interstitial collagenases. *Infect Immun* 1992 **60** : 4491-4495
- TAICHMAN NS. Leukotoxicity of an extract from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* for human gingival polymorphonuclear leukocytes. *Inflammation* 1981 **5** : 1-12
- TAKADA H, MIHARA J, MORISAKI I, HAMADA S. Induction of interleukin-1 and -6 in human gingival fibroblast cultures stimulated with *Bacteroides* lipopolysaccharides. *Infect Immun* 1991 **59** : 295-301

- TAKAHASHI K, TAKASHIBA S, NAGAI A, TAKIGAWA M, MYOUKAI F, KURIHARA H, MURAYAMA Y. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 1994 **65** : 147-153
- TAMURA M, TOKUDA M, NAGAOKA S, TAKADA H. Lipopolysaccharides of *Bacteroides intermedius* (*Prevotella intermedia* and *Bacteroides*). *Porphyromonas gingivalis* induce interleukin-8 gene expression in human gingival fibroblast cultures. *Infect Immun* 1992 **60** : 4932-4937
- ULEVITCH RJ, TOBIAS PS. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 1995 **13** : 437-457
- VAYSSIER C, MAYRAND D, GRENIER D. Detection of stress proteins in *Porphyromonas gingivalis* and other oral bacteria by western immunoblotting analysis. *FEMS Microbiol Lett* 1994 **121** : 303-307
- WILTON JMA, HURST TJ, SCOTT EE. Inhibition of polymorphonuclear leucocyte phagocytosis by *Porphyromonas gingivalis* culture products in patients with adult periodontitis. *Arch Oral Biol* 1993 **38** : 285-289
- WURFEL MM, HAILMAN E, WRIGHT SD. Soluble CD14 acts as a shuttle in the neutralization of lipopolysaccharide (LPS) by LPS-binding protein and reconstituted high density lipoprotein. *J Exp Med* 1995 **181** : 1743-1754
- YAMAMOTO T, YONEDA K, UETA E, OSAKI T. Serum cytokines, interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994 **78** : 727-735
- YAMAZAKI K, NAKAJIMA T, HARA K. Immunohistological analysis of T cell functional subsets in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Exp Immunol* 1995 **99** : 384-391

Diagnostic des maladies parodontales

Introduction

Diagnostic clinique : l'examen clinique

Le diagnostic s'appuie d'abord et surtout sur les signes cliniques. D'une façon générale, le saignement gingival est considéré comme un signe révélateur de l'inflammation gingivale, extrêmement précoce et bien plus précis que la rougeur des tissus. L'exploration des profondeurs des poches à l'aide d'une sonde parodontale nouvelle permet d'établir un index gingival, ou un indice de saignement du sulcus, ou encore un index de saignement de la papille. Histologiquement, on a pu établir une bonne corrélation entre l'inflammation du tissu gingival et le saignement provoqué par le sondage. Cet indice est corrélé à l'augmentation de sécrétion du fluide gingival, lui-même associé à l'inflammation tissulaire. Au terme d'un traitement, l'arrêt du saignement est considéré comme témoignage de la réduction de l'inflammation gingivale, et un signe de réparation tissulaire et de réduction de la profondeur des poches, accompagnée de gain de hauteur d'attachement gingival.

Des techniques plus sophistiquées consistent à utiliser des sondes électroniques, afin de mieux maîtriser l'application de la pression de la sonde sur les tissus, qui peuvent varier d'un site à un autre, ainsi que d'un opérateur à un autre. Il faut noter que des variations importantes peuvent survenir selon l'épaisseur de la sonde, la pression appliquée, la forme de contour de la dent, le degré de dégradation de la trame collagénique. L'introduction de sondes électroniques couplées à des enregistrements informatisés devrait améliorer la sensibilité de cette méthode d'évaluation de la maladie.

Le saignement gingival constitue un signe extrêmement sensible de la présence de la maladie, mais ne permet pas de conclure quant à son évolution. D'autres signes tels que la rougeur et l'œdème ont été incorporés dans les

indices du statut de la maladie. La suppuration d'une poche parodontale concerne des sites présentant des parodontites plus avancées. À cet égard il n'existe pas d'échelle de signification ni de signe ayant valeur prédictive dont la standardisation permettrait d'évaluer l'évolution ultérieure de la maladie.

Bilan radiographique

La radiographie permet d'évaluer les pertes de substance osseuses et leurs formes. Si les clichés donnent une évaluation correcte des pertes interproximales, ils conduisent à sous-estimer les pertes de substances vestibulaires (ou jugales) et linguales ou palatines. La radiographie conventionnelle est également inutile pour diagnostiquer les formes précoces de la maladie, en particulier les gingivites. Les défauts osseux ne sont détectés qu'au-delà d'un seuil de réduction des trabéculations ou de réduction de hauteur. On considère qu'à moins de 3 mm de perte osseuse, la destruction est indécélable sur un cliché. Les lésions de la furcation des dents ne sont détectées que quand la résorption s'est développée au-delà de la furcation. Le comblement des défauts angulaires et leur régénération doivent également être appréciés avec beaucoup de réserves, car ils peuvent ne pas être mis en évidence par cette méthode.

D'après une étude récente (Flack et coll., 1996), il ressort que l'outil diagnostique radiographique donne des réponses homogènes à 98 % entre plusieurs praticiens pour ce qui concerne les identifications d'atteintes de furcations. Le diagnostic de gingivite et de maladie parodontale ne concorde qu'à 70 %.

La radiographie conventionnelle n'est que de peu de valeur en présence de légers changements du niveau osseux. La radiographie digitalisée devrait pouvoir visualiser de faibles modifications. Il est connu que les changements osseux n'interviennent que bien après la perte d'attache du tissu conjonctif.

L'usage de méthodes nouvelles d'imagerie médicale devrait faciliter l'étude de l'état parodontal. La radiographie numérisée, associée à des densimètres, devrait permettre d'évaluer des changements subtils de densité. D'autres méthodes, encore à un stade de recherches, pourraient permettre de préciser les évolutions de la vascularisation et les modifications de l'os.

Analyses de laboratoire et marqueurs moléculaires

D'autres techniques d'évaluation de la maladie font appel au laboratoire de biologie. Il s'agit d'analyses du fluide gingival. Sa composition en immunoglobulines et autres protéines sériques, le nombre de polynucléaires,

constituent autant d'indices de la maladie parodontale. Le Periotron est un instrument électronique qui permet la mesure du volume de fluide gingival collecté dans le sillon pendant un temps déterminé. Les analyses biochimiques de collagénases, d'inhibiteurs de collagénases, de prostaglandines E₂, de β -glucuronidase peuvent contribuer aussi à identifier et quantifier l'état inflammatoire du parodonte.

Des micro-organismes prélevés dans plusieurs sites de la gencive et mis en culture permettent d'établir des différences entre les formes de maladies parodontales. La flore de la gingivite et des parodontites de l'adulte diffère des gingivites ulcéro-nécrotiques et de la parodontite juvénile. Du fait que les maladies parodontales sont des maladies infectieuses, ces cultures ont été considérées longtemps comme prometteuses dans l'établissement des spécificités de ces lésions et donc des orientations thérapeutiques. Si les formes de parodontites juvéniles localisées sont effectivement associées à la présence de *Actinobacillus (Haemophilus) actinomycetemcomitans*, *Capnocytophage* et *Eikenella corrodens*, la plupart des maladies parodontales n'ont pas de flores spécifiques. L'identification de bactéries en tant qu'agent causal, ou la mise en évidence d'associations de bactéries, reste donc un domaine de recherche important qui pourrait déboucher un jour sur des applications cliniques. L'intérêt des sondes d'ADN mises sur le marché est donc encore plus cognitif que diagnostique. Le dosage des titres d'anticorps par des méthodes ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* ou réaction enzymologique) entre également dans ce contexte.

Au-delà de ces approches, la discrimination entre groupes de patients à risque et patients peu susceptibles de présenter une évolution de la maladie parodontale pourrait passer selon Johnson et coll. (1988) par :

- Un interrogatoire ou un bilan incluant des informations telles que la race, le sexe, l'âge, l'appartenance à un groupe socio-économique, des précisions sur le statut immunologique, nutritionnel, les maladies intercurrentes de tous les autres systèmes et organes, le stress auquel le patient est soumis.
- Des examens de laboratoire incluant :
 - des analyses du sang : statut HLA, titre des anticorps aux pathogènes putatifs, marqueurs de maladies intercurrentes,
 - des analyses de la salive : titres d'anticorps, taux d'enzymes, comptage bactérien, composition cellulaire,
 - des analyses du fluide gingival créviculaire : cellules et leurs capacités fonctionnelles, titre en anticorps, toxines et enzymes, produits de dégradation tissulaire, cytokines, eicosanoïdes, pH,
 - des analyses de la plaque sous-gingivale : micro-organismes, toxines et enzymes,
 - des analyses du tissu : populations cellulaires inflammatoires et immunes, altérations du tissu épithélial et du tissu conjonctif.

Un bon nombre de ces éléments sera détaillé plus loin.

Approche génétique

La détermination génétique des groupes à risque de maladies parodontales reste encore du domaine de la futurologie. Cependant un certain nombre d'informations montre que des formes précoces de parodontites (EOP : *early-onset periodontal diseases*) suivent une loi d'héritage mendélien d'un gène à effet majeur. Ce type de parodontite constitue un excellent champ d'investigation pour l'épidémiologie génétique et la détermination de patients à risques. Le génotype ainsi transmis peut prédisposer des individus à une parodontite quand ils sont exposés à certaines bactéries. Le dilemme pour l'instant se situe entre la susceptibilité génétique de réponse à une bactérie spécifique et l'altération de la réponse immune à une bactérie présente normalement dans la flore. Même s'il est clair qu'aucune bactérie ne peut être considérée en soi comme spécifique de la lésion parodontale, il apparaît que la flore et la réponse de l'hôte ne sont pas des variables indépendantes. La susceptibilité de l'hôte associée au facteur de risque que constitue l'environnement des tissus parodontaux peut entraîner une altération locale ou généralisée.

Un certain nombre de facteurs génétiques peuvent moduler l'apparition de la maladie ou sa progression. Cela inclut les facteurs anatomiques, la réponse inflammatoire, les effets immunologiques, les dysfonctions endocriniennes, les maladies génétiques du métabolisme et des états pathologiques systémiques. Dans le droit fil de ce concept, un certain nombre de formes de destruction du parodonte ont été signalées au cours des maladies suivantes :

Maladies	Défaut biochimique ou tissulaire	Mode
Syndrome de Papillon-Lefèvre	kératine/épithélium	AR
Syndrome de Haim Munk	kératine/épithélium	AR
Syndrome d'Ehlers-Danlos		
Type IV	collagène	AD, AR
Type VII	collagène	AR
Type IX	collagène	AD
Neutropénie		
cyclique	neutrophiles	AD
chronique	neutrophiles	AD
Acatalasia	catalase	AD

AD : autosomique dominant; AR : autosomique récessif

De plus, on sait que des parodontopathies sont associées au diabète de type I, à des aberrations chromosomiques du type trisomie et à d'autres maladies génétiques.

Pour ce qui concerne l'EOP, la prévalence de la maladie parodontale est héritée selon un mode lié à l'X ou présente un caractère autosomique

récessif. Cependant les gènes de susceptibilité sont difficiles à identifier, ne serait-ce qu'à cause de l'hétérogénéité étiologique, des incertitudes du diagnostic, des phénocopies, et de l'absence de spécificité des paramètres génétiques. Des analyses par ségrégation peuvent déterminer le mode de transmission. De travaux portant sur des familles de race noire, on a pu déduire que le mode de transmission est autosomique dominant. Il est cependant possible que des formes récessives et liées à l'X puissent aussi exister.

D'une première série d'analyses, on a cru pouvoir avancer qu'un lien pourrait exister avec le site de liaison à la vitamine D (GC) sur le chromosome 4. Cela n'a pas été confirmé par d'autres études qui suggèrent une hétérogénéité génétique des formes juvéniles de parodontites. L'association entre certains antigènes HLA et les parodontites s'est révélée faible. Il en est de même avec les sites codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) situés sur le chromosome 6. Cependant certains allèles du MHC pourraient influencer la réponse de l'hôte à l'infection microbienne et, par là même, l'expression clinique de la maladie parodontale.

La recherche aujourd'hui s'oriente vers plusieurs directions et concepts :

- Il est probable que la prédisposition génétique ne suffise pas pour développer une parodontite précoce. L'infection microbienne est également nécessaire pour développer la maladie.
- Le génotype lui-même doit être caractérisé par des interactions entre gènes et par une hétérogénéité génétique.
- À ce jour, le modèle de parodontite juvénile semble retenir toute l'attention pour ce type d'investigation. En effet, un certain nombre d'anomalies incluent les dysfonctions des neutrophiles, la sécrétion des prostaglandines E2 en réponse aux lipopolysaccharides bactériens et la réponse des cellules T. La diminution d'activité chimotactique, de réponse phagocytaire, d'activité antibactérienne, de formation de leucotriène B et la formation de superoxyde par les neutrophiles constituent autant de facteurs pouvant induire une parodontite juvénile. Or ces facteurs sont régulés génétiquement, la localisation des gènes affectant le fonctionnement des neutrophiles. D'autres gènes peuvent contrôler les activités de cellules immunocompétentes telles que les monocytes et les macrophages.
- Des études d'épidémiologie génétique devraient permettre d'identifier les gènes intervenant comme facteur de risque pour ces parodontites juvéniles. Un certain nombre de gènes candidats a été identifié. Il est probable que d'autres viendront s'ajouter à ceux qui sont actuellement en cours d'étude (Hart, 1996).

Ces voies viendront sans doute un jour enrichir le diagnostic et renforcer les schémas thérapeutiques. Pour l'instant, ceux-ci ne sont que cognitifs.

Marqueurs biologiques de la maladie parodontale

Position du problème

Les maladies parodontales inflammatoires résultent de l'interaction des systèmes immunitaires et inflammatoires avec les bactéries de la plaque. Elles intéressent un ensemble de tissus mous (épithélium et conjonctif gingival, ligament alvéolo-dentaire) et de tissus minéralisés (os, cément).

Nous pouvons répertorier quatre points sensibles :

- Un environnement bactérien dense et constant, dans un milieu ouvert (sans pouvoir isoler un germe responsable).
- Une réponse de l'hôte inconstante en termes de temps et de lieu chez un même patient. D'où la notion de site actif : un site actif est caractérisé par la perte d'os alvéolaire, de tissu conjonctif et d'attache clinique. L'exploitation de ces signes cliniques pose de nombreux problèmes pratiques, tant au niveau du diagnostic et du pronostic que des thérapeutiques. Quant à la réponse de l'hôte, il s'agit d'une réponse inflammatoire assez classique mais, contrairement à la plupart des pathologies survenant dans d'autres sites, elle n'entraîne aucune altération immédiate de la fonction. C'est en général le handicap fonctionnel qui conduit le patient à consulter. Les effets de cette réponse sont vite irréversibles, dès que le parodonte profond est touché. Ce qui renforce la nécessité de diagnostic précoce ou prévisionnel.
- Les thérapeutiques adaptées à ces spécificités sont difficiles à mettre en œuvre car la cible microbienne est imprécise et peu accessible durablement, et les acteurs de la réponse de l'hôte sont indispensables dans cette lutte contre l'agresseur.
- La réparation et la régénération physiologiques qui représentent normalement la phase ultime de l'inflammation sont incapables dans ce cadre précis de restaurer *ad integrum* les tissus lésés.

Selon Page (1992), le diagnostic parodontal pose quatre problèmes : 1 - Le patient est-il atteint par une maladie parodontale? Il est alors assez facile de répondre au simple examen des tissus bucco-dentaires. 2 - De quel type de maladie parodontale souffre-t-il? Là aussi, il est assez simple de répondre. Classifier une lésion parodontale ne pose pas de problème majeur à partir d'un examen détaillé et d'une bonne connaissance de l'histoire de la maladie. 3 - La maladie est-elle active ou inactive pour un site donné? Il devient très difficile de répondre. 4 - Quel est le degré de susceptibilité du patient? Là aussi, il est très difficile de répondre.

Selon Socransky (1992), les maladies parodontales se développent grâce à la conjonction de quatre facteurs :

- La présence de bactéries pathogènes virulentes (*Actinobacillus actinomyces-comitans*, *Bacteroides forsythus*, *Eikenella corrodens*, *Fuseatum nucleatum*, *P. micros*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Seimonas*, *Eubacterium*, spirochètes).
- L'absence de bactéries bénéfiques (*Actinomycès*, *Capnocytophaga ochracea*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* II, *Veillonella parvula*).
- La déficience du système immunitaire (LPN déprimés, réponse immunitaire inadéquate, sida, diabète, tabac, drogue).
- Un environnement défavorable.

Le fait que la maladie parodontale évolue en alternant avec des épisodes chroniques ou des périodes de latence, et la très large échelle de gravité affectant des sites différents chez un même patient, montrent bien que les informations diagnostiques se doivent d'aller bien au-delà de ce qui permet habituellement de répertorier la maladie dans une classe ou une sous-classe (McCulloch, 1994).

Démarche diagnostique

Si la réponse des structures parodontales à une agression se distingue peu de celles des autres tissus conjonctifs, la nature, la fréquence, voire le degré des agressions sont très particuliers. Il en résulte des réactions tissulaires très localisées dans le temps et dans l'espace, accompagnées de signes cliniques discrets et différés. L'inflammation qui constitue la réponse à ces agressions, offre tous les critères cardinaux habituels, sauf un, le plus révélateur, l'altération de la fonction, ressentie extemporanément par le sujet.

Il est admis à ce jour que la maladie parodontale évolue selon un mode épisodique et irrégulier (Goodson et coll., 1982) et que les périodes actives ne concernent, à un moment donné, que quelques sites limités dans une même bouche (Haffajee et coll., 1983). Tout le débat porte sur notre incapacité à détecter les sites en phase active de détérioration et à dégager de l'ensemble d'une population le groupe de patients hautement susceptibles à la maladie. L'ensemble de nos connaissances sont fondées sur des observations longitudinales de perte d'attache ou d'altérations osseuses horizontales ou verticales (Page, 1992). Or, le sondage, même répété à intervalles réguliers, ainsi que le saignement au sondage ne peuvent donner que des indications *a posteriori*. Ils relatent l'histoire de la maladie, alors que le processus destructeur est déjà bien établi, et ne préjugent en rien de la nature ni du devenir de la lésion identifiée (Socransky, 1992; Page, 1992). On n'a jamais pu associer de manière univoque une espèce bactérienne à un type spécifique de parodontopathie. Par contre, certaines bactéries comme *A. actinomyces-comitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*,

Bacteroides forsythus et les spirochètes sont retrouvées dans des lésions dites actives (Slots et coll., 1986).

L'activité de la maladie a été corrélée à une proportion élevée de pathogènes probables, à un niveau élevé de médiateurs de l'inflammation, à une suppuration augmentée, à une perte d'os concomittante et à un nombre accru de poches. L'activité de la maladie précède, plutôt qu'elle ne suit, le saignement au sondage, qui est davantage une conséquence qu'un indice de prévision. Ainsi la maladie active n'est pas fortement associée à une augmentation de profondeur de poche parce que la perte d'attache intervient souvent sans approfondissement de la poche (Goodson, 1992).

La démarche diagnostique consiste en une procédure imparfaite résultant d'une probabilité plutôt que d'une certitude. Les relations mathématiques entre les résultats d'un test et la situation clinique réelle sont des modèles utiles (Lang, 1991).

Le diagnostic d'une maladie parodontale devrait idéalement inclure non seulement une description de l'état présent de la maladie, mais aussi une information indiquant si la maladie est actuellement en progression, ou si elle est sur le point de progresser (Palcanis, 1992). À ce jour aucun outil diagnostique ne permet d'atteindre cet objectif. Plusieurs travaux se sont attachés à l'étude de diverses substances du fluide gingival comme marqueurs de la progression de la maladie parodontale pour permettre au clinicien de déterminer s'il faut traiter une zone particulière, et quel type de thérapie utiliser. Le niveau de marqueur après traitement devrait fournir une indication du succès ou de l'échec d'une thérapeutique.

C'est pourquoi d'autres critères, objectifs, de nature biologique et complétant les précédents, ont été recherchés. Nous pouvons théoriquement attendre de ces marqueurs plusieurs types d'informations : contribuer à établir le diagnostic de la maladie; déterminer la susceptibilité à la maladie; identifier des composants normaux présents à une concentration anormale; identifier des constituants anormaux. Ces marqueurs devraient permettre d'établir un pronostic de déclenchement de pathologie sur un site initialement apparemment sain, et une prévision de réveil d'une zone atteinte, mais temporairement quiescente. En outre, ils devraient donner une indication sur le caractère actif extemporané d'un site suspect qui offrirait une indication thérapeutique utile et objective.

Deux voies ont été explorées à ce jour. La première repose sur des appréciations quantitatives et qualitatives liées à un vecteur biologique comme l'urine, la salive, le plasma ou le fluide gingival. À ce jour, la salive ne nous a apporté aucun renseignement. L'analyse d'urine ne serait utile que pour étayer un diagnostic différentiel de chute de dents liée à une hypophosphatasie du jeune enfant (présence de phospho-éthanolamine dans les urines (Baab et coll., 1986).

La seconde s'appuie sur une certaine forme de spécificité bactérienne associée aux lésions actives. La présence de *Porphyrromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomy-cetemcomitans*, *Campylobacter rectus* (ex *Wolinella recta*), *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga* et de Spirochètes (*Treponema denticola*) révèle des facteurs de virulence bien connus : molécules d'adhérence, capsule, lipopolysaccharides, vésicules de membrane, protéases (Dzink et coll., 1988).

Marqueurs de l'hôte

Le fluide gingival a pour origine l'inflammation des structures parodontales (Alfano, 1974; 1976). Brill et Krasse (1958) ont clairement montré que le débit de fluide gingival était corrélé à l'état inflammatoire. D'ou un indice de fluide fondé sur une évaluation volumétrique, qui refléterait l'état inflammatoire avec davantage d'objectivité que les indices classiques. Les appareils de type PERIOTRON 600 et 6000 (Harco Electronics, Winnipeg, Canada) ont été mis au point à cet effet.

Le fluide gingival contient une grande variété de composants qui reflètent l'état métabolique des tissus parodontaux. Ces facteurs pourraient être considérés comme marqueurs diagnostiques, voire pronostiques, de santé ou de maladie parodontale.

De nombreux travaux, très contradictoires, ont tenté d'établir une corrélation entre le volume de fluide gingival et l'état clinique du site de prélèvement, ou son état histologique (Cimasoni, 1983). Griffiths et coll. (1992) ont montré, sur 102 sujets jeunes, que le premier prélèvement opéré au temps 1 minute n'était corrélé à aucun indice clinique, alors que le cinquième prélèvement effectué au temps 9 minutes était corrélé au GI (*gingival index*). Cela reflète sans doute l'association entre l'inflammation cliniquement détectable et la susceptibilité du site à une irritation modérée.

Il est certain que la quantité recueillie dépend fortement de la technique employée (bandelette de papier, pointes de papier, tubes capillaires, triangles de nitrocellulose). L'insertion profonde et prolongée d'un matériau induit un flux soutenu, voire une augmentation de ce flux et des substances charriées. Par contre, un prélèvement répété à l'orifice du site sur 30 secondes ou 1 minute tend à réduire le volume de fluide et les quantités des composants par unité de temps. Dans une expérience de prélèvements répétitifs, l'activité aspartate amino-transférase du fluide gingival se retrouve essentiellement pendant les 5 premières secondes; l'activité est plus faible entre 20 et 30 secondes qu'entre 5 et 10 secondes. Cela est dû soit à une inactivation enzymatique sur la bandelette, soit

à la dilution du fluide gingival initial riche en enzymes par un fluide gingival plus pauvre. Il semble que la référence au temps de prélèvement soit meilleure que la référence au volume. La meilleure méthode est celle qui cause le moins d'interférence sur le temps le plus court.

Le fluide gingival contient des substances dérivées du fluide interstitiel (facteurs produits localement par les tissus traversés), du plasma et des bactéries de la plaque accumulées dans le sillon gingivo-dentaire (Cimasoni, 1983). La proportion de ces trois types de constituants dépend du caractère qualitatif et quantitatif de la plaque dentaire, du renouvellement du tissu conjonctif, de la perméabilité de l'épithélium et de la membrane basale, et du degré d'inflammation (Curtis et coll., 1989). Sa composition reflète donc assez bien l'activité biochimique au niveau des tissus sous-jacents.

Un marqueur biologique de maladie parodontale devra présenter des garanties indéniables d'origine tissulaire, sans risque d'ambiguïté avec une contamination de nature biochimique procaryote. D'autre part, il devra être corrélé avec l'activité réelle de la lésion et être relativement stable et aisément quantifiable. De nombreuses substances ont été étudiées dans cette perspective. Il est possible de les classer en cinq groupes (Douglass et Fox, 1991) :

- médiateurs de l'inflammation (médiateurs du catabolisme et de l'anabolisme lié à la réparation),
- enzymes qui s'expriment hors de la cellule et qui dégradent les structures tissulaires,
- produits du catabolisme tissulaire,
- enzymes issues de la lyse cellulaire,
- récepteurs des leucocytes polynucléaires neutrophiles.

Il est très important que les prélèvements de fluide gingival soient pratiqués selon un protocole rigoureux, afin de limiter les contaminations salivaires, sériques et bactériennes, mais aussi d'éviter les agressions gingivales génératrices d'un « débit » artificiellement accru. De même, il y aura lieu de soigner la référence quantitative du prélèvement, pour que les activités mesurées soient reproductibles et comparables entre elles. Pour répondre à ces exigences, il faudra appliquer strictement les procédures préparatoires (choix des sites, nettoyage, prélèvement « blanc » destiné à vider le sillon de son contenu initial). Il y aura lieu de respecter les temps d'insertion des bandelettes de papier filtre collectrices et d'évaluer la quantité recueillie à l'aide du PERIOTRON.

Nous allons donc passer en revue les différents marqueurs biologiques susceptibles de nous renseigner sur la phase de la maladie, et envisager les potentialités, les limites et les inconvénients de chacun d'entre eux, dans la perspective d'une éventuelle application clinique fiable et assez simple à mettre en œuvre.

Marqueurs de l'inflammation gingivale

Les facteurs de la phase aiguë de l'inflammation et de la destruction ont été étudiés dans le fluide gingival. Il s'agit en particulier de la protéine C-réactive (CRP), l' α -1-antitrypsine et l' α -2-macroglobuline (Sibraa, 1991) qui donnent des résultats, pour le moment délicats à interpréter. Le principe consiste à immobiliser les protéines antigéniques (inflammatoires) sur une membrane, et à les identifier par anti-sérum et immunoenzyme-coloration ou par marqueur radio-isotopique.

Interleukines

L'interleukine-1 β (IL-1 β) est une cytokine issue des macrophages ayant interagi avec un produit bactérien. Elle induit la résorption osseuse et la sécrétion de certaines protéases. IL-1 β augmente avec l'inflammation gingivale, précédant ses manifestations cliniques (Preiss et coll., 1994), mais son dosage est complexe et coûteux car il requiert des anticorps monoclonaux. IL-1 α , IL-1 β et IL-6 sont dosés par ELISA (Reinhardt et coll., 1993). Chez des patients réfractaires, les résultats sont corrélés avec la présence dans la plaque sous-gingivale de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* et *Eikenella corrodens*. Lorsque l'on compare les sites produisant le plus de cytokines/patient dans le fluide gingival, les sites des patients réfractaires produisent davantage d'IL-6. La présence de chacun des organismes pathogènes dans la plaque sous-gingivale est associée à des concentrations élevées de IL-1 dans le fluide gingival. Donc IL-6 pourrait servir à identifier des sites réfractaires.

TNF- α

TNF- α est produit par les lymphocytes activés et les monocytes. Il est retrouvé dans le fluide gingival de certains sites parodontaux. Or, TNF- α est un puissant immunorégulateur capable, entre autres fonctions biologiques, de stimuler les fibroblastes et la résorption osseuse.

Prostaglandine E2

L'augmentation de la prostaglandine E2 (PGE2) est révélatrice d'une perte d'attache gingivale (Offenbacher et coll., 1991). PGE2 serait libérée localement par les leucocytes polynucléaires neutrophiles et les macrophages, avec une demi-vie biologiquement courte car elle est métabolisée sur place. Son activité est limitée aux territoires directement adjacents. PGE2 augmente sur les sites à parodontite progressive avec l'évolution inflammatoire et peut induire la destruction osseuse. Son augmentation pourrait refléter une inflammation parodontale persistante (Nelson et coll., 1992).

Lactoferrine

La lactoferrine n'est pas intrinsèquement un médiateur de l'inflammation, c'est une glycoprotéine de liaison du fer. Cependant son action antibactérienne est particulière (par captage des ions Fe^{++}), avec un effet bactéricide, indépendant de son rôle déprivateur en fer, qui la rend difficilement classable. La lactoferrine facilite aussi la phagocytose des germes de la plaque en réduisant leur hydrophobicité et en prévenant leur adhérence. Elle est impliquée dans la réponse inflammatoire en augmentant l'adhésion et la chémotaxie de leucocytes polynucléaires neutrophiles. Elle module la production de IL-1, de PG, et évacue le fer qui pourrait catalyser la formation des radicaux libres hydroxyles.

La lactoferrine est libérée exclusivement à partir des granules secondaires azurophiles des polynucléaires neutrophiles (elle est quasi absente du sérum); sa concentration augmente significativement dans tous les cas de pathologie parodontale.

Aussi, la lactoferrine pourrait être un marqueur simple et efficace du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sillon gingivo-dentaire (Adonogianaki, 1993).

Phosphatase alcaline

En ce qui concerne le métabolisme osseux, plusieurs types de marqueurs ont été envisagés tant pour l'apposition, que pour la résorption. C'est ce domaine qui semble le plus important ; en effet, la perte osseuse alvéolaire est irréversible, et elle ne peut s'observer qu'*a posteriori*. Aucun indice clinique ne peut nous renseigner sur la résorption présente de l'os. Pour la formation d'os, la phosphatase alcaline serait un bon marqueur (de la maturation matricielle) si le test discriminait bien les phosphatases alcalines de l'os et de l'intestin.

Ostéocalcine

L'ostéocalcine est un marqueur de la biominéralisation synthétisé par les ostéoblastes (1 à 2 % des protéines de la matrice osseuse). Sa teneur sérique (6 à 7 ng/ml) est accrue lors de la croissance squelettique, la puberté, l'hyperparathyroïdisme primaire et secondaire, l'acromégalie, la maladie de Paget, l'hyperthyroïdisme, et diminuée dans l'hypothyroïdisme, l'hypoparathyroïdisme, la corticothérapie. On ne trouve pas d'ostéocalcine en quantités significatives lors de la gingivite, même si le volume de fluide gingival est important (donc le flux d'ostéocalcine du sérum vers le fluide gingival serait négligeable). L'ostéocalcine est 10 à 500 fois plus concentrée dans le fluide gingival que dans le sérum (d'où l'idée d'une origine locale). Elle est significativement plus abondante dans le fluide gingival de patients atteints de parodontite que dans celui de patients atteints de gingivite (Nakashima et

Cimasoni, 1994). Des taux élevés d'ostéocalcine dans le fluide gingival pourraient refléter l'intensité du métabolisme osseux parodontal. Mais, là encore, on ne dispose pas d'études longitudinales.

Enzymes dégradant les structures tissulaires

Les enzymes seront distinguées selon la nature de leur substrat. Les enzymes protéolytiques forment un groupe particulier, compte tenu de la très grande diversité des substrats protéiques concernés. Il est admis aujourd'hui que la spécificité d'une protéase repose en partie sur l'identité des quelques acides aminés présents sur le site de clivage du substrat.

Collagénase

L'activité collagénase a été détectée dans le fluide gingival, avec une intensité proportionnelle à la profondeur des poches et au degré d'inflammation gingivale (Overall et coll., 1991).

L'intérêt clinique de la mesure de l'activité collagénolytique repose sur plusieurs observations. Le collagène type I est particulièrement bien représenté au sein des tissus parodontaux sains, mais disparaît en partie lors des gingivites, ce qui suppose une dégradation enzymatique importante. Les collagénases dirigées contre le collagène type I sont hautement spécifiques et agissent de façon très différente selon leur origine tissulaire ou bactérienne. Il est donc théoriquement possible d'isoler l'activité d'origine strictement eucaryote, malgré la diversité des cellules à la source de cette enzyme (leucocytes polynucléaires neutrophiles, mastocytes, fibroblastes, etc.). Toutefois, le protocole à mettre en œuvre est lourd. De plus, les collagénases sont libérées sous une forme latente. Il faut donc les activer, mais souvent cette activation s'est déjà faite, en présence de facteurs tissulaires et/ou bactériens. Il reste toujours le risque d'une neutralisation de l'activité enzymatique par un inhibiteur tissulaire de type TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinase*).

Un test permettant d'évaluer l'activité collagénolytique dans le fluide gingival a été commercialisé aux Etats-Unis : le PERIOCHECK (mis au point par Advanced Clinical Technologies, ACTECH, Westwood, MA). Ce test ne sait pas discriminer les collagénases eucaryotes des procaryotes, et il n'a pas fait l'objet d'études longitudinales.

Élastase

L'élastase est une sérine-endopeptidase issue des granules azurophiles de leucocytes polynucléaires neutrophiles, active contre divers substrats protéiques - élastine, collagène, protéoglycannes et laminines des membranes basales.

Sa présence dans le fluide gingival est le reflet de l'activité leucocytaire, donc du processus inflammatoire en cours au sein des structures parodontales (Palcanis, 1992; Cimasoni, 1983; Cox et Eley, 1992). La mise au point de peptides synthétiques spécifiques produisant une réaction colorée avec ce type d'enzyme est bien avancée (Cox et Eley, 1992).

Plusieurs kits de dosage de l'activité élastasique du fluide gingival destinés au praticien sont à l'étude.

Certaines études récentes sont contradictoires. Si Armitage et coll. (1994) ainsi que Zafiroopoulos et coll. (1991) concluent en signalant que les sites à forte activité élastasique sont des sites à risque plus élevé pour une perte osseuse progressive, Smith et coll. (1995) ont montré, dans une population placée dans un système d'organisation de santé, que les hauts niveaux d'élastase n'étaient pas associés à la perte d'attache. Jin et coll. (1995) estiment que le suivi de l'activité élastasique pourrait servir de comarqueur de la stabilité parodontale avec pour autre paramètre l'absence de saignement au sondage. Le même groupe a montré sur une population à parodontite réfractaire que la stabilité des niveaux élevés d'élastase signait la parodontite réfractaire.

Gélatinase 92 kDa

Gangbar et coll. (1990) ont mis en évidence une collagénase et une gélatinase de 92 kDa dans le fluide gingival. Les cellules épithéliales dendritiques (de la famille des cellules de Langerhans) expriment de grandes quantités de gélatinase de 72 kDa (Birkedal-Hansen, 1993).

Pseudo-cathepsines et protéases neutres

Les cathepsines sont des protéinases intracellulaires d'origines variées qui, libérées dans le compartiment extracellulaire, dégradent les composants de la matrice extracellulaire (dont le collagène). La cathepsine B (thiol-protéinase), la cathepsine D (carboxyendopeptidase acide monocytaire), les cathepsines acides H et L lysosomales, la cathepsine G (sérine-protéinase leucocytaire) ont été repérées dans le fluide gingival. Leur activité est souvent corrélée à divers indices de maladie parodontale. La cathepsine D du fluide gingival semble être corrélée positivement et significativement avec l'approfondissement des poches et l'alvéolyse (Tzamouranis et coll., 1977). Les études longitudinales font défaut pour ce type de marqueur potentiel.

Récemment, une activité tryptase, sans doute d'origine mastocytaire, a été révélée à partir de fluide gingival de patients atteints de parodontopathie (Cox et Eley, 1989).

Autres enzymes

D'autres enzymes non protéolytiques ont été étudiées. Par exemple, celles qui dégradent les protéoglycannes de la substance fondamentale. Leur activité est corrélée avec l'inflammation (Tynelius-Bratthall et Attström, 1972).

Les enzymes qui parachèvent l'hydrolyse entamée par la hyaluronidase – la β -glucuronidase (LPN) et l'aryl-sulfatase (activité ostéoclasique) – sont issues des lysosomes de leucocytes polynucléaires neutrophiles (mais aussi d'autres granulocytes et de certaines bactéries). Elles requièrent un pH acide et se distinguent ainsi aisément des activités similaires d'origine bactérienne (fonctionnant à pH neutre). La β -glucuronidase est un bon marqueur de la libération des granules primaires des leucocytes polynucléaires neutrophiles, elle accompagne toute réponse exubérante de ces cellules. Elle signe donc la réponse inflammatoire aiguë (Lamster et coll., 1991). La β -glucuronidase augmente avec la présence de spirochètes, de *Prevotella intermedia*, et *Porphyromonas gingivalis* (Harper et coll., 1989) et serait corrélée à la présence de flore pathogène. Le kit de diagnostic offrirait une sensibilité de 89 % et une spécificité de 89 % pour l'identification des sites actifs.

Les résultats obtenus avec l'aryl-sulfatase semblent plus contradictoires (Lamster et coll., 1991).

Le dosage de ces activités fait appel à la spectrophotométrie, ce qui alourdit le protocole. Par contre la persistance de l'augmentation d'activité de ces deux enzymes est un facteur favorable à son emploi en clinique.

Le lysozyme agit sur les liaisons β -1,4-glycosidiques des peptidoglycannes des parois bactériennes. On le trouve au sein des granules azurophiles et spécifiques des leucocytes polynucléaires neutrophiles. La contamination par le lysozyme d'origine salivaire est difficile à éviter. D'autre part, quand il est lié, le lysozyme n'est pas dosable.

Produits du catabolisme tissulaire

L'hydrolyse des structures macromoléculaires conjonctives accompagnant l'inflammation gingivale libère des produits de dégradation assez caractéristiques (Embery et coll., 1991).

Peptides et acides aminés

La destruction du collagène génère des peptides et des acides aminés, dont certains comme l'hydroxyproline sont spécifiques, voire des peptides conservant certaines liaisons croisées. La collagénolyse associée à une parodontite expérimentale a pu être suivie à l'aide de ces produits de dégradation, mais la méthodologie est complexe.

Les procollagène-I-carboxyterminal propeptides (PICP) et procollagène-I-aminoterminal propeptides (PINP) circulants reflètent le taux de formation osseuse (phase de prolifération). Les taux de propeptides collagène (propeptide carboxyterminal collagène III et propeptide aminoterminal collagène I) dans le sérum et dans le fluide lésionnel (fluide gingival) reflètent la quantité de collagène synthétisée (Talonpoika et Hämäläinen, 1992; 1993). Ils sont maximaux à 5-10 jours post-opératoires. Le pic de fibronectine correspond au taux maximal de prolifération fibroblastique, et précède le pic de synthèse collagénique. Quand le taux de collagène remonte, la fibronectine diminue (Talonpoika, 1993).

Le propeptide aminoterminal du collagène de type III (PIIINP) est libéré sur les sites de réparation après un processus destructeur inflammatoire ou une chirurgie parodontale. Il est associé au dépôt de nouveau collagène type III au sein de la matrice lésionnelle, et sert d'indicateur de synthèse de collagène en clinique générale (fibrose, cirrhose, arthrite rhumatoïde...). On le retrouve dans le fluide gingival à des concentrations très élevées (75 à 2670 µg/l contre seulement 1,7 à 4,2 µg/l dans le sérum), respectivement 1 et 5 jours après chirurgie. Un kit de dosage radioimmunologique pour PIIINP est commercialisé par Farmos Diagnostica (Oulu, Finlande) pour le sérum (Talonpoika et Hämäläinen, 1992).

Un marqueur biologique de la résorption osseuse est l'hydroxyproline urinaire. Les liaisons croisées « pyridinium », pyridinoline (Pyr) et désoxypyridinoline (dPyr), éliminées sous forme libre (40 %) et liée (60 %), sont dosables dans l'urine.

Ces liaisons croisées pyridinoline (Pyr) et désoxypyridinoline (dPyr) résultent d'une modification post-traductionnelle lors de la maturation du collagène. Pyr est abondante dans l'os et le cartilage et désoxypyridinoline est bien représentée dans l'os et la dentine. Les liaisons croisées de type pyridinium ne sont pas métabolisées. Elles sont éliminées telles quelles dans l'urine ou dans le fluide gingival. On utilise le dosage urinaire de ces composés comme marqueur du syndrome d'Ehlers-Danlos type VI, mais aussi du myxoœdème, de la thyrotoxicose, de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'hyperparathyroïdisme primaire. On peut doser ces liaisons croisées de type pyridinium sur les télopeptides carboxyterminaux de collagène type I (ICTP).

Plusieurs études récentes ont suivi les ICTP dans le fluide gingival. Gianobile et coll. (1995) en particulier ont pu conduire une expérimentation animale longitudinale assez convaincante. Les ICTP pourraient donc représenter un marqueur fiable et objectif du processus destructeur osseux présent.

Glycosaminoglycannes

Plusieurs glycosaminoglycannes (GAG) issus du catabolisme des protéoglycannes conjonctifs apparaissent dans le fluide gingival (visualisés en électro-

phorèse sur acétate de cellulose). Ils semblent assez bien refléter le processus destructeur sous-jacent (Embery et coll., 1991). Plusieurs types de GAG ont été identifiés dans le fluide gingival : C4S, C6S, héparane-sulfate, dermatane-sulfate, acide hyaluronique. La plupart de ces GAG sont des constituants de l'os, du ciment, de la gencive, du ligament et des tissus conjonctifs en général et sont caractéristiques des parodontites aiguës ou chroniques, du mouvement orthodontique, des blessures d'extraction. Par contre, aucun GAG sulfaté n'est détectable dans le fluide gingival de sujets avec parodonte sain ou atteints seulement de gingivite. La mesure du C4S (95 % de l'os alvéolaire) pourrait particulièrement refléter ce catabolisme. À ce jour, l'identification des GAG par électrophorèse et coloration au bleu Alcian (62,5 ng) est encore trop complexe. Un protocole plus simple est proposé par Gianobile et coll. (1993). La sensibilité de la méthode est égale à 0,01 µg GAG/ml, ce qui permet de détecter les signes initiaux de la destruction du parodonte. Les GAG détectés dans le fluide gingival par cette méthode proviendraient surtout de l'os alvéolaire, mais aussi, sans doute, du desmodonte et des tissus mous.

Il est certain que d'autres molécules pourraient être étudiées, comme par exemple les produits de dégradation de l'élastine, de la fibronectine ou de la laminine. Curtis et coll. (1990) ont montré que les altérations métaboliques majeures accompagnant la destruction des tissus parodontaux s'observaient aisément sur un simple profil électrophorétique protéique du fluide gingival.

Enzymes cytoplasmiques issues de lyse cellulaire

Toute nécrose tissulaire s'accompagne d'une augmentation brutale de la concentration d'un certain nombre d'enzymes strictement endocellulaires. Ce phénomène s'observe lors de l'infarctus du myocarde ou lors d'hépatites aiguës, mais aussi à l'occasion de poussées inflammatoires. C'est ce qui a incité quelques auteurs à suivre l'évolution de certaines enzymes intracellulaires dans le fluide gingival agissant alors comme un émonctoire.

Lactico-déshydrogénase

La lactico-déshydrogénase (LDH isoenzyme 5) est présente au sein du fluide gingival. Son activité est corrélée avec le nombre de *Porphyromonas gingivalis* (Harper et coll., 1989). Une contamination bactérienne n'est pas exclue, ce qui rend ce marqueur de lyse cellulaire peu fiable. Pourtant, la mort des fibroblastes progéniteurs de la base des poches est étroitement associée aux lésions avancées (Nemeth et coll., 1993). C'est donc une voie à approfondir.

Aspartate aminotransférase

L'aspartate aminotransférase (AST) est une enzyme très répandue qui participe à la chaîne de transfert des groupes aminés issus des acides aminés.

Elle est normalement confinée dans le cytoplasme et constitue un indicateur de dommage tissulaire (nécrose tissulaire et mort cellulaire) couramment utilisé, par exemple, pour le diagnostic ou le suivi des nécroses myocardiques ou des hépatites aiguës. On la retrouve dans le sérum, le fluide cérébrospinal, le fluide articulaire. Il a été montré que l'activité AST du fluide gingival était corrélée avec l'intensité de la parodontite et de la gingivite expérimentale. Il semble aussi que l'expression de cette enzyme reflète bien les phases actives de la maladie parodontale, matérialisées par les cinétiques de perte d'attache (Persson et coll., 1992). Ce marqueur semble donc digne d'intérêt, malgré les interférences toujours possibles avec des pathologies nécrosantes intercurrentes. Malgré tout, un certain nombre de résultats inexplicables statistiquement peuvent refléter la minorité de sites en cours de destruction au moment du prélèvement (Imrey, 1991). Des études approfondies sont nécessaires afin de distinguer par l'augmentation de l'AST entre les parodontites actives et inactives, ainsi qu'entre différentes formes de gingivites en l'absence de parodontites. Un kit est en cours d'expérimentation. Il mesure l'activité AST sur des prélèvements de 30 secondes. Une étude clinique multicentrique est en cours. Les mesures sont faites 2 et 4 semaines après traitement. Un haut degré d'association existe entre les taux d'AST et les paramètres cliniques avant et après traitement.

Chambers et coll. (1991) ont suivi, pendant deux ans, l'AST dans le fluide gingival de 31 patients atteints de parodontite non traitée. Pendant l'étude, 2,6 % des 1 536 sites suivis ont perdu 2 mm ou plus d'attache. Tous les sites non évolutifs ont été placés respectivement dans les groupes suivants : sain, gingivite, parodontite modérée inactive ou parodontite grave inactive. La médiane des niveaux d'AST varie largement selon les groupes et les sujets. Bien que les résultats de cette étude suggèrent une forte association entre le niveau d'activité AST et celui des sites qui perdent de l'attache, des associations faibles existent dans le cas de sites avec gingivite et de sites inactifs de parodontite. Le problème du test AST est sa forte relation avec la présence d'inflammation gingivale prononcée (évaluée par saignement au sondage); or tous les sites qui saignent ne perdent pas d'attache. Une étude multicentrique récente (Persson et coll., 1995) confirme les résultats déjà évoqués mais ne répond pas à l'objection ainsi posée.

Récepteurs de leucocytes polynucléaires

L'étude par immunofluorescence de marqueurs cellulaires a aussi été proposée. Par exemple les leucocytes polynucléaires neutrophiles (LPN) ont des récepteurs pour les peptides chémoattractifs C5a et la N-formylméthionylleucylphénylalanine (Van Dyke, 1990). L'expression de certains récepteurs pourrait être perturbée et leur étude permettre une approche pronostique.

On sait que les polynucléaires neutrophiles, qui représentent environ 90 % de la population cellulaire du fluide gingival, manifestent une sensibilité chimotactique réduite. Ce phénomène pourrait être provoqué par les bactéries.

Une anomalie des molécules d'adhérence CD11b des LPN a une valeur diagnostique pour les formes généralisées de parodontite prépubertaire (Page, 1987). L'expression de CD11b des leucocytes est plus forte dans le fluide que dans le sang. Cette augmentation de CD11b pourrait être due à LPS, fMLP ou à des protéases bactériennes, voire à des cytokines (IL-1, TNF- α) (Sugita et coll., 1993).

CD16, le récepteur Fc IgG de basse affinité de type III (Fc γ RIII), est ancré à la surface du leucocyte et diminue chez le neutrophile activé. Le Fc γ RIII est moins exprimé par les leucocytes du fluide gingival que par ceux du sang. L'expression de ce récepteur Fc γ RIII sur les leucocytes du sillon gingivodentaire est réduite chez les patients (Sugita et coll., 1993). Cela pourrait être dû à une activité PI-phospholipase-C bactérienne ou à des composants libérés par les granules des leucocytes polynucléaires neutrophiles.

LFA-1 (*leukocyte function-associated antigen*) est une intégrine hétérodimérique exprimée par tous les leucocytes, exceptés les macrophages. Ce serait la plus versatile des intégrines. Sa chaîne β est retrouvée chez CD11b et CD11c. Une déficience en LFA-1 s'accompagne d'une forte susceptibilité aux infections bactériennes. L'expression de LFA-1 ne varie pas entre fluide gingival et sang.

CD54 (ou ICAM-1), une glycoprotéine largement distribuée sur les cellules endothéliales, fibroblastiques, épithéliales, synoviales, lymphocytaires, monocytaires, est un ligand pour CD11a. L'adhésion CD11a-CD54 est un signal costimulateur impliqué dans les réactions de contact de l'inflammation et de l'immunité (Takeuchi et coll., 1995).

Une anomalie de GP110 avec suppression de la chimotaxie *in vitro* (baisse du nombre de récepteurs de surface pour les molécules chémoattractantes) est indicatrice de parodontite juvénile (Van Dyke, 1987). Mais ces tests n'ont pas de valeur diagnostique puisque 20 à 25 % des patients atteints de parodontite juvénile ont une chimotaxie normale. De plus, des tests ne sont pas indispensables dans ce cas, puisque les manifestations cliniques se suffisent à elles-mêmes pour étayer ce diagnostic.

Conclusions

À diagnostic précis, thérapeutique ciblée

L'opportunité et l'efficacité d'un traitement de parodontite supposent un diagnostic précis. Si à ce jour, on sait repérer les dommages tissulaires consécutifs

à l'agression contre le parodonte, il est très difficile de déceler les phases d'activité de la maladie. Pour satisfaire aux exigences de cet aspect du diagnostic, on peut envisager de rechercher des « marqueurs biologiques » de cette activité.

Les marqueurs systémiques n'ont qu'un intérêt limité pour détecter les quelques maladies d'ordre général qui constituent un facteur de risque important, comme, par exemple, les déficits des leucocytes polynucléaires neutrophiles, certains syndromes d'Ehlers-Danlos, le diabète insulino-dépendant ou le syndrome d'immunodéficience acquise. Restent alors des marqueurs recueillis *in situ*, dans le sillon gingivo-dentaire. On peut théoriquement attendre de ces marqueurs une information à caractère pronostique ou diagnostique. À ce jour, seule la démarche de diagnostic d'une phase d'activité semble raisonnablement envisageable.

Le matériel biologique prélevé dans le sillon gingivo-dentaire a une double origine, procaryote (flore locale et/ou flore invasive) et eucaryote. Nous avons vu que l'identification simple, rapide et précise des germes présents n'est pas possible actuellement. Lorsque les caractéristiques biochimiques de chaque germe seront mieux connues, on sera peut-être en mesure de faire un diagnostic microbiologique de la maladie parodontale, à partir de produits bactériens particuliers, à condition bien sûr, qu'une relation micro-organismes/pathologie ait pu être établie clairement.

Parmi les constituants strictement tissulaires, et identifiables en tant que tels, il s'en trouve plusieurs qui offrent des garanties diagnostiques de phase active : métabolites de l'acide arachidonique, interleukine-1b, collagénase, élastase, protéases, β -glucuronidase, aspartate aminotransférase. La fiabilité et la facilité de mise en œuvre contribueront à la sélection de la meilleure méthode, celle qui permettra au praticien d'obtenir, immédiatement ou après quelques heures, sans faire appel à des appareils complexes et coûteux, un « indice de site actif », utile complément d'autres critères de nature clinique.

Les traitements s'appuyant sur des critères diagnostiques évolués seront plus efficaces et moins onéreux qu'un traitement fondé sur un diagnostic plus primitif comme ceux que l'on utilise aujourd'hui.

Selon Page (1992), le fluide gingival est plus prometteur que le sérum ou les cellules sanguines comme matériel de test d'activité de maladie parodontale. Sur plus de 40 constituants étudiés à ce jour, seuls ALP, β -G, AST, PG, Ig4, et les liaisons croisées de type pyridinium pourraient avoir une signification dans la progression de la maladie parodontale sur des sites spécifiques. Nous devons chercher le marqueur idéal. En fait, aucun marqueur ou test unique ne fournira de réponse à lui seul. Au mieux, de tels tests seront utiles comme compléments objectifs de nos procédures diagnostiques traditionnelles.

Les processus de réparation commencent à être un peu mieux connus et pourraient dans l'avenir être évalués (Wikesjö, 1992).

Le fluide gingival constitue un bon moyen de surveiller les tissus parodontaux de manière non invasive. Il est évident qu'un marqueur unique n'apportera jamais la réponse qu'un clinicien est en droit d'attendre. L'avenir est sans doute aux « trousseaux multitest ».

Évaluation de la validité d'un test

L'évaluation de la qualité d'un test diagnostique s'appuie sur la sensibilité et la spécificité. La sensibilité est la probabilité que la maladie soit présente quand le test répond positivement. La spécificité est la probabilité que la maladie soit absente quand le résultat est négatif.

Si la question est la progression de la parodontite, un test performant devrait être capable de détecter des sites en progression sans donner de résultats faussement négatifs (sensibilité optimale) et détecter des sites non évolutifs sans livrer de résultats faussement positifs (spécificité optimale). À ce jour, aucun test n'a à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Cependant, selon Lang (1990), les tests diagnostiques ne doivent pas avoir systématiquement une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour offrir un intérêt clinique. Par exemple, un test sensible qui identifie une forte proportion de sites ou de patients malades, peut se révéler utile quand les résultats du test sont négatifs. De plus, de tels tests peuvent se révéler utiles pour éviter de passer à côté d'une maladie.

De nombreuses études cliniques évaluent les nouveaux tests en s'appuyant sur les sites plutôt que sur les patients. Dans ce cas, de nombreux sites sont utilisés chez un même patient. Cela crée un problème d'analyse des données puisque les sites chez un même patient ne sont pas indépendants les uns des autres (les sites d'un même patient partagent le même système immunitaire). Hujoel et coll. (1990) font remarquer qu'estimer la sensibilité et la spécificité en faisant appel à un modèle binomial suppose que les unités de l'analyse sont des variables indépendantes. Or ce n'est pas le cas puisqu'il peut y avoir des effets « intra-patients ». Un modèle binomial corrélé serait préférable. Un tel modèle permettrait de prendre en compte les corrélations intra-patients, et de considérer l'effet des facteurs liés au patient sur la performance des tests diagnostiques.

Méthodes de diagnostic microbiologique en parodontologie

Les méthodes d'étude des micro-organismes de la flore orale sont schématiquement divisées en trois groupes : diagnostic bactériologique, diagnostic

immunologique et diagnostic moléculaire. Chacune de ces méthodes présente des avantages et des inconvénients qui permettent de définir avec précision leur champ d'application. L'étiologie bactérienne des maladies parodontales amène à mettre l'accent sur l'importance des examens microbiologiques dans le diagnostic et le traitement de ces pathologies. Cependant, la complexité de la flore buccale commensale rend difficile l'utilisation optimale de ces examens. Ces particularités de la flore buccale justifient l'intérêt actuellement porté par de nombreuses équipes de chercheurs et de cliniciens à son étude et sa compréhension.

Diagnostic bactériologique

Le diagnostic bactériologique est fondé sur le principe de l'isolement et de la culture des bactéries d'intérêt. Ces techniques sont les plus anciennes. Elles constituent donc la méthode de référence permettant d'évaluer toute autre stratégie.

Les principaux avantages des cultures sont :

- l'aspect non ciblé de ces techniques qui permettent donc d'identifier un grand nombre de micro-organismes,
- la possibilité de réaliser un antibiogramme après isolement des bactéries pathogènes d'intérêt.

Les principaux inconvénients de la culture sont :

- le coût élevé,
- la durée de l'examen (5 à 6 semaines),
- la faible sensibilité de la méthode,
- la variabilité des compétences du microbiologiste,
- l'impossibilité ou la difficulté de cultiver certaines espèces microbiologique (*Bacteroides forsythus*, *Treponema sp...*),
- l'aspect essentiel du milieu de transport qui doit permettre la survie des espèces anaérobies et capnophiles tout en limitant les phénomènes de compétition ou d'inhibition interbactériens.

Les études bactériologiques de la flore buccale, et plus spécifiquement de la flore parodontale (sous-gingivale), présentent de nombreuses difficultés liées à l'obligation de maintenir une anaérobiose la plus stricte possible tout au long de la chaîne d'analyse, c'est-à-dire du prélèvement au résultat de l'antibiogramme, un mois plus tard. La culture en anaérobiose est basée sur le principe de la recherche de tous les moyens permettant d'éliminer l'oxygène de l'atmosphère et des milieux de culture bactérienne. Le prélèvement est placé dans un milieu de transport anaérobie. Puis dans un délai maximal de 48 heures après le prélèvement d'un échantillon de plaque sous-gingivale, ce dernier doit parvenir dans un laboratoire adapté,

c'est-à-dire être placé dès réception dans une station d'anaérobiose. La densité de l'échantillon (10^5 à 10^9 bactéries) requiert de faire des séries de dilutions de 10 en 10,ensemencées sur des milieux de culture non sélectifs et sélectifs. Les milieux de culture non sélectifs sont enrichis avec de nombreux facteurs de croissance (sang de mouton, sérum de cheval, hémine, ménadione, vitamine K1...). Ils permettent la croissance d'un maximum d'espèces bactériennes nécessitant des conditions d'anaérobiose ou un taux de CO_2 de 5 à 10 %. La quantification du nombre total de bactéries viables dans l'échantillon est souvent réalisée sur ce type de milieu. Les milieux de culture sélectifs contiennent des antibactériens qui vont éliminer ou réduire de façon très importante les micro-organismes qui ne sont pas désirés, favorisant ainsi l'émergence des espèces d'intérêt. Les principales espèces bactériennes de la flore sous-gingivale pour lesquelles nous disposons d'un milieu sélectif sont : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga sp.*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Prevotella sp.*, *Haemophilus sp.*, *Actinomyces sp.*, *Streptococcus sp.*... La croissance sur milieu de culture solide permet le développement de colonies dont la morphologie est souvent caractéristique de l'espèce. L'identification bactérienne repose sur une série de critères morphologiques, biochimiques et enzymatiques : aspect des colonies, aspect des bactéries en microscopie photonique après coloration de Gram, mobilité, test à l'oxydase, test catalase, fermentation des sucres, réduction des nitrates...

La complexité des approches bactériologiques par culture dans l'étude d'une flore anaérobie a incité les bactériologistes s'intéressant à la flore buccale à faire appel à d'autres stratégies, immunologique et moléculaire.

Diagnostic immunologique

Le diagnostic immunologique repose sur la spécificité de la réaction antigène-anticorps. Il peut permettre la détection des antigènes bactériens (détection directe de la bactérie) ou d'immunoglobulines de type IgG ou IgM (détection de la réaction immunitaire humorale de l'hôte dirigée contre la bactérie d'intérêt).

Les principaux avantages du diagnostic immunologique sont :

- la rapidité (de l'ordre de quelques heures),
- le travail sur des échantillons non vivants (bactéries mortes),
- la simplicité et la facilité à standardiser (adaptable en kit pour réaliser des tests diagnostiques éventuellement au cabinet dentaire),
- le coût modéré,
- le sérotypage qui peut apporter en outre des éléments d'information épidémiologique.

Le diagnostic immunologique présente certains inconvénients :

- c'est une méthode ciblée de recherche des micro-organismes; on ne peut trouver que ce que l'on cherche,
- la sensibilité est médiocre (de l'ordre de 10^{-4}),
- la spécificité est très variable selon les réactifs utilisés : excès de spécificité des anticorps monoclonaux et manque de spécificité des réactifs polyclonaux,
- l'importance de disposer de contrôles positifs et négatifs afin d'interpréter correctement les résultats des essais,
- l'impossibilité de connaître la sensibilité aux antibiotiques sans isolement,
- la quantification n'est souvent qu'une semi-quantification (ELISA, agglutination sur latex...).

De nombreux laboratoires ont développé des productions d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre les principaux pathogènes du parodonte humain : *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, et d'autres.

Les principales techniques immunologiques qui peuvent être utilisées pour le diagnostic immunologique sont : le test d'agglutination au latex, la cytométrie en flux, le test ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), l'immunofluorescence directe ou indirecte. Le principe de l'agglutination au latex a été utilisé pour la mise au point de kit diagnostique destiné au cabinet dentaire pour identifier *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Cependant, ce type de test ne présente pas les critères de qualité requis pour le diagnostic. La sensibilité trop faible est à l'origine de nombreux faux négatifs. L'utilisation d'anticorps monoclonaux ne correspondant qu'aux principaux sérotypes connus est également à l'origine de faux négatifs.

Les systèmes de détection des pathogènes du parodonte par des techniques immunologiques sont d'excellents outils de laboratoire destinés à la recherche, mais ils supportent mal l'adaptation à une présentation en kit qui engendre, pour l'instant, une dégradation de la sensibilité et de la spécificité des résultats.

Diagnostic moléculaire

Les diagnostics par sonde génétique reposent sur les propriétés et la structure de la molécule d'ADN. La molécule d'ADN est composée de l'union de deux brins, enroulés en double hélice. Chaque brin est composé d'une longue chaîne de polydésoxyribonucléotides. Les deux chaînes d'ADN s'associent entre elles au niveau de leurs bases. Les bases sont au nombre de quatre et s'associent deux à deux : adénine-thymine et guanine-cytosine. Ces deux couples de bases sont dits complémentaires. Les chaînes de polydésoxyribonucléotides ont la propriété de s'apparier (s'hybrider)

avec leur réplique complémentaire. Si on dispose d'une copie fidèle et pure d'un gène ou d'un fragment de gène dont on veut repérer une séquence identique d'intérêt, cette copie pure peut être marquée avec un isotope radioactif (^{32}P , ^{35}S) ou non radioactif (biotine, avidine...), et porte aussi le nom de sonde. Deux notions sont essentielles dans le concept de sonde : la spécificité : une sonde ne peut s'hybrider avec une très forte affinité qu'avec le gène dont elle est la copie; la sensibilité : le marquage radioactif ou non radioactif facilite le repérage et la quantification de la sonde et de son hybridation.

L'utilisation des sondes génétiques dans le diagnostic des infections parodontales est basée sur l'existence, pour tout micro-organisme, de parties spécifiques de son génome qui le distingue des autres micro-organismes. Les sondes génétiques peuvent être réalisées à partir d'ADN, d'ARN ou d'oligonucléotides de synthèse.

Les principaux avantages du diagnostic moléculaire sont :

- la spécificité maximale lorsque la sonde est convenablement sélectionnée,
- la sensibilité, de l'ordre de 10^{-3} avec des sondes marquées par radioéléments et 10^{-4} avec un marquage non radioactif,
- l'utilisation de techniques d'amplification (PCR : *polymerase chain reaction*) qui permettent d'abaisser le seuil de sensibilité à la présence de quelques bactéries cibles dans l'échantillon,
- la rapidité, de l'ordre de 24 à 48 heures,
- le travail sur des échantillons non vivants (bactéries mortes),
- la simplicité et la facilité à standardiser,
- le coût modéré,
- l'apport d'éléments d'information épidémiologique.

Il existe des inconvénients au diagnostic moléculaire :

- la recherche ciblée des micro-organismes,
- l'impossibilité de connaître la sensibilité aux antibiotiques sans isolement,
- la quantification partielle.

Des sondes moléculaires ont été développées vis-à-vis de tous les principaux pathogènes parodontaux : *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*...

Types de sonde

Plusieurs types de sondes génétiques existent. Chacune présente des caractéristiques différentes et n'est pas utilisable pour le même usage. Les sondes à visée diagnostique doivent répondre à des impératifs de spécificité stricte limitant le plus possible les tests faussement positifs. Les principales catégories de sondes moléculaires sont les suivantes :

- *Les sondes génomiques globales.* Ce type de sonde utilise l'ensemble du génome bactérien marqué par radioéléments ou par des éléments non radioactifs. La sonde est donc une macromolécule présentant des zones très spécifiques du micro-organisme d'intérêt et des zones ubiquitaires, non spécifiques qui seront à l'origine de nombreuses réactions d'hybridations croisées.
- *Les sondes génomiques par clonage aléatoire.* La taille d'une sonde (nombre de paires de bases) est un critère important de qualité dans le choix d'une sonde à visée diagnostique. Trop courte, elle présentera une faible affinité pour sa cible. Cette faible affinité diminuera la sensibilité du test. Trop longue, la sonde présentera de nombreuses réactions croisées. Les sondes génomiques par clonage aléatoire ont une taille sélectionnée entre 2 et 6 kb (kilobases). Cette fenêtre de taille semble être idéale pour favoriser une bonne hybridation et suffisamment courte pour sélectionner une séquence spécifique du micro-organisme d'intérêt.
- *Les sondes ADNc.* Ces sondes sont obtenues à partir d'ARN messenger purifié ou enrichi. Elles correspondent uniquement à des séquences exoniques. Elles sont principalement utilisées pour des diagnostics sur cellules eucaryotes.
- *Les ribosondes.* Les ribosondes sont des séquences d'ARN simple brin. Elles sont obtenues par voie biologique en transcrivant *in vivo*, par une ARN polymérase un fragment de ADNc ou d'ADN génomique inséré dans un vecteur possédant un promoteur fort. Ces sondes présentent l'avantage de pouvoir être radiomarquées de façon uniforme et de présenter une forte activité spécifique. Elles permettent de mettre en évidence des séquences fortement conservées chez les bactéries.
- *Les oligosondes de synthèse.* Les oligosondes de synthèse sont de courtes séquences d'ADN monocaténaire, synthétisées *in vitro* par des automates. Elles dépassent rarement quelques dizaines de bases. Leur faible longueur est à l'origine d'une affinité faible nécessitant des conditions de lavage ou post-hybridation de faible stringence pour ne pas perdre le signal.

Ces différentes caractéristiques des sondes génétiques expliquent les divergences de résultats obtenus en diagnostic. Les sondes génomiques par clonage aléatoire semblent être très intéressantes pour le diagnostic. À l'inverse les sondes génomiques globales sont les moins adaptées. Les oligosondes peuvent être intéressantes si elles sont manipulées de façon adaptée.

Intérêt des examens de laboratoire en microbiologie

Diagnostic

Un nombre important de micro-organismes est impliqué dans l'étiologie des maladies parodontales. La sélection d'un traitement et le pronostic seront différents en fonction des bactéries pathogènes identifiées. La première étape consistera à déterminer les pathogènes spécifiques qui infectent

les sites parodontaux d'un patient. Les prélèvements pourront provenir d'un seul site ou d'une série de sites d'un même patient, ce qui permettra d'obtenir un meilleur reflet de la flore parodontale sous-gingivale.

Pronostic

La présence de certains pathogènes permet d'apprécier le potentiel évolutif de lésions parodontales (*Porphyromonas gingivalis*). L'association de certaines souches entre elles peut potentialiser leur virulence (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedius*) et accélérer le processus de destruction des tissus parodontaux (Slots, 1986). La titration de la flore sous-gingivale apporte également des informations supplémentaires qui aideront le clinicien à apprécier l'évolution d'une pathologie parodontale.

Contrôle d'un traitement

En toute rigueur, l'efficacité d'un traitement parodontal se traduit par la disparition de la symptomatologie clinique et la disparition des principaux pathogènes impliqués dans cette pathologie.

Si, à la suite d'un traitement initial (détartrage, surfaçage, curetage), des phénomènes inflammatoires persistent au niveau de certains sites et que des pathogènes parodontaux spécifiques sont retrouvés, le traitement devra être repris afin d'obtenir la disparition des signes cliniques et des pathogènes.

Indication d'une antibiothérapie

La nature des micro-organismes isolés peut aider le thérapeute à poser l'indication d'antibiothérapie. Par exemple, dans la situation d'une parodontite juvénile localisée, l'éradication de *A. actinomycetemcomitans* nécessitera l'association de traitements mécanique, chirurgical et d'une antibiothérapie par voie générale. L'absence d'utilisation d'une antibiothérapie dans cette situation se traduira, dans le meilleur des cas, par une réduction du nombre d'*A. actinomycetemcomitans*. À l'inverse, face à une parodontite de l'adulte et en présence d'une flore sous-gingivale à virulence modérée, une antibiothérapie ne sera pas nécessaire. Un traitement associant des phases de détartrage, surfaçage et curetage à des antiseptiques et une hygiène de qualité peut apporter d'excellents résultats.

Choix de l'antibiotique

L'antibiogramme est classiquement utilisé en bactériologie médicale afin de déterminer la sensibilité bactérienne à différentes molécules antibiotiques. Cette méthode permet également de contrôler immédiatement la présence d'un mutant ou d'une résistance inductible, de distinguer l'effet antagoniste ou synergique d'une association de deux antibiotiques. Les résultats

de cet examen appliqués aux bactéries anaérobies et capnophiles de la cavité buccale apportent des informations importantes au clinicien afin qu'il puisse choisir l'antibiotique ou l'association de molécules antibiotiques la plus appropriée.

Conclusion

Les progrès de la bactériologie anaérobie ont apporté aux cliniciens une meilleure compréhension des pathologies parodontales ainsi qu'une aide dans leur diagnostic, traitement et réévaluation. Cependant le faible nombre de laboratoires de microbiologie formés à l'isolement et à l'identification des bactéries anaérobies et capnophiles de la cavité buccale limite de façon importante l'utilisation de ce type d'examen biologique. Il est souhaitable qu'à court terme un plus grand nombre de laboratoires puisse proposer aux chirurgiens dentistes, de façon routinière, des examens de la flore sous-gingivale.

RÉFÉRENCES

- ADONOGIANAKI E, MOUGHAL NA, KINANE DF. Lactoferrin in the crevicular crevice as a marker of polymorphonuclear leucocytes in periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 26-31
- ALFANO MC. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol* 1974 **47** : 127-138
- ALFANO MC, BROWNSTEIN CN, CHASENS AI, KASLICK RS. Passively generated increase in gingival crevicular fluid glow from human gingiva. *J Dent Res* 1976 **55** : 1132-1136
- ARMITAGE GC, JEFFCOAT MK, CHADWICK DE, TAGGART EJ, NUMABE Y, LANDIS JR, WEAVER SL, SHARP TJ. Longitudinal evaluation of elastase as a marker for the progression of periodontitis. *J Periodontol* 1994 **65** : 120-128
- BAAB DA, PAGE RC, EBERSOLE, JL, WILLIAMS BL, SCOTT CR. Laboratory studies of a family manifesting premature exfoliation of deciduous teeth. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 677-683
- BIRKEDAL-HANSEN H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993 **64** : 474-484
- BRILL N, KRASSE B. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontol Scand* 1958 **16** : 233-245
- CHAMBERS DA, IMREY PB, COHEN RL, CRAWFORD JM, ALVES ME, MCSWIGGIN TA. A longitudinal study of aspartate aminotransferase in human gingival crevicular fluid. *J Periodont Res* 1991 **26** : 65-74
- CIMASONI G. *Crevicular fluid updated. Monographs in Oral Science (vol. 12)*. Basel, Karger, 1983
- COX SW, ELEY BM. Trypsin-like activity in crevicular fluid from gingivitis and periodontitis patients. *J Periodont Res* 1989 **24** : 41-44

- COX SW, ELEY BM. Cathepsin B/L, elastase, tryptase, trypsin- and dipeptidyl peptidase IV-like activities in gingival crevicular fluid. A comparison of levels before and after basic periodontal treatment of chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 333-339
- CURTIS MA, GILLETT IR, GRIFFITHS GS, MAIDEN MFJ, STERNE JAC, WILTON DT, WILTON JMA, JOHNSON NW. Detection of high risk groups and individuals for periodontal diseases : laboratory markers from analysis of gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1989 **16** : 1-11
- CURTIS MA, SLANEY JM, CARMAN RJ, HARPER FH, WILTON JMA, GRIFFITHS GS, JOHNSON NW. Serum IgG antibody response to antigens of presumed periodontal pathogens : a case-control study using ELISA and Western Blot analysis. *Micr Ecol Health Disease* 1990 **3** : 251-258
- DOUGLASS C, FOX CH. Determining the value of a periodontal diagnostic test. *J Periodontol* 1991 **62** : 721-730
- DZINK JL, SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988 **15** : 316-323
- EMBERY G, WADDINGTON RJ, LAST K.S. The connective tissue of the periodontium and their breakdown products in gingival crevicular fluid as markers of periodontal disease susceptibility and activity. In NW Johnson (ed) : *Risk markers for oral diseases (vol. 3). Periodontal diseases*. Cambridge, Cambridge University Press, 1991, pp. 338-364
- FLACK VF, ATCHISON KA, HEWLETT ER, WHITE SC. Relationships between clinician variability and radiographic guidelines. *J Dent Res* 1996 **75** : 775-782
- GANGBAR S, OVERALL CM, MCCULLOCH CAG, SODEK J. Identification of polymorphonuclear leukocyte collagenase and gelatinase activities in mouthrinse samples : correlation with periodontal disease activity in adult and juvenile periodontitis. *J Periodont Res* 1990 **25** : 257-267
- GIANNOBILE WV, RIVIERE GR, GORSKI JP, TIRA DE, COBB CM. Glycosaminoglycans and periodontal disease : analysis of GCF by safranin O. *J Periodontol* 1993 **64** : 186-190
- GIANNOBILE WV, LYNCH SE, DENMARK RG, PAQUETTE DW, FIORELLINI JP, WILLIAMS RC. Crevicular fluid osteocalcin and pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as markers of rapid bone turn-over in periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995 **22** : 903-910
- GOODSON JM, TANNER ACR, HAFFAJEE AD, SORNBERGER GC, SOCRANSKY SS. Patterns of progression and regression of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982 **9** : 472-481
- GOODSON JM. Diagnosis of periodontitis by physical measurement : interpretation from episodic disease hypothesis. *J Periodontol* 1992 **63** : 373-382
- GRIFFITHS GS, STERNE JAC, WILTON JMA, EATON KA, JOHNSON NW. Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 464-470
- HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS, GOODSON JM. Comparison of different data analyses for detecting changes in attachment level. *J Clin Periodontol* 1983 **10** : 298-310
- HARPER DS, LAMSTER IB, CELENTI R. Relationship of subgingival plaque flora to lysosomal and cytoplasmic enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1989 **16** : 164-169

- HART TC. Genetic risk factors for early-onset periodontitis. *J Periodontol* (Suppl) 1996 **67** : 355-366
- HUJOEL PP, MOULTON GH, LOESCHE WJ. Estimation of sensitivity and specificity of site-specific diagnosis tests. *J Periodont Res* 1990 **25** : 193-196
- IMREY PB, CRAWFORD JM, COHEN RL, ALVES ME, MCSWIGGIN TA, CHAMBERS DA. A cross-sectional analysis of aspartate amino-transferase in human gingival crevicular fluid. *J Periodont Res* 1991 **26** : 75-84
- JIN LJ, SÖDER PÖ, ASMAN B, BERGSTROÖM K. Granulocyte elastase in gingival crevicular fluid : improved monitoring of the site-specific response to treatment in patients with destructive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995 **22** : 240-246
- JOHNSON NW, GRIFFITHS GS, WILTON JMA, MAIDEN MFJ, CURTIS MA, GILLETT IR, WILSON DT, STERNE JAC. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases.-Evidence for the existence of high-risk groups and individuals and approaches to their detection. *J Clin Periodontol* 1988 **15** : 276-282
- LAMSTER IB, OSHRAIN RL, CELENTI R, LEVINE K, FINE JB. Correlation analysis for clinical and gingival crevicular fluid parameters at anatomically related gingival sites. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 272-277
- LANG NP, ADLER R, JOSS A, NYMAN S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol* 1990 **17** : 714-721
- LANG NP, BRÄGGER U. Periodontal diagnosis in the 1990s. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 370-379
- MCCULLOCH CAG. Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1994 **21** : 497-506
- NAKASHIMA K, ROEHRICH N, CIMASONI G. Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid : their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol* 1994 **21** : 327-333
- NELSON SL, HYND BA, PICKRUM HM. Automated enzyme immunoassay to measure prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res* 1992 **27** : 143-148
- NEMETH E, KULKARNI GW, MCCULLOCH CA. Disturbances of gingival fibroblast population homeostasis due to experimentally inflammation in the *cynomolgus* monkey : potential mechanism of disease progression. *J Periodont Res* 1993 **28** : 180-190
- OFFENBACHER, SOSKOLNE WA, COLLINS JG. Prostaglandins and other eicosanoids in gingival crevicular fluid as markers of periodontal disease susceptibility and activity. In NW Johnson (ed) : *Risk markers for oral diseases (vol. 3), Periodontal diseases*. Cambridge, Cambridge University Press, 1991, pp. 313-337
- OVERALL CM, SODEK J, MCCULLOCH CA, BIREK P. Evidence for polymorphonuclear leukocyte collagenase and 92 kDa gelatinase in gingival crevicular fluid. *Infect Immun* 1991 **59** : 4687-4692
- PAGE RC, BEATTY P, WALDROP TC. Molecular basis for the functional abnormality in neutrophils from patients with generalized prepubertal periodontitis. *J Periodont Res* 1987 **22** : 182-193
- PAGE RC. Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *J Periodontol* 1992 **63** : 356-366
- PALCANIS KG, LARJAVA IK, WELLS BR, SUGGS KA, LANDIS JR, CHADWIK DE, JEFFCOAT MK. Elastase as an indicator of periodontal disease progression. *J Periodontol* 1992 **63** : 237-242

- PERSSON GR, PAGE RC. Diagnostic characteristics of crevicular fluid aspartate aminotransferase (AST) levels associated with periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 43-48
- PERSSON GR. A multicenter clinical trial of PerioGard tm in distinguishing between diseased and healthy periodontal sites. *J Periodont Res* 1995 **22** : 794-803
- PREISS DS, MEYLE J. Interleukin-1b concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994 **65** : 423-428
- RANNEY RR. Classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000 1993 **2** : 13-26.
- REINHARDT RA, MASADA MP, KALDAHL WB, DUBOIS LM, KORNMANN KS, CHOI JI, KALKWARF KL, ALLISON AC. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 225-231
- SIBRAA PD, REINHARDT RA, DYER JK, DU BOIS LM. Acute-phase protein detection and quantification in gingival crevicular fluid by direct and indirect immunodot. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 101-106
- SLOTS J. Bacterial specificity in adult periodontitis. A summary of current work. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 912-917
- SMITH QT, HARRIMAN L, AU GS, STOLTENBERG JB, AEPPLI DM, FISHER G. Neutrophil elastase in crevicular fluid : comparison of a middle-aged general population with healthy and periodontitis groups. *J Clin Periodontol* 1995 **22** : 935-941
- SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease : current concepts. *J Periodontol* 1992 **63** : 322-331
- SUGITA N, SUZUKI T, YOSHIDA N, ADACHI M, HARA K. Differential expression of CR3, FcεRII and FcγRIII on polymorphonuclear leukocytes in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res* 1993 **28** : 363-372
- TAKEUCHI Y, SAKURAI K, IKE I, YOSHIE H, KAWASAKI K, HARA K. ICAM-1 expressing pocket epithelium, LFA-1-expressing T-cells in gingival tissue and gingival crevicular fluid as features characterizing inflammatory cell invasion and exudation in adult periodontitis. *J Periodont Res* 1995 **30** : 426-435
- TALONPOIKA JT, HÄMÄLÄINEN MM. Collagen III aminoterminal propeptide in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Scand Dent Res* 1992 **100** : 107-110
- TALONPOIKA JT, HÄMÄLÄINEN MM. Type I collagen carboxyterminal telopeptide in human gingival crevicular fluid in different clinical conditions and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1993 **21** : 320-326
- TYNELIUS-BRATTHAL G, ATTSTRÖM R. Acid phosphatase, hyaluronidase and protease in crevices of healthy and chronically inflamed gingiva in dogs. *J Dent Res* 1972 **51** : 279-283
- TZAMOURANIS A, MATTHYS J, ISHIKAWA I, CIMASONI G. Increase of extracellular cathepsin D activity in gingival washings during experimental gingivitis in man. *Arch Oral Biol* 1977 **22** : 375-378
- VAN DYKE TE, WILSON-BURROUGHS C, OFFENBACHER S, HENSON P. Association of an abnormality of neutrophil chemotaxis in human periodontal disease with a cell surface protein. *Infect Immun* 1987 **55** : 2262-2267
- VAN DYKE TE, WARBINGTON M, GARDNER M, OFFENBACHER S. Neutrophil surface protein markers as indicators of defective chemotaxis in LJP. *J Periodontol* 1990 **61** : 180-184
- WIKESJÖ UME, NILVEUS R, SELVIG K.A. Significance of early events on periodontal repair : a review. *J Periodontol* 1992 **63** : 158-165

- ZAFIROPOULOS GG, FLORES de JACOBY L, TODT G, KOLB G, HAVEMANN K, TATAKIS DN. Gingival crevicular fluid elastase-inhibitor complex : correlation with clinical indices and subgingival flora. *J Periodont Res* 1991 **26** : 24-32

6

Modèles animaux en parodontologie

Pour des raisons éthiques il n'est pas concevable de provoquer des parodontopathies expérimentales chez l'homme en dehors de la gingivite. Les techniques de culture cellulaire ne permettent pas d'appréhender un organisme vivant dans sa globalité. Malgré des avancées récentes, les méthodes par culture d'organes ne sont pas applicables au parodonte, la recherche dans ce domaine impose donc le recours à des modèles animaux (Madden et Caton, 1994; Selvig, 1994).

L'utilisation d'animaux de laboratoire se conçoit uniquement dans un cadre réglementaire et sanitaire strict où les différents partenaires (médecin vétérinaire, chirurgien, pharmacologue, biologiste, etc.) allient sécurité et respect vis-à-vis des animaux et vis-à-vis d'eux-mêmes.

En parodontologie, les investigations chez l'animal, lorsqu'elles apparaissent indispensables parce qu'utilisées en dernier recours, doivent tendre vers l'un ou l'autre des deux buts suivants :

- aboutir à une meilleure compréhension de l'étiopathogénie de la maladie parodontale,
- permettre une évaluation stricte de nouvelles techniques chirurgicales, de médicaments, de vaccins ou de matériaux dans un contexte de parodontolyse superficielle ou profonde. Dans ce cas les deux critères majeurs à étudier sont l'efficacité du traitement et son innocuité chez l'animal (apparition ou non d'effets inattendus ou indésirables).

Cette approche permet de définir un rapport bénéfices/risques qui, avec certaines réserves, pourra ensuite être extrapolé à l'homme.

De très nombreuses espèces animales ont retenu l'attention des chercheurs en parodontologie : primates non humains, chiens, rats, souris, hamsters, chats, furets, visons, porcs, moutons, chevaux (Brown et coll., 1973; Simpson et Avery, 1974; Heijl et coll., 1976; Loftin et coll., 1980; Kalkwarf et coll., 1982; Page et Schroeder, 1982; Klausen, 1991). La diversité des animaux impliqués

dans de telles études semble indiquer la difficulté de choix, mais les trois premières espèces citées sont de loin les mieux étudiées. C'est pourquoi ce chapitre exposera des notions récentes concernant la mise en œuvre de ces trois types de modèles animaux en recherche parodontologique.

Santé parodontale et santé générale de l'animal

En préalable à toute étude, il est indispensable de se préoccuper de la pérennité de la bonne santé générale et parodontale des animaux susceptibles d'être inclus dans une telle investigation. L'équilibre harmonieux du couple écologie bactérienne/défenses immunitaires conditionne la bonne santé parodontale chez l'homme comme chez l'animal. C'est une perturbation qualitative ou quantitative de la flore bactérienne qui provoque l'apparition de gingivites et de parodontolyses (Kalkwarf et coll., 1982 ; Page et Schroeder, 1982).

La santé parodontale de l'animal passe, comme celle de l'homme, par le contrôle de la plaque dentaire. Les séances de détartrage-polissage nécessitent toujours le recours à l'anesthésie générale. Ensuite un brossage tous les 3 jours semble suffisant pour maintenir une hygiène correcte. Cette procédure est suivie d'un nettoyage par tampon imbibé d'une solution (Chlorhexamed-Fluid, Blend-a-Med Recherche, Schwabach, Allemagne) puis par application d'un gel (Gingisan, Chassot AG, Berne, Suisse), tous deux à base de chlorhexidine. La solution est dosée à 0,1 % et le gel à 2 % de digluconate de chlorhexidine. Durant ces procédures de contrôle de plaque, seuls les primates et les chiens font preuve de coopération, ce qui doit permettre, du moins chez ces animaux, d'éviter l'anesthésie générale. Chez l'animal comme chez l'homme, l'arrêt du contrôle de plaque provoque une gingivite en 3 semaines (Listgarten et Ellegaard, 1973).

En second lieu, la santé parodontale de l'animal est conditionnée par son alimentation. Une nourriture molle et riche en sucres induit l'apparition de parodontopathies, aujourd'hui bien connues chez le chien et le chat (Watson, 1994). Le chien Briquet (*Beagle dog* des Anglo-Saxons), alimenté par des nutriments mous, perd 0,3 mm de support parodontal par an (Saxe et coll., 1967). Chez les rongeurs il faudra prendre garde à la présence de poils coincés entre les dents. Leur persistance induit l'apparition de lésions osseuses.

Le maintien de la santé parodontale passe par une surveillance de l'état général de l'animal. Les boxes et les cages seront nettoyés et, si nécessaire, désinfectés tous les jours. L'eau et la nourriture seront renouvelées toutes les 24 heures. A l'occasion de chaque visite pour intervention ou contrôle parodontal, l'animal sera pesé. Toute évolution substantielle du poids, en plus ou en moins, doit être compensée par une modification quantitative ou si nécessaire qualitative

(vitamines) de l'alimentation. Le comportement général (mobilité, réaction à la présence humaine, appétit) de l'animal sera observé et toute anomalie le fera écartier au moins temporairement du recrutement de l'étude.

Choix du modèle et méthodologie

Avant l'utilisation de tout modèle animal, il est obligatoire d'étudier la possibilité de tester l'hypothèse de travail par une autre approche (culture de cellules ou d'organes, simulation informatique, etc.). Lorsqu'aucune autre voie ne s'avère possible, la variable primaire et les variables secondaires d'évaluation devront faire l'objet d'une simulation statistique qui aidera à définir le nombre strictement nécessaire d'animaux pour aboutir à un résultat statistique clairement interprétable (significatif ou non significatif).

Choix du modèle

Les lésions parodontales étudiées et/ou provoquées chez l'animal doivent présenter les mêmes caractéristiques que chez l'homme. Cela suppose, entre autres, l'existence d'une plaque bactérienne semblable à la plaque humaine et, selon les degrés, des lésions gingivales, des poches profondes, des pertes osseuses horizontales et angulaires, des surfaces radiculaires privées de fibres de Sharpey, etc.

La taille de l'animal doit permettre de l'entretenir et de le manipuler sans contraintes disproportionnées par rapport au but recherché. Ainsi, un animal de petite taille (rat) conviendra pour une étude étiopathogénique ou une étude de toxicité générale d'un médicament, alors qu'un gros animal (chien, primate) sera nécessaire pour tester l'efficacité d'un dispositif médical (biomatériau).

De plus, l'étendue des lésions à étudier ou à traiter doit être telle qu'elles ne puissent cicatriser spontanément (notion de taille critique minimale).

Méthodologie

Le modèle animal est le seul qui permette de comparer un groupe ou un site parodontal contrôle avec un groupe ou un site test présentant, en début d'investigation, des lésions strictement identiques (symétrie des défauts).

Les études étiopathogéniques imposent de suivre l'évolution de l'état du parodonte d'un animal donné. La méthodologie mise en œuvre est proche de celle

utilisée chez l'homme dans le cadre d'études épidémiologiques. Les mêmes indices et paramètres de mesure s'appliquent (indice gingival, niveau d'attache, indice de plaque, profondeur de poche, etc.). Cette approche clinique sera complétée de façon utile par des investigations immunologiques, bactériologiques, biochimiques ou histologiques.

Les méthodes d'analyse biométrique utilisées chez l'homme dans le cadre d'études cliniques doivent évidemment être appliquées à l'animal. De plus, elles sont indispensables à l'exploitation quantitative des données histologiques que seul le modèle de parodonte animal permet d'obtenir de façon rigoureuse.

Une confrontation systématique des données cliniques aux résultats biologiques (immunologie, bactériologie) et histologiques est impossible chez l'homme pour des raisons éthiques. Dans ce cadre, le modèle animal révèle tout son intérêt.

En plus du modèle étiopathogénique précédemment rapporté, trois types d'approche expérimentale ont été décrits. D'après Caton et coll. (1994), ces modèles de lésions osseuses se répartissent en : modèle des lésions osseuses aiguës, modèle des lésions osseuses chroniques, modèle des lésions osseuses d'origine combinée (aiguës et chroniques).

- Le *modèle des lésions osseuses aiguës* est uniquement de type chirurgical. Après élévation des lambeaux muco-périostés, l'os, le ligament alvéo-dentaire et le ciment sont supprimés chirurgicalement de façon à créer une lésion du parodonte profond de forme et de volume parfaitement contrôlés et reproductibles d'un site ou d'un groupe à l'autre. Le groupe ou les sites contrôles sont suturés, la substance à l'étude est distribuée au groupe ou dans les sites tests. Les temps de suivis clinique, biologique et histologique dépendent de l'hypothèse à l'origine de l'étude.

L'inconvénient de ce modèle réside dans le fait qu'une cicatrisation spontanée existe toujours, ce qui complique l'interprétation lors de l'évaluation de médicaments ou de matériaux. Le temps réduit d'expérimentation et donc un coût d'entretien animalier faible constitue un avantage qui fait réserver ce modèle à l'étude de maniabilité de dispositifs chirurgicaux (instruments, matériaux) et des effets secondaires de substances sur la cicatrisation d'un parodonte sain.

- Le *modèle des lésions osseuses chroniques* est exclusivement irritatif. Il est réalisé par le placement d'éléments solides (bâtonnet, élastique, fil de soie) au contact du parodonte superficiel ou profond. Les lésions osseuses sont établies entre 12 à 20 semaines selon l'animal étudié. Dès que la parodontolyse est installée, il n'apparaît plus de cicatrisation spontanée. Ces défauts se rapprochent, par leur morphologie, de ceux qui sont habituellement rencontrés chez l'homme. Contrairement au modèle précédent, leur répartition est très hétérogène, ce qui ne manquera pas de compliquer l'analyse statistique.

La durée d'entretien des animaux est dans le cas présent très longue, ce qui augmente le coût global des investigations menées avec ce modèle.

• Le modèle des lésions osseuses d'origine combinée (aiguës et chroniques) est à la fois chirurgical et irritatif. Après préparation chirurgicale de défauts osseux et avant de suturer les lambeaux, un élément étranger (élastique, fil de soie) est mis en place autour des dents en dessous du point de contact. Une parodontolyse proche de celle de l'homme, mais caractérisée par des lésions très similaires d'un site ou d'un groupe à l'autre, est établie entre 6 et 8 semaines.

Ce modèle minimise les inconvénients de temps et de coût tout en assurant une bonne reproductibilité des lésions sans trop s'éloigner du tableau clinique rencontré chez l'homme.

Primates non humains

Les primates non humains constituent l'animal de choix pour suivre l'évolution de la maladie parodontale après insertion péri-dentaire de dispositifs (ligatures, élastiques) visant à provoquer l'accumulation de plaque. De plus, ces dispositifs permettent l'inoculation d'une souche bactérienne pathogène.

La denture, à l'exception de la présence systématique de diastèmes interdentaires antérieurs, et le parodonte des primates non humains sont comparables à ceux de l'homme. Comme lui, ils souffrent de parodontopathies à l'âge adulte (Schou et coll., 1993).

Il est possible de résumer, sur le plan clinique, microbiologique et immunologique, l'état parodontal de *Macaca fascicularis* (*cynomolgus monkey*) après mise en place de ligatures (Socransky et Haffajee, 1992; Schou et coll., 1993; Giannobile et coll., 1994).

Données cliniques

- gingivite généralisée, modérée à sévère, avec saignement généralisé au sondage, plaque supra- et sous-gingivale faible à modérée, tartre supra- et sous-gingival faible à modéré, pertes osseuses localisées ou généralisées, récessions faibles à modérées;
- résorption osseuse (ostéoclastes) inhibée par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens; le cycle de remodelage osseux s'étend sur 18 semaines.

Données microbiologiques

- plaque supragingivale : cocci Gram⁺ et bâtonnets;
- plaque sous-gingivale : flore anaérobie Gram⁻ (présence de : *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga*, *Actinobacillus actinomycetem-commitans*, *Campylobacter spurotum*; mais peu d'*Actinomyces*).

Données immunologiques

- infiltrat inflammatoire significatif composé de cellules plasmocytiques, lymphocytes, neutrophiles.

Dans le cas d'inoculation bactérienne, l'étude de Holt et coll. (1988) peut constituer un modèle méthodologique. Huit *Macaca fascicularis* (*cynomolgus monkey*) ont subi l'instillation de *Porphyromonas gingivalis* sur ligatures implantées depuis 20 semaines. Lors de ce genre d'investigation, le même animal ne doit jamais présenter dans sa cavité buccale le site test et le site contrôle pour éviter les risques de contamination croisée. Un travail sur deux animaux ne permet pas de conduire l'analyse statistique de façon satisfaisante. Dans le cas présent, le nombre de huit animaux paraît adapté.

Parallèlement à l'analyse bactériologique conduite pendant 12 semaines, les animaux ont été suivis sur le plan clinique (indices parodontaux), radiologique (analyse d'images de densité osseuse), immunologique (titrage des IgG et IgM). Il aurait été intéressant de corrélérer les résultats cliniques et radiologiques à des données provenant d'une investigation histologique qui n'a pas été réalisée, ce qui dans le cas présent a eu pour avantage d'épargner la vie des singes sans nuire trop à la qualité scientifique globale du travail.

À côté de *Macaca fascicularis*, le plus souvent cité, d'autres types de primates ont été étudiés : *Macaca mulatta* (*rhésus*) qui développe fréquemment à l'âge adulte des parodontolyses, *Saimiri sciureus* (*squirrel monkey* des Anglo-Saxons), *Callithrix jacchus* et *Saguinus oedipus* (singe marmoset des Anglo-Saxons) qui présentent très peu de lymphocytes dans leurs infiltrats inflammatoires, *Macaca nemestrina*, *Macaca fuscata* (singe de Taïwan et du Japon), *Papio anubis* et *Papio Ursinus* (babouins).

Les primates peuvent aussi être utilisés pour tester des vaccins, des médicaments, ou des matériaux. Leur coût d'entretien étant très élevé, il faut, lorsque cela est possible, utiliser des animaux précédemment impliqués dans d'autres études, à condition de pouvoir démontrer que celles-ci sont sans incidence directe sur l'investigation envisagée (effets des médicaments du métabolisme osseux ou conjonctif sur les tissus parodontaux par exemple) ou indirecte (stress affectant le psychisme animal).

Il est de loin préférable d'utiliser des animaux d'élevage aux animaux capturés pour ne pas prendre le risque de se rendre complice d'un trafic, et éviter d'importer des singes à l'état de santé précaire. De plus, l'écologie bactérienne d'un singe capturé est souvent différente de celle d'un singe de même espèce élevé en captivité (Beem et coll., 1991). Seule l'utilisation de singes d'élevage permet d'obtenir des groupes d'animaux possédant une flore microbienne similaire qui assure l'homogénéité des échantillons.

Chiens

Le chien (*Canis familiaris*), et particulièrement le chien Briquet, est très utilisé pour l'évaluation de techniques chirurgicales, de matériaux, de médicaments. La taille et la forme des dents, l'absence ou la disposition des points de contact, l'absence fréquente de sillon gingival constituent des différences par rapport à la denture et au parodonte de l'homme (Schroeder et Lindhe, 1975; 1980; Sorensen et coll., 1980).

En général la prévalence des maladies parodontales est d'environ 25 % chez le chien âgé de 1 à 4 ans. Elle atteint 75 % chez les animaux de plus de 5 ans, dont 50 % environ présentent des lésions osseuses profondes.

Il est possible de résumer l'état des altérations du parodonte naturelles du chien, sur le plan clinique, microbiologique et immunologique (Page et Schroeder, 1982; Hennet et Harvey, 1991; Socransky et Haffajee, 1992; Schou et coll., 1993; Giannobile et coll., 1994) :

Données cliniques

- gingivite généralisée modérée à sévère, généralisée, saignement au sondage, plaque supra- et sous-gingivale généralisée, tartre supra- et sous-gingival généralisé, pertes osseuses localisées ou généralisées, avec récessions sévères;
- résorption osseuse (ostéoclastes) inhibée par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens; le cycle de remodelage osseux est de 13 semaines.

Données microbiologiques

- plaque supra-gingivale : flore Gram⁺ (*A. viscosus*, *Streptococcus*);
- plaque sous-gingivale : flore anaérobie Gram⁻ (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga*).

Données immunologiques

- infiltrat inflammatoire significatif composé de plasmocytes, lymphocytes, neutrophiles.

Chez le chien, la dispersion statistique des données paramétriques, relevées lors de parodontopathies d'installation naturelle, ne permet pas de constituer des groupes d'étude homogènes (Haney et coll., 1995). Une telle variabilité biologique contredit la notion même de modèle.

Dans le cadre d'une évaluation de chirurgie parodontale reconstructrice, le modèle de choix est celui des lésions osseuses d'origine combinée (Wikesjö et coll., 1991; 1994). La technique dite des « fenestrations osseuses », qui consiste à préparer un site chirurgical à distance de la crête osseuse alvéolaire dans l'os cortical, n'est qu'un moyen complémentaire d'évaluation d'un matériau. Si cette substance a pour but d'être ensuite implantée en site parodontal chez l'homme, la méthode « par fenestrations » est insuffisante car elle ne permet pas d'évaluer l'efficacité réelle d'un matériau.

Le chien Briquet se reproduit bien en captivité, ce qui permet de procéder à des études sur des fratries. Il est d'un entretien facile, généralement coopérant. Son coût sans être négligeable reste abordable. En recherche parodontologique, de 5 à 22 animaux sont utilisés par étude.

Rats

Contrairement aux chiens qui sont recrutés pour des évaluations essentiellement thérapeutiques (techniques chirurgicales, matériaux, médicaments), les rats (*Rattus norvegicus*) sont très utilisés pour des études bactériologiques, immunologiques et pour le développement de vaccins. Ce rongeur est aussi employé pour étudier l'influence des forces orthodontiques sur le remodelage osseux parodontal (King et coll., 1991).

L'un des avantages majeurs de ce modèle est l'existence de populations possédant des caractéristiques génétiques ou immunologiques particulières. À côté des classiques rats Wistar et Sprague-Dawley, il existe des souches dites gnotobiotiques qui regroupent des animaux stériles sur le plan bactériologique (*germ-free* des Anglo-Saxons), et des souches mono- et plus rarement bi- ou tri-infectées.

S'il existe des souris réellement athymiques (*nude mice* des Anglo-Saxons), les rats dits athymiques sont en fait des animaux irradiés.

Les parodontopathies expérimentales sont provoquées par inoculation dite chirurgicale sous forme d'écouvillonnage, d'« impaction » (Guessous et coll., 1994) ou d'injection.

La pathogénicité parodontale de *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus sobrinus* a été largement démontrée chez cet animal (Klausen, 1991). Seuls les spirochètes ne parviennent pas à s'établir dans le parodonte du rat. Après infection, la destruction parodontale progresse rapidement (6 à 12 semaines) sans nécessiter la pose de ligatures péri-dentaires.

La physiologie du parodonte du rat ressemble à celle de l'homme. L'épithélium sulculaire du rat est partiellement kératinisé, mais cela n'empêche pas la colonisation du sillon gingival et la diffusion des produits du métabolisme bactérien vers le tissu conjonctif sous-jacent. La réponse immunitaire de cet animal est proche de celle que l'on connaît chez l'homme à l'exception de la présence permanente, sans étiologie connue, de leucocytes polynucléaires dans le sillon (Madden et Caton, 1994).

De très nombreux articles scientifiques rapportent l'infection expérimentale du rat par *P. gingivalis* (Evans et coll., 1992a), et son immunisation au moins temporaire contre cette bactérie (Evans et coll., 1992b; Malek et coll., 1994; Ogawa, 1994). À ce jour, aucun modèle animal n'a permis de conclure à la possibilité d'une vaccination de l'homme contre une quelconque forme de maladie parodontale.

Des investigations comparant l'évolution de la parodontolyse et de l'ostéoporose chez la ratte ou la chienne ovariectomisée semblent prometteuses et constituent une approche originale de la physiopathologie de ces deux maladies (Aufdemorte et coll., 1993).

Le rat est un modèle d'une grande souplesse d'utilisation car il est de manipulation et d'entretien faciles, pour des coûts faibles. Compte tenu de son espérance de vie (2 ans et demi en moyenne), il autorise uniquement des études de courte durée.

Le rat étant coprophage, la consommation de matières fécales ou d'aliments mono-infectés est souvent suffisante pour établir un modèle infectieux mais cela complique, par contamination non contrôlée, une expérimentation en cours. Il est donc nécessaire d'élever ces animaux dans des conditions d'hygiène absolue. Des procédures précises pour l'élevage et l'entretien des populations de rats *germ-free* ou mono-infectées ont été décrites (Chang et coll., 1988).

Conclusion et perspectives

La méthodologie appliquée aux investigations chez l'animal dans les prochaines années devra veiller à assurer une excellente homogénéisation des groupes d'étude (mêmes sexe, âge, fratrie) de façon à minimiser les effets de la variabilité biologique. De plus, il serait bon d'établir, comparativement à l'homme, une classification des lésions parodontales selon leur localisation, leur intensité et leur morphologie.

Dans une logique similaire, des études comparatives entre lésions provoquées et lésions naturelles sont à mettre en place, ce qui permettrait en outre de mieux analyser le potentiel de cicatrisation propre à chaque espèce.

Il s'agit d'élaborer, grâce à l'animal, de véritables modèles étiopathogéniques et thérapeutiques et non de mettre en place des études constituant un « pis-aller » aux investigations chez l'homme.

RÉFÉRENCES

- AUFDEMORTE TB, BOYAN BD, FOX WC, MILLER D. Diagnostic tools and biologic markers : animal models in the study of osteoporosis and oral bone loss. *J Bone Min Res* 1993 **S 8** : 529-534
- BEEM JE, HURLEY CG, MAGNUSSON I, MAC ARTHUR WP, CLARK WB. Subgingival microbiota in squirrel monkeys with naturally occurring periodontal diseases. *Infect Immun* 1991 **59** : 4034-4041
- BROWN LR, HANDLER S, ALLEN SS, SHEA C, WHEATCROFT MG, FROME WJ. Oral microbial profile of the marmoset. *J Dent Res* 1973 **52** : 815-822
- CATON J, MOTA L, GANDINI L, LASKARIS B. Non-human primate models for testing the efficacy and safety of periodontal regeneration procedures. *J Periodontol* 1994 **65** : 1143-1150
- CHANG KM, RAMAMURTHY NS, MAC NAMARA TF, GENCO R, GOLUB LM. Infection with a Gram-negative organism stimulates gingival collagenase production in non-diabetic and diabetic germ free rats. *J Periodont Res* 1988 **23** : 239-244
- EVANS RT, KLAUSEN B, RAMAMURTHY NS, GOLUB LM, SFINTESCU C, GENCO RJ. Periodontopathic potential of two strains of *Porphyromonas gingivalis* in gnotobiotic rats. *Arch Oral Biol* 1992a **37** : 813-819
- EVANS RT, KLAUSEN B, SOJAR HT, BEDI GS, SFINTESCU C, RAMAMURTHY NS, GOLUB LM, GENCO RJ. Immunization with *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis* fimbriae protects against periodontal destruction. *Infect Immun* 1992b **60** : 2926-2935
- GIANNOBILE WV, FINKELMAN RD, LYNCH SE. Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy : results following a single administration of PDGF/IGF-I. *J Periodontol* 1994 **65** : 1158-1168
- GUESSOUS F, HUYNH C, NGUYEN H, GODEAU G, GIROUD JP, MEYER J, HORNEBECK W, ROCHARVEILLER M. An animal model for the assessment of gingival lesions. *J Pharmacol Toxicol Meth* 1994 **32** : 161-167
- HANEY JM, ZIMMERMAN GJ, WIKESJÖ UME. Periodontal repair in dogs : evaluation of the natural disease model. *J Clin Periodontol* 1995 **22** : 208-213
- HEIJL L, RIFKIN BR, ZANDER HA. Conversion of chronic gingivitis to periodontitis in squirrel monkeys. *J Periodontol* 1976 **47** : 710-716
- HENNET PR, HARVEY CE. *Anaerobes* in periodontal disease in the dog : a review. *Periodontics* 1991 **8** : 18-21
- HOLT SC, EBERSOLE J, FELTON J, BRUNSVOLD M, KORNMAN KS. Implantation of *Bacteroides gingivalis* in non human primates initiates progression of periodontitis. *Science* 1988 **239** : 55-57
- KALKWARF KL, KREJCI RF, BERRY WC. Chronic mucogingival defects in miniature swine. *J Periodontol* 1982 **54** : 81-85
- KING GJ, KEELING SD, WRONSKI TJ. Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone* 1991 **12** : 401-409
- KLAUSEN B. Microbiological and immunological aspects of experimental periodontal disease in rats : a review article. *J Periodontol* 1991 **62** : 59-73
- LISTGARTEN MA, ELLEGAARD B. Experimental gingivitis in the monkey. Relationship of leucocyte counts in junctional epithelium, sulcus depth, and connective tissue inflammation scores. *J Periodont Res* 1973 **8** : 199-214

- LOFTIN KC, BROWN LR, LEVY BM. Comparison of the predominant cultivable microflora in the dental plaque of *Macaca mulatta* (Rhesus) and *Macaca fascicularis* (Cynomolgus). *J Dent Res* 1980 **59** : 1606-1612
- MADDEN TE, CATON JG. Animal models for periodontal disease. *Methods Enzymol* 1994 **235** : 106-119
- MALEK R, FISHER JG, CALECA A, STINSON M, VAN OSS CJ, LEE JY, CHO MI, GENCO RJ, EVANS RT, DYER DW. Inactivation of the *Porphyromonas gingivalis* fimA gene blocks periodontal damage in gnotobiotic rats. *J Bacteriol* 1994 **176** : 1052-1059
- OGAWA T. The potential protective immune responses to synthetic peptides containing conserved epitopes of *Porphyromonas gingivalis* fimbrial protein. *J Med Microbiol* 1994 **41** : 349-358
- PAGE RC, SCHROEDER HE. *Periodontitis in man and other animals. A comparative review*. Karger, Basel, 1982, 330 p.
- SAXE SR, GREENE JC, BOHANNAN HM, VERMILLION JR. Oral debris, calculus and periodontal disease in the beagle dog. *Periodontics* 1967 **5** : 217-225
- SCHOU S, HOLMSTRUP P, KORNMANN KS. Non-human primates used in studies of periodontal disease pathogenesis : a review. *J Periodontol* 1993 **64** : 497-508
- SCHROEDER HE, LINDHE J. Conversion of established gingivitis in the dog into destructive periodontitis. *Arch Oral Biol* 1975 **20** : 775-782
- SCHROEDER HE, LINDHE J. Conditions and pathologic features of rapidly destructive, experimental periodontitis in dogs. *J Periodontol* 1980 **51** : 6-19
- SELVIG KA. Discussion : animal models in reconstructive therapy. *J Periodontol* 1994 **65** : 1169-1172
- SIMPSON DM, AVERY BE. Histopathologic and ultrastructural features of inflamed gingiva in the baboon. *J Periodontol* 1974 **45** : 500-510
- SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. The bacterial etiology of periodontal disease : current concepts. *J Periodontol* 1992 **63** : 322-331
- SORENSEN WP, LÖE H, RAMFJORD SP. Periodontal disease in the beagle dog. A cross sectional clinical study. *J Periodont Res* 1980 **15** : 380-389
- WATSON A. Diet and periodontal disease in dogs and cats. *Austr Vet J* 1994 **71** : 313-318
- WIKESJÖ UME, SELVIG KA, ZIMMERMAN G, NILVEUS R. Periodontal repair in dogs : healing in experimentally created chronic periodontal defects. *J Periodontol* 1991 **62** : 258-263
- WIKESJÖ UME, KEAN CJC, ZIMMERMAN GJ. Periodontal repair in dogs : supraalveolar defect models for evaluation of safety and efficacy of periodontal reconstructive therapy. *J Periodontol* 1994 **65** : 1151-1157

II

Prévention

Thérapeutiques préventives

La formulation « thérapeutique préventive » n'associe-t-elle pas deux termes contradictoires? En effet le propre d'une thérapie est de traiter une maladie établie or, la prévention consiste à intervenir avant que la maladie ne s'exprime. Cependant, parce que la plupart des maladies parodontales ont une histoire naturelle qui s'étend dans le temps et parce que les processus pathologiques débutent fréquemment très tôt dans la vie, les mesures préventives sont souvent mises en place dans un contexte tissulaire déjà concerné par la maladie, mais en l'absence de signes cliniques clairs. La prévention s'entend alors comme une interception précoce de la progression de la maladie.

La plupart des maladies parodontales se manifestent par des signes et des symptômes qui se recoupent, qui empruntent des voies identiques, toutes menant à la perte d'attache épithélio-conjonctive et de support osseux. Les différences de susceptibilité de l'hôte et de nature des facteurs étiologiques détermineront le type de pathologie parodontale. C'est ce qu'on appelle le « paradigme d'hétérogénéité ».

La cavité buccale est similaire aux autres sections du tube digestif; elle possède une flore résidente qui se développe naturellement et dont la composition est caractéristique. À cause des conditions d'environnement local, la microflore des surfaces muqueuses diffère en composition de la flore de la plaque dentaire. Pour les mêmes raisons, la composition de la microflore de la plaque varie selon les sites anatomiques d'une dent. La microflore résidente d'un site est bénéfique à l'hôte en prévenant la colonisation par des micro-organismes exogènes souvent pathogènes. Les modèles les plus courants de formation de la plaque comportent une succession d'étapes, chacune impliquant la présence de certaines espèces bactériennes, mais chaque étape étant caractérisée par des interactions moléculaires spécifiques.

La succession microbienne qui est commune à la formation de tous les biofilms, peut se résumer ainsi : des espèces « pionnières » colonisent la surface

des dents en se liant à des composants de la pellicule salivaire. On trouve surtout des *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*. La plaque se développe par croissance de ces bactéries pionnières pour former des microcolonies, et par apports successifs de nouvelles bactéries similaires ou différentes. Cela peut se faire par liaison interbactérienne directe (coagrégation) via des interactions spécifiques ligand-récepteur, ou par l'intermédiaire de macromolécules salivaires. Cette construction est facilitée par les bactéries qui produisent des polymères extracellulaires, lesquels renforcent la cohésion de l'ensemble : sont connues désormais les interactions entre les glycanes et les protéines de liaison aux glycanes. La plaque mature dépend du maintien d'un équilibre entre les différentes espèces, avec leurs interactions métaboliques et leurs différentes chaînes alimentaires. Le maintien de l'homéostasie microbienne dans une population augmente avec sa diversité. Or cette diversité augmente avec le développement des chaînes alimentaires entre les espèces et l'apparition de stratégies métaboliques complémentaires pour le catabolisme des nutriments endogènes. L'antagonisme est aussi un mécanisme déterminant dans cette homéostasie. Les bactériocines et dérivés sont produits par de nombreux genres parmi les bactéries orales. Des acides organiques et des enzymes peuvent aussi exercer un effet inhibiteur. La population de la plaque se maintient globalement en équilibre mais les proportions des différentes espèces peuvent évoluer en cas de modifications des conditions de l'environnement.

Les bactéries colonisent normalement et naturellement les surfaces dentaires près de la gencive marginale et dans l'espace sous-gingival existant. Cela fait partie de la balance symbiotique avec la microflore résidente sur toutes les surfaces externes (peau) et internes (muqueuses). Les produits du métabolisme de ces micro-organismes peuvent provoquer une inflammation locale qui sera limitée et transitoire. Les micro-organismes sont majoritairement bénéfiques pour l'hôte. Après des décennies de débat cherchant à préciser si la cariogenèse et les parodontopathies résultaient d'une augmentation non spécifique du volume de plaque ou de la présence de bactéries spécifiques qui envahiraient la plaque à partir de sources exogènes, Marsh (1994) a énoncé le principe dit de « l'hypothèse de la plaque écologique ». Cette hypothèse suppose 1 - une modification de l'environnement local qui 2 - favoriserait la prolifération sur un territoire limité, de pathogènes potentiels déjà présents en petits nombres, 3 - lesquels produiraient des facteurs de virulence capables de léser l'hôte. Les changements de micro-environnement capables de produire cette perturbation écologique comprennent les variations :

- de pH (l'inflammation locale intensifie l'apport de fluide gingival, donc d'urée, et élève le pH du sillon à pH 7,5 environ),
- de potentiel redox (baisse),
- d'apport en micronutriments (par le même fluide gingival; ou gingivorragie et acheminement local en hémine favorable aux *Porphyromonas*),

- et/ou les altérations des seuils locaux de défense (réduction de la fonction salivaire, altération de l'intégrité épithéliale, suppression des réponses immunes humorales ou cellulaires).

On voit alors augmenter le nombre des anaérobies obligatoires, souvent Gram⁻ asaccharolytiques. Cela suggère que les conditions d'environnement créées lors de la gingivite (saignement, fluide gingival) peuvent favoriser la croissance d'espèces impliquées dans la parodontite. Ceci se résout normalement si le facteur bactérien est réduit de l'extérieur ou par une réponse effective de l'hôte. Si, cependant, il y a eu destruction de l'attache conjonctive à la racine, avec migration épithéliale apicale, la meilleure issue possible est la réparation avec cicatrice. Si la réponse immune de l'hôte est défectueuse - génétiquement ou du fait d'une détérioration microbienne -, une inflammation continue et renouvelée peut conduire à une destruction ininterrompue.

Il y a trois écoles de pensée sur le rôle de la plaque bactérienne dentaire dans l'étiopathogénie.

- L'hypothèse de la **plaque spécifique** (Loesche, 1978) : une très faible proportion de micro-organismes de la plaque est impliquée dans les pathologies. Or, on trouve souvent ces bactéries suspectes en l'absence de toute pathologie, et inversement, elles peuvent être absentes avec une pathologie clairement identifiée.

- L'hypothèse de la **plaque non spécifique** : de nombreux germes parmi la population hétérogène de la plaque peuvent jouer un rôle dans les pathologies. La maladie résulte d'interactions larges de la microflore de la plaque avec l'hôte (Theilade, 1986).

- L'hypothèse de la **plaque écologique** : cette hypothèse vise à tenir compte de nombreuses observations cliniques et de laboratoire (Marsh, 1991). Elle postule qu'une modification d'un facteur de l'environnement (ou de plusieurs) peut déclencher un déséquilibre de la microflore résidente de la plaque et ainsi, prédisposer à la maladie. Dans des situations saines, les germes potentiellement pathogènes seraient faiblement compétitifs et pourraient ainsi être éliminés par antagonisme intermicrobien, devenant très minoritaires dans la flore.

À partir de l'hypothèse de la plaque écologique, on peut imaginer prévenir la maladie, non seulement en inhibant les pathogènes potentiels, mais aussi en interceptant les facteurs responsables de transition vers une plaque pathogénique. Il semblerait assez pertinent de cibler la prévention sur le contrôle de certaines espèces (via des structures moléculaires de surface impliquées dans l'adhésion), telles les espèces « pionnières » comme les *Actinomyces* parce qu'ils sont dominants dans la plaque et les *Streptococcus mutans* parce qu'ils sont impliqués dans la carie dentaire. Bien qu'il soit souhaitable d'éliminer une ou plusieurs de ces espèces pour donner un *specific pathogen-free human*, des effets bénéfiques pourraient être obtenus simplement en interférant avec le fonctionnement des espèces cibles, sans les éliminer complètement.

De telles considérations conduisent logiquement à deux approches majeures dans la parodonto-prévention : contrer les micro-organismes; réduire les aspects délétères de la réponse inflammatoire.

Approches antimicrobiennes de la prévention

Thérapie de remplacement

Ce concept propose de construire de « bons » variants des espèces visées; par exemple, un *Streptococcus mutans* sans lactate déshydrogénase. La difficulté est d'implanter cette espèce et de prouver la résistance à la colonisation aux envahisseurs externes.

Blocage de l'adhésion

De nombreuses études ont été menées visant à identifier les adhésines de surface bactériennes et à caractériser les molécules réceptrices auxquelles elles se fixent. Ces récepteurs peuvent être des macromolécules de l'hôte adsorbées à la surface des dents (pellicule salivaire) ou à la surface d'autres bactéries. On pourrait donc interférer avec l'adhésion en faisant appel à des analogues des récepteurs solubles, ou en traitant par un excès d'adhésine libre. Par exemple, le fimbriae de type II d'*Actinomyces* reconnaît les molécules contenant GalNac61-3Gal41-O-éthyl. On note alors *in vivo* une réduction du nombre total d'*Actinomyces* et de la masse totale de plaque. Par contre on ne dispose d'aucune étude sur l'emploi d'excès de récepteurs.

Inhibition de réactions enzymatiques

On a encore peu d'exemples à ce jour dans ce domaine. Le xylitol est apparu, au-delà de son effet édulcorant originel, comme un inhibiteur du métabolisme bactérien en synergie avec le fluorure. Des inhibiteurs de glycosyltransférase ont été recherchés, par exemple les analogues du saccharose qui entrent en compétition avec le site actif de l'enzyme (6-amino-saccharose, 6-amino-acarbose, 6-désoxysaccharose, déoxynojirimycine, Ribocitrine). L'acide ellagique de *Geranium nepalense*, un extrait contenant un triterpène venant de *Zizyphi fractus*, une protéine nommée mutastéine de *Aspergillus terreus* ont aussi été testés (Russell, 1994). Mais ces inhibiteurs

pourraient avoir aussi un spectre d'activités contre des glycosyltransférases d'espèces étrangères à la plaque. Seule la mutastéine pourrait, peut-être, être utilisée dans un dentifrice commercial.

Contrôle non spécifique de la plaque

Méthode mécanique éventuellement complétée par des produits chimiques, elle est surtout efficace dans le contrôle des gingivites non spécifiques (Addy et coll., 1994). Si le volume de plaque est ramené à bas niveau, il n'est pas certain que cela réduise la recolonisation de la plaque sous-gingivale par des pathogènes potentiels. On peut rencontrer des parodontites progressives chez des sujets dont l'hygiène est bonne. En Suède, la mise en place d'un protocole d'hygiène orale mécanique a débouché sur une amélioration spectaculaire de la santé parodontale et dentaire. Par contre, le petit groupe touché par les formes les plus sévères continue à augmenter depuis deux décennies (Hugoson et coll., 1992).

Si l'élimination de la plaque non spécifique est rigoureuse (nettoyage prophylactique, antiseptiques, brossage soigneux), la flore bénéfique aussi bien que la flore potentiellement pathogène seront réduites, voire temporairement éliminées. Or nous ne savons pas grand-chose des facteurs qui contrôlent la recolonisation après ces procédures. Ces niches écologiques sont théoriquement ouvertes à des pathogènes opportunistes, présents en petit nombre dans d'autres sites oraux, ou bien venant de l'extérieur.

Antibactériens spécifiques

Parmi les trois cents espèces potentiellement présentes dans la plaque, seule une quinzaine a la réputation d'être susceptible de jouer un rôle dans la pathogénie parodontale. Il est probable que d'autres espèces jouent un rôle. L'identification des germes chez un patient donné n'est pas aisée. La culture sélective et les tests de sensibilité aux antibiotiques ne sont pas encore des pratiques courantes. Les tests enzymatiques, immunologiques ou moléculaires sont caractérisés par une bonne sensibilité et une assez bonne spécificité, mais ne donnent aucune information sur la sensibilité aux antibiotiques. De plus, si les antibiotiques ont leur place dans les traitements des parodontites à progression rapide, en complément des débridements mécaniques, il serait hasardeux de préconiser leur emploi en prévention communautaire. Si, par exemple, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* s'avérait largement présent au sein d'une famille ou d'une institution, le tout dans un contexte de forte prévalence de parodontite sévère, on pourrait envisager une élimination par antibiothérapie (tétracycline, par exemple).

Anti-anaérobies à large spectre

La plupart des pathogènes parodontaux potentiels étant des anaérobies stricts ou facultatifs, les imidazoles ont été recommandés, mais dans un cadre thérapeutique et non préventif.

Bactériostatiques à large spectre

Les tétracyclines seraient intéressantes à utiliser, à la fois contre *Actinobacillus actinomycetemcomitans* et pour inhiber les métallo-protéinases (Golub et coll., 1992).

Inhibiteurs spécifiques des facteurs de virulence

Ce serait une solution idéale, mais elle suppose une parfaite connaissance non seulement des organismes pathogènes chez un patient donné, mais encore des facteurs de virulence (critiques pour la survie d'un organisme) responsables de dommages tissulaires ou de perturbations des mécanismes de défense de l'hôte. Inhiber les effets des lipopolysaccharides et l'activation polyclonale des lymphocytes B semble difficile à envisager. En théorie, on sait inhiber les protéases bactériennes. Par exemple, on a considéré la possibilité d'inhiber les peptides dérivés de chlorométhylcétone présentant une spécificité de substrat vis-à-vis des protéases extracellulaires de *Porphyromonas gingivalis* (Chen et coll., 1992; Curtis et coll., 1993). Toutefois, l'absence de toxicité, l'absence de conséquences sur la réponse de l'hôte et l'absence d'interaction avec une ou des enzymes de l'hôte doivent être soigneusement établies avant que ces méthodes de prévention puissent être mises en œuvre.

Thérapeutique de remplacement bactérien

On pourrait envisager de substituer à une souche sauvage, une souche effectrice privée de facteur de virulence. Cependant, dans la pratique, la plupart, pour ne pas dire tous les facteurs de virulence sont essentiels pour le maintien du micro-organisme sur le site de la maladie (colonisation, nutrition, lutte contre les facteurs de défense). Cette approche semble donc difficile. Par contre, le maintien de conditions d'environnement qui formeraient une microflore associée à la santé parodontale semble plus prometteur. On connaît deux approches des théories de remplacement : la colonisation pré-éruptive et le déplacement compétitif.

- *Colonisation pré-éruptive*. On introduit des espèces inoffensives avant que des souches indésirables aient eu l'opportunité de coloniser le territoire. Des mutants à basse virulence de *Streptococcus mutans*, déficients en glycosyl-transférase, en polysaccharides intracellulaires ou en lactate déshydrogénase, sont produits pour prévenir la colonisation par des « mutants naturels ». Cela étant, des mutations vers l'état sauvage peuvent encore se manifester ultérieurement, et la colonisation n'est pas toujours réussie.
- *Déplacement compétitif*. Une souche plus compétitive peut déplacer un organisme pré-existant de la plaque. Chez le rat, on a trouvé une souche de *Streptococcus salivarius* capable de déplacer *Streptococcus mutans* et d'inhiber la carie, mais cet organisme n'est pas efficace chez l'homme. La plaque de sujets sains contient des organismes tel un *Streptococcus sanguis* producteur de H_2O_2 qui inhibe la croissance de *A. actinomycetemcomitans*.

Approches anti-inflammatoires

Il est bon de rappeler que l'inflammation est fondamentale dans la réaction de défense. Elle est essentielle pour la défense du parodonte, comme en témoignent les parodontites sévères accompagnant les leucopénies. Malheureusement, une inflammation sévère ou prolongée débouche inévitablement sur une lésion tissulaire. Empêcher la lésion sans compromettre la réaction de défense est difficile. La plupart des méthodes connues laissent intact le micro-organisme responsable.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La plupart de ces médicaments (Flurbiprofen, Indométhacine, Ibuprofen) sont des inhibiteurs de cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines. Les taux de PGE_2 dans le fluide gingival sont un reflet de la perte d'attache. Chez le chien, l'Ibuprofen (4 mg/kg), le Flurbiprofen (0,3 mg/kg) réduisent la perte osseuse (Willams et coll., 1991). Les applications topiques (0,3 mg de Flurbiprofen dans 1 ml de gel, ou d'Ibuprofen) sont efficaces aussi (Offenbacher et coll., 1992). Dans les années 1980, on a remarqué que les patients traités en rhumatologie par AINS présentaient moins de perte d'attache et de perte d'os qu'un groupe témoin (Waite et coll., 1981; Feldman et coll., 1983). Le Flurbiprofen administré à la dose de 100 mg/24 h atténue le développement de la gingivite expérimentale (Heasman et coll., 1994). Des doses supérieures (jusqu'à 800 mg/24 h) augmentent la réponse au détartrage et au surfaçage. La libération sur place par hydrojet (100 ml Flurbiprofen, 10 mmol/l)

inhibe la gingivite expérimentale. Incorporés dans des dentifrices, les AINS donnent un effet discret mais significatif en favorisant le gain en os. De nouveaux produits sont à l'étude (Ketoprofène-S-énantiomère). Associée à l'approche antibactérienne, cette stratégie semble assez prometteuse.

Modulation de la chaîne des cytokines

De nombreuses cytokines sont produites par les cellules résidentes (fibroblastes, kératinocytes) et par les leucocytes infiltrants. Elles sont multifonctionnelles et influencent de nombreuses autres cellules. On a beaucoup insisté sur IL-1 β à cause de son effet activateur sur les ostéoclastes, sur IL-2 pour son influence sur la prolifération des cellules T, sur IL-6 pour son action favorisant la maturation des lymphocytes B, sur le TNF parce que les lymphocytes sont très augmentés dans de nombreuses formes d'inflammation destructrice, et qu'ils relèvent souvent de réponses pathologiques à des infections à Gram⁻. De nombreuses cytokines fonctionnent homéostatiquement dans les fluides tissulaires en équilibre avec des molécules récepteurs/antagonistes. Certaines kinines sont désormais disponibles en tant que protéines recombinantes et doivent être testées topiquement comme inhibiteurs des parodontites.

Blocage des enzymes de l'hôte

De nombreuses enzymes de l'hôte, en particulier les protéases produites par les cellules migrantes-phagocytantes telles l'élastase, la cathepsine G ou venant des cellules résidentes (MMP), ont le pouvoir d'endommager directement les tissus parodontaux. Mais déréguler les protéases impliquées dans les cascades plasmatiques qui contrôlent l'hémodynamique, la perméabilité vasculaire, la coagulation et la fibrinolyse, peut avoir des effets indirects sur l'homéostasie tissulaire. Donc l'inhibition de ces enzymes clés devrait être de courte durée pour influencer favorablement un traitement parodontal. Les collagénases bactériennes et tissulaires de la salive et du fluide gingival sont des marqueurs prometteurs de l'activité de la maladie parodontale (Embery et Waddington, 1994; McCulloch, 1994). La tétracycline et d'autres inhibiteurs synthétiques sont à l'étude. Un excès d'élastase leucocytaire serait impliqué dans de nombreuses maladies humaines avec destruction tissulaire, comme par exemple l'emphysème pulmonaire ou la glomérulonéphrite. On trouve sur le marché une α -1-protéinase inhibitrice recombinante, l'églisine C (inhibiteur spécifique d'élastase et de cathepsine G dérivée de la sangsue) et des inhibiteurs synthétiques d'élastase fondés sur les peptides chlorométhylcétone (Schnebli et Braun, 1986). Les essais menés avec ces thérapeutiques sont encore du domaine prospectif.

Améliorer la santé et la résistance à la maladie

Nutrition

Nos connaissances des effets de la nutrition humaine sur le déclenchement de lésions parodontales sont très limitées. Nous savons toutefois qu'une alimentation équilibrée est essentielle à l'intégrité épithéliale, à la maintenance des tissus conjonctifs, ainsi qu'à la réponse immunitaire. Il en est de même pour tous les aspects de la réparation et de la régénération. Il existe enfin de nombreuses interactions avec les systèmes cytokines.

Éviter et traiter les maladies intercurrentes

Les patients VIH⁺ ne sont pas spécialement des malades à risque vis-à-vis des maladies parodontales, bien que chez les sujets plus âgés présentant une parodontite bien établie de l'adulte, les taux de perte d'attache soient plus importants que chez les patients non infectés par le virus (Barr et coll., 1992). Gingivite ulcéro-nécrotique aiguë et parodontite nécrotique sont plus communes chez les sujets VIH⁺. Dans des formes érythémateuses distinctes de gingivites, on trouve des organismes tels que le virus Epstein-Barr, le cytomégalovirus, des *Candida*, des staphylocoques, des entériques. Malgré tout, la prévalence et la gravité des destructions parodontales ne sont pas substantiellement différentes de celles de la population dans son ensemble. Néanmoins, le traitement des causes fondamentales des immunodéficiences et la prise en compte de leurs effets secondaires sont des aspects rationnels de la « thérapie préventive » des maladies parodontales dans ce groupe de patients.

Le diabète est une autre importante maladie systémique qui exacerbe significativement les parodontites. Les patients porteurs d'un diabète insulino-dépendant, surtout si le diabète est mal contrôlé, montrent davantage de perte d'os et d'attachement que les sujets contrôles présentant les mêmes conditions de plaque (Seppala et coll., 1993). Le diabète de type II constitue un facteur de risque majeur chez les Amérindiens (Emrich et coll., 1991) ou chez certains habitants des Caraïbes. La recherche du diabète est un élément essentiel du diagnostic chez les patients avec une parodontie sévère.

Contrôle de la consommation de tabac

La consommation du tabac continue à être aux États-Unis une cause majeure de morbidité et de mortalité, puisqu'elle serait à l'origine de presque

400000 décès prématurés par an. Plus de 30 % des morts par cancer sont liés au tabac (*National Cancer Institute*). La cavité buccale est concernée par le tabac via l'halitose, la langue chevelue, le tartre, les parodontopathies, les cicatrisations retardées, les abrasions et dyschromies, les sinusites, les leucoplasies, les cancers oraux. Fumer est un risque majeur dans le cadre des parodontites destructrices (Horning et coll., 1992). Les fumeurs avec une bonne hygiène orale présentent des parodontopathies plus graves que des non-fumeurs comparables (Bergström et coll., 1991). Le quota d'*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* n'est pas vraiment différent entre fumeur et non-fumeur (Preber et coll., 1992). Les effets pharmacologiques du tabac sur le débit sanguin, les leucocytes polynucléaires et les fonctions du fibroblaste – les fibroblastes gingivaux en culture fixent la nicotine, puis la relarguent progressivement, faisant soupçonner un dysfonctionnement fibroblastique induit (Hanes et coll., 1991) – sont bien établis. Le tabac chiqué (non fumé) provoque des dommages muqueux locaux, allant de la récession gingivale à la dysplasie épithéliale et au carcinome. Contrôler, voire supprimer l'usage du tabac est essentiel dans la prévention et le traitement des maladies parodontales.

L'étude de Ragnarsson et coll. (1992) conduite en Islande montre que les fumeurs ont perdu davantage de dents que les non-fumeurs et les ex-fumeurs, et que l'on trouve plus de sujets édentés chez les fumeurs. La perte d'attache, si elle augmente avec l'âge d'une population à hygiène sommairement contrôlée, est toujours statistiquement plus élevée chez les fumeurs et ce, d'autant plus que le nombre de cigarettes consommées est élevé (Martinez-Canut et coll., 1995). Ah et coll. (1994) montrent la même évolution de divers paramètres de santé parodontale, après traitement parodontal chirurgical ou non chirurgical.

La contribution directe du tabac aux parodontopathies n'est pas aisée à mettre en évidence. Les effets de la cigarette sur le parodonte sont probablement indirects. On ne peut exclure, chez les fumeurs, un niveau d'hygiène moins satisfaisant que chez les non-fumeurs donc, une accumulation de plaque plus importante. On ne peut toutefois pas négliger des effets directs. On a longtemps associé certaines formes de gingivite ulcéro-nécrotique au tabac. Haber pose la question de l'effet de la cessation de l'usage du tabac; bien que nous manquions d'études longitudinales, l'état parodontal des anciens fumeurs est toujours dans une situation intermédiaire entre les non-fumeurs et les fumeurs actuels (Haber, 1994).

La pathogenèse est mal connue : il est clair que le tabagisme a des effets systémiques et des effets locaux. Les fumeurs atteints de parodontite présentent moins de gingivorragie et d'inflammation que les non-fumeurs atteints (Haber et Kent, 1992), ce qui suppose que le tabac exerce des effets locaux, via certaines substances cytotoxiques (nicotine) qui ont des propriétés vaso-actives. Les fumeurs ont proportionnellement davantage de poches dans les secteurs antérieurs que les sujets n'ayant jamais fumé.

Les effets systémiques du tabac sont assez bien connus : inhibition de la fonction des leucocytes polynucléaires neutrophiles périphériques et oraux, réduction de la production d'anticorps, altération du rapport des sous-classes de cellules T. Si les profils bactériens ne semblent pas affectés chez les fumeurs, le pouvoir phagocytant de leurs polynucléaires est significativement réduit. Selon Haber (1994), 90 % des patients souffrant de parodontite réfractaire sont des fumeurs.

Gestion du stress

Des études épidémiologiques anciennes avaient établi des relations entre le stress aigu et certaines formes de parodontopathies. Avec les nouvelles connaissances sur les interactions entre système nerveux, système immunitaire et système endocrine, un champ d'exploration s'ouvre.

Base génétique de la susceptibilité aux maladies parodontales

La susceptibilité génétiquement transmise à certaines formes de pathologies précoces est désormais évidente, et, bien que des modes de transmission liée au chromosome X dominant aient été décrits, le mode autosomique récessif semble être le plus fréquent. Ne négligeons pas pour autant les facteurs de l'environnement familial. On ne sait pas si les différentes formes cliniques (en termes de gravité et d'étendue) de parodontite juvénile localisée ou généralisée représentent une hétérogénéité pathologique ou une variation phénotypique (séropositivité à *Actinobacillus actinomycetem-comitans* ou chémotaxie neutrophile déprimée). Il y a moins d'arguments en faveur de composantes génétiques pour les formes adultes de parodontopathies. À l'exception de rares immunodéficiences, par exemple syndrome de déficience d'adhésion leucocytaire (parodontite prépubertaire), il est peu probable que les déficits portent sur un seul gène. On voit donc mal la thérapie génique prendre place à court terme dans la « thérapie préventive des maladies parodontales ».

En observant un patient, nous sommes incapables de préciser quels sont les signes visibles attribuables à une variation phénotypique au sein d'une seule entité pathologique, ou ceux qui relèvent de l'existence de plusieurs maladies différentes. De ce fait, aucune classification actuelle des maladies parodontales n'est totalement satisfaisante.

Il est évident qu'une approche rationnelle de prévention des parodontopathies doit être fondée sur une compréhension claire de l'étiologie et de la pathogénie. Il est manifestement simplificateur de considérer une hygiène négligée, et donc l'accumulation de matériel bactérien plus ou moins spécifique, comme le facteur de risque majeur. L'épidémiologie indique clairement que les facteurs de l'hôte sont probablement d'une importance considérable pour les formes les plus graves.

Les limitations de contrôle non spécifique de plaque seront discutées plus loin. Les inhibiteurs spécifiques de facteurs de virulence offrent les bases d'une approche logique, mais leur utilisation clinique suppose une compréhension plus fine de la pathogénie. L'amélioration de la santé générale et de la résistance à la maladie par une nutrition appropriée, l'interception des pathologies intercurrentes, l'interruption de la consommation de tabac et la diminution de stress sont à rechercher.

La responsabilité des gènes dans la susceptibilité aux parodontopathies commence à être un peu mieux connue; les perspectives de thérapie génique ne sont pas raisonnables en pratique parodonto-préventive, en revanche, les marqueurs génétiques de risque sont plus prometteurs. Telles sont nos conclusions préliminaires.

Technologie de la prévention

Il est manifeste que l'élimination complète de la plaque bactérienne de la région dento-gingivale est la méthode la plus efficace pour prévenir gingivites et parodontites. Le contrôle des maladies parodontales par élimination des parodonto-pathogènes spécifiques est prometteur pour le futur.

L'expérience désormais classique de Løe, Theilade et Jensen (1965) est là pour étayer ces propos; des étudiants à gencive saine, chez lesquels on laisse s'accumuler pendant deux à trois semaines la plaque dentaire, développent des signes cliniques de gingivite. Lorsque l'hygiène est restaurée, l'inflammation gingivale régresse en une semaine. Egelberg (1964) fait la même observation en mesurant l'exsudat gingival qui apparaît au 4^e jour.

En 1973, Lang et coll. ont montré que des étudiants éliminant leur plaque chaque jour ne développaient aucun signe d'inflammation gingivale sur une période de six semaines. Par contre, ceux qui n'intervenaient qu'un jour sur trois ou un jour sur quatre présentaient une gingivite. Sur un programme très strict de formation à une hygiène rigoureuse, accompagné de mesures prophylactiques professionnelles, on observe un gain d'attache (Axelsson et coll., 1991). Cependant, en l'absence de contrôle de plaque rigoureux, les micro-organismes recolonisent rapidement l'espace sous-gingival après détartrage et surfaçage (Mousques et coll., 1980). La chirurgie

parodontale non suivie d'un programme de maintenance strictement observé accélère plutôt que prévient la perte d'attache parodontale.

Dans une population adulte se brossant les dents, la plus forte prévalence de chute des dents concerne les molaires et les prémolaires maxillaires (les « dents à risque »). On retrouve sur ces mêmes « dents à risque » la même prévalence pour la flore sous-gingivale, l'indice de formation de plaque, la gingivite, les facteurs de rétention de plaque tels le tartre, les restaurations débordantes, les poches de plus de 3 mm (Axelsson et coll., 1991).

Concepts et pratiques de contrôle de plaque

Un principe fondamental d'action en prévention est que l'effet doit être le plus marqué là où le risque de maladie est le plus grand.

Contrôle de plaque : moyens mécaniques et individuels

L'efficacité de ces mesures dépend de la motivation et des connaissances du patient, des instructions concernant les mesures d'hygiène, des dispositifs complémentaires utilisés et de la dextérité manuelle. En Scandinavie, pratiquement 100 % de la population brosse ses dents au moins une fois par 24 heures. Cela étant, l'emploi enthousiaste de la brosse à dents n'est cependant pas synonyme de haut niveau d'hygiène. La brosse à dents n'a qu'un accès limité aux surfaces proximales des molaires et prémolaires. La vérification clinique et visuelle de l'élimination de la plaque ne correspond pas systématiquement à la disparition de la totalité de la flore à la surface des dents. D'où la recommandation de l'emploi de bâtonnets interdentaires, de brossettes ou de fils de soie, selon les particularités anatomiques de chaque espace.

Nous avons vu la forte corrélation qui existe entre plaque et gingivite, particulièrement marquée pour les zones gingivales interproximales. En effet, avec une technique correctement maîtrisée, les surfaces vestibulaires et linguales sont correctement traitées. Ce n'est pas le cas des secteurs interdentaires (Bergenholtz et coll., 1974). L'étude de Ciancio et coll. (1992) montre clairement que l'emploi d'un fil de nylon ou de téflon amène une réduction significative de l'indice de plaque, de l'indice gingival, et de saignement, après une phase d'apprentissage d'environ 6 semaines.

Contrôle de plaque : moyens chimiques et individuels

La prévention par l'élimination de la plaque dentaire est logique puisque sans plaque, il n'y a ni caries ni maladie parodontale. Mais l'élimination mécanique de la plaque bactérienne dentaire requiert dextérité manuelle, temps et persévérance. De plus, comme nous l'avons déjà vu, certaines

Tableau 7-1 État des connaissances des patients sur les maladies parodontales – Enquête 1995 du Syndicat national des parodontologistes-implantologistes

1 038 questionnaires ont été distribués dans 60 cabinets dentaires sur l'ensemble du territoire français : 819 questionnaires ont été remplis.

On sait que 80 % de la population de plus de 35 ans est concernée par une affection parodontale et, qu'après 35 ans, on perd ses dents préférentiellement par parodontopathie. L'enquête montre que 90 % des consultants ignorent ce risque, 56 % pensant que la carie reste la cause principale de la perte des dents chez l'adulte. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, 64 % (62 % des hommes et 52 % des femmes) pensent que la carie est encore l'étiologie majeure de l'édentation.

La confusion est grande chez les patients entre plaque et tartre : 37 % croient que le chirurgien-dentiste enlève la plaque dentaire au cabinet, 30 % ne sachant pas que seul un praticien peut éliminer le tartre.

13 % seulement des patients attachent de l'importance à une gingivorragie, et parmi ces derniers, 81 % iront consulter.

55 % des patients ayant répondu associent âge et mobilité dentaire ; or la mobilité est indépendante de l'âge et signe une parodontopathie.

96 % des consultants disent se brosser les dents :

93 % une fois par 24 heures

76 % matin et soir

12 % font appel à des moyens supplémentaires (fils dentaires, bâtonnets interdentaires)

zones sont inaccessibles au brosseage conventionnel. D'où la recherche d'adjuvants chimiques. L'évaluation de l'efficacité potentielle de ces agents n'est pas aisée. On peut suivre l'élimination chimique de la plaque, la recolonisation des surfaces dentaires, la réduction de la gingivite, la formation du tartre (sur au moins six mois, par l'indice de Volpe-Manhold). De nombreux produits ont été proposés (Adams et Addy, 1994) :

- Antibiotiques : tétracycline, pénicilline.
- Bis-biguanides : chlorhexidine, alexidine.
- Huiles essentielles : thymol, eucalyptol.
- Ions métalliques : zinc, étain, cuivre.
- Extraits de plante : sanguinarine.
- Phénols : triclosan, thymol.
- Ammoniums quaternaires : chlorure de cétypyridinium, hététidine.
- Surfactants : sulfate de sodium laurylé.
- Benzoate de sodium : produit sensé contrarier la multiplication des bactéries de la plaque; son efficacité est contestée (Ozanich et coll., 1993).
- Bicarbonate de sodium : augmenterait le pH de la cavité buccale, neutralisant les effets négatifs du métabolisme bactérien (Ozanich et coll., 1993).
- Meridol : amine fluorurée, fluorure d'étain.

● *La listérine*, le plus ancien des agents chimiques, est en fait une solution hydro-alcoolique de thymol, de menthol, d'eucalyptol, de méthylsalicylate. Son goût et son odeur de désinfectant suscitent la confiance des consommateurs, mais certains n'apprécient ni ce goût, ni la sensation de brûlure que l'on peut percevoir. Son activité antiplaque a été établie, mais le mode d'action de chacun des constituants n'est pas connu. On peut observer aussi une rémission accélérée des ulcérations aphtoïdes récurrentes. Brosser la dentine après exposition à la listérine augmente l'exposition des canali-

cules dentinaires; la répétition de ce protocole a des effets délétères sur de la dentine exposée, sans doute à cause du pH acide de la listérine (pH 4,4).

• La chlorhexidine est un bis-biguanide cationique, utilisé depuis les années 1950 comme désinfectant général, avec un large spectre et une faible toxicité. Les germes Gram⁺ sont en général plus sensibles à la chlorhexidine que les germes Gram⁻. *Streptococcus mutans* semble être particulièrement sensible à son action. À forte concentration, la chlorhexidine est bactéricide et manifeste un effet bactériostatique à faible concentration. Depuis qu'elle est utilisée, la chlorhexidine est présentée sous des formes galéniques à des concentrations allant de 0,1 à 0,2 % (poids/volume). La chlorhexidine n'est pas le meilleur antiseptique *in vitro*, mais offre un avantage déterminant pour son emploi dans la cavité buccale : elle y séjourne (notion de rémanence).

Son efficacité *in vivo* est attestée par de très nombreuses études cliniques et n'est contestée par personne. L'activité antimicrobienne de la chlorhexidine est due à son caractère cationique et à sa géométrie moléculaire. Ses performances pourraient reposer sur trois modalités différentes : 1 - action bactéricide immédiate pendant et juste après le bain de bouche; 2 - action en surface de la dent ou de la muqueuse; 3 - élution (libération graduelle) de la chlorhexidine à partir des surfaces buccales vers la salive.

La durée pendant laquelle la solution reste en bouche influe nettement sur la rétention. Mais on peut observer aussi que si le pourcentage de la dose administrée retenue est toujours de l'ordre de 30 à 35 %, la quantité totale (en mg) est évidemment plus conséquente pour une concentration plus élevée de la solution (3,3 mg à 0,1 % et 6,5 mg à 0,2 %).

On peut donc admettre que 30 à 34 % du principe actif (chlorhexidine) reste dans la cavité buccale après que le patient ait recraché la solution. Il semblerait donc intéressant d'augmenter la concentration pour accroître la quantité retenue en bouche; malheureusement, des effets secondaires de type colorations (réversibles) des surfaces dentaires et altérations temporaires de la perception du goût peuvent se manifester et ce, en fonction précisément de la concentration en principe actif et de la durée du traitement.

Les bains de bouche à base de chlorhexidine agissent dans le temps sur le nombre de germes oraux dans la salive, proportionnellement à la quantité de chlorhexidine apportée à la cavité buccale. Il est d'autre part apparu que la chlorhexidine à 0,2 % exprimait une activité cytolytique vis-à-vis d'un virus potentiellement présent dans la cavité orale (herpès virus). Après surdosage, la chlorhexidine peut exprimer un effet cytotoxique sur la muqueuse orale.

Mais en aucun cas, un simple rinçage à la chlorhexidine (0,12 %) ne peut remplacer l'hygiène mécanique (Caton et coll., 1993).

Jenkins, Addy et Newcombe (1990) ont montré les effets bénéfiques de l'incorporation de chlorhexidine (1 %) dans un dentifrice, sur l'indice de

plaque, l'indice gingival, l'indice de saignement. Mais un tel produit provoque l'apparition de zones de coloration.

- *L'héxétidine* à 0,1 % révèle une certaine efficacité, moindre que celle de la chlorhexidine (elle présente le même spectre antibactérien mais n'a pas d'action sur les levures). Par contre, elle présente un certain nombre d'effets secondaires : endolorissement, ulcération, perte du goût, engourdissement.

- *Le chlorure de cétylpyridinium* s'est avéré un agent anti-plaque peu efficace, de plus il colore les dents. Sa basse substantivité est démontrée par une clairance élevée due à une rapide désorption. Incorporé dans un copolymère d'acide méthacrylique, le chlorure de cétylpyridinium (11 %) est appliqué sur les surfaces vestibulaires des dents antérieures. Cela provoque la réduction de 58 % du nombre de sites indemnes de plaque par rapport aux témoins (Kozlovsky et coll., 1994).

- *L'octénidine* à 0,1 % sur trois mois réduit la plaque d'un tiers environ, et la gingivite de moitié, mais laisse derrière elle une coloration difficile à éliminer.

- *Le delmopinol* (hydrochlorure) est un agent tensio-actif; c'est un amino-alcool substitué. Comparé à la chlorhexidine, l'effet sur la réduction de fluide gingival est identique, alors que la réduction de plaque est moins performante. On note un effet dose-dépendant sur la recolonisation. Le delmopinol n'a que très peu d'effets sur la flore salivaire et semble donc assez prometteur.

- *Les sels de zinc* et les sels de métaux lourds sont connus depuis longtemps pour avoir des propriétés antibactériennes. L'ion Zn réduit l'acidité de la plaque et inhibe sa formation. Il agit par inhibition des enzymes glycolytiques, ou en déplaçant les ions Mg, ce qui revient à inhiber des enzymes.

- *La sanguinarine* fait partie des agents chimiques à visée anti-plaque bactérienne dentaire. C'est un extrait alcoolique du rhizome d'une plante, la *Sanguinaria canadensis*. La toxicité potentielle du produit a été supprimée. La sanguinarine, qui est en fait un alcaloïde, manifeste une activité antimicrobienne vis-à-vis de nombreuses espèces présentes dans la cavité buccale et dans la plaque. Le caractère cationique de cette molécule, dû à la présence d'un groupe iminium, explique en partie au moins ses propriétés adhérentes et rémanentes. *In vitro*, la sanguinarine favorise l'agrégation bactérienne et donc inhibe l'adhérence à la surface des dents. La molécule contrarie aussi diverses activités enzymatiques, sans doute par oxydation de groupes thiols. Elle exerce un effet inhibiteur sur la voie de la glycolyse bactérienne.

À partir de cultures bactériennes, il est apparu que la sanguinarine affectait la flore de la plaque en respectant les germes commensaux. Des patients touchés par une gingivite et traités à la sanguinarine ont bénéficié d'une diminution significative des indices de plaque et d'inflammation gingivale

par rapport à un groupe témoin-placebo. Vingt et un patients atteints de parodontite ont été observés. Après détartrage et utilisation de sanguinarine pendant quatre semaines, on note une diminution de 55 % de l'indice gingival (35 % pour le placebo avec détartrage) et une réduction de 72 % du nombre de poches supérieures ou égales à 6 mm (51 % pour le placebo). Le rinçage domestique à l'aide d'une solution de sanguinarine à 0,03 % (avec arrêt du brossage) donne au 14^e jour un accroissement de l'indice de plaque de 17,7 % seulement, contre 51 % pour le placebo, employé lui aussi sans brossage. Il semble que si la sanguinarine peut apporter quelque bénéfice, elle doit être employée en combinaison avec le chlorure de zinc, en brossage et en bain de bouche.

- *Le triclosan* (ou Irgasan ou Irgacare : 2,4,4'-trichloro-hydroxyphényl éther) est un agent antibactérien mis au point par la firme Ciba-Geigy (Suisse) dans les années 1968-1970. Le triclosan est couramment utilisé depuis 20 ans, essentiellement dans des déodorants, des savons et des poudres pour bébés.

Le triclosan est réputé pour son action bactériostatique contre les bactéries Gram⁺ et Gram⁻ les plus répandues. Il est non ionique, ce qui le rend compatible avec les composants anioniques, comme par exemple les surfactants et les abrasifs, souvent anioniques, et offre certains avantages chimiques et physiques. Il est dénué d'effets secondaires et apparaît comme très sûr. Le triclosan est très stable, même à haute température (280 °C) et en présence de détergents et d'alcalis. Insoluble dans l'eau, il doit être associé à une base, comme par exemple la triéthanolamine (base organique) ou repris dans l'éthanol, l'acétone, l'isopropanol ou les glycols, ou encore dans divers surfactants (dont les cationiques).

L'absence de toxicité du triclosan est bien documentée (DeSalva et coll., 1989). Toutes les études de toxicité subchronique, chronique, de mutagénicité, de carcinogénicité, de tératologie et de pharmacocinétique ont montré que le triclosan était bien toléré par les espèces testées dont l'homme.

La plupart des espèces bactériennes étudiées *in vitro* sont sensibles au triclosan : les bactéries Gram⁺ avec une CIM allant de 1 à 10 ppm (1 à 10 µg/ml), les germes Gram⁻ avec une CIM de 1 à 3 ppm (300 ppm pour *Pseudomonas aeruginosa*), soit en moyenne 1 à 3 µg/ml (Tableau 7-2).

Il a été montré *in vitro* que le triclosan était efficace contre la formation de la plaque chez le rat, mais à un degré moindre que la chlorhexidine. Pour des concentrations plus fortes de triclosan (0,5 %), des effets indésirables sur la perception du goût se manifestent. D'où l'idée d'associer le triclosan à un cofacteur qui pourrait potentialiser l'effet antibactérien. Le citrate de zinc à 0,5 % n'a pas donné de résultats très convaincants (Saxton et coll., 1986). Le produit retenu est un copolymère de méthoxyéthylène et d'acide maléique dont l'effet attendu est une rétention accrue du triclosan sur les surfaces orales (c'est la principale qualité de la chlorhexidine).

Tableau 7-2 Sensibilité au triclosan des principales souches orales

Bactéries	Concentration inhibitrice minimum (CIM en µg/ml)
<i>S. mitior</i> NCTC 7864	0,78
<i>S. mitior</i> NCTC 10712	1,14
<i>A. viscosus</i>	0,78
<i>A. odontolyticus</i>	0,78
<i>Prevotelle intermedia</i>	0,38
<i>F. nucleatum</i>	1,14
<i>V. parvula</i>	5,35
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	< 0,38
<i>P. asacchorolyticus</i>	< 0,58
Isolats frais	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	< 0,29
<i>A. odontolyticus</i>	0,78
<i>A. viscosus</i>	0,78
<i>Capnocytophaga</i> spp 287	0,78
<i>Capnocytophaga</i> spp 290	2,34
<i>Capnocytophaga</i> spp 310	0,78
<i>Fusobacterium nucleatum</i> 1446	0,78
<i>P. anaerobius</i>	0,58
<i>P. micros</i>	3,12
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	NA
<i>P. acnes</i>	2,34
<i>S. milleri</i>	2,34
<i>S. mitior</i>	2,34
<i>V. parvula</i> 1167	6,25
<i>V. parvula</i> 1459	2,30
<i>Camphylobacter rectus</i>	0,78

L'utilisation des copolymères pour améliorer la libération de l'agent actif est à ce jour bien établie. Des copolymères biocompatibles tels l'acétate d'éthylène-vinyl, le poly-ortho ester ou le poly-acide lactique/glycolique sont considérés comme des systèmes efficaces de libération d'agents actifs. Les copolymères bioadhésifs sont aussi des produits dignes d'intérêt. Il a été suggéré que la mucoadhésion pourrait être utilisée comme plate-forme pour la libération locale d'agents actifs en bouche, en augmentant l'efficacité de ces derniers et en limitant la charge corporelle du produit. Plusieurs copolymères ont été étudiés pour leurs propriétés muco-adhésives, la carboxyméthylcellulose, le carbopol, le polycarbopol, l'alginate de sodium, la gélatine, la pectine, l'acacia et la povidone. Ces copolymères se complexent au principe actif par l'intermédiaire d'interactions ioniques ou hydrophobes. L'idéal serait que le copolymère vecteur se lie à la surface cible et que le principe actif se libère dans le milieu à l'occasion de changements de pH, de force ionique ou de solubilité.

Dans le cas présent, un copolymère de méthoxyéthylène et d'acide maléique (ou polyvinylméthyl éther acide maléique ou Gantrez) a été retenu, car il réagit avec les surfaces minéralisées et sur les tissus mous de la cavité buccale. En association avec le triclosan, ce copolymère renforce le potentiel antibactérien. Les travaux de Singh et coll. (1990) sont là pour confirmer

le bien-fondé de cette association. Le mécanisme exact de cette synergie est mal connu. Une interaction ionique directe semble peu probable. Plusieurs auteurs défendent le concept selon lequel le copolymère augmenterait l'épaisseur de la couche de liaison diffusante (ou couche d'eau non mobile), ce qui semble avoir été montré à l'interface des tissus gastriques ou intestinaux. Cet épaissement de la couche constituerait un réservoir plus conséquent pour l'agent actif (triclosan), lequel serait peu à peu libéré dans le voisinage des dents et des structures épithéliales. Par ailleurs, il a été montré que le copolymère (polyvinylméthyl éther acide maléique) exerçait un effet anti-tartre.

L'effet de rémanence de l'association triclosan/copolymère est bien documenté. Cependant, ces produits incorporés aux pâtes dentifrices, même s'ils améliorent l'efficacité du brossage, ne permettent pas de venir à bout de la totalité des dépôts bactériens dentaires, en particulier interproximaux et sous-gingivaux. De plus, on admet aujourd'hui que l'action chimique adjuvante d'un dentifrice devrait durer plus de 5 heures pour apporter une amélioration des indices cliniques de santé gingivo-dentaire. Or des travaux récents ont montré qu'aucune pâte dentifrice, quelle que soit sa composition, ne révélait une persistance de l'effet antibactérien au-delà de 5 heures. D'où l'idée de bains de bouche de pré-brossage visant à véhiculer des principes actifs sur les sites oraux difficilement ou non accessibles à la brosse à dents, avec une meilleure diffusion liée au caractère liquide du vecteur. La combinaison de triclosan à 0,2 % avec du citrate de zinc 0,5 % semble être efficace après une étude de six mois, à double insu.

Le triclosan a été incorporé dans du polydiméthylsiloxane (huile de silicone). Ce produit a une tension superficielle très basse et s'adsorbe fortement à l'hydroxyapatite et aux dents, en déplaçant l'eau de surface. Ce film d'huile de silicone induit le dépôt d'une pellicule acquise différente, éluable par l'eau. L'huile de silicone est non toxique et résiste à la dégradation bactérienne. Elle peut servir de réservoir pour des agents lipophiles, par exemple le triclosan. Incorporés dans une pâte dentifrice, le polydiméthylsiloxane et le triclosan donnent des résultats assez spectaculaires en termes d'indice de plaque au cours d'une expérimentation de quatre jours (Rolla et coll., 1994).

- Le *lauryl sulfate de sodium* (SLS) est un détergent anionique avec une partie organique hydrophobe qui a une forte affinité pour les protéines. *In vitro*, il a été montré que SLS se lie à l'hydroxyapatite et à l'émail via la couche hydratée. Cela serait un obstacle à l'action préventive anti-carie du monofluorophosphate. Il en est de même pour la chlorhexidine (il faudrait séparer l'utilisation des deux produits par des périodes d'au moins 2 heures). D'autre part, le SLS pourrait dénaturer la couche de mucine orale, exposant la muqueuse à diverses protéines alimentaires, ce qui pourrait déboucher sur une réaction d'hypersensibilité. Le SLS à 1 %

manifeste des propriétés inhibitrices de la plaque similaires à celle du triclosan à 0,2 %.

On peut tenter d'augmenter le potentiel redox de la poche parodontale (réduit en cas de pathologie). Récemment des colorants redox, comme le bleu de méthylène ont été utilisés avec un certain succès. Appliqué dans la zone sous-gingivale pendant sept jours, son usage provoque une réduction du débit de fluide gingival, réduit la proportion d'anaérobies obligatoires et de bâtonnets mobiles. Ces études confortent l'hypothèse de la plaque écologique en montrant qu'une stratégie préventive qui interfère avec un événement critique dans l'homéostasie microbienne peut déséquilibrer la balance écologique vers la santé dentaire.

RÉFÉRENCES

- ADAMS D, ADDY M. Mouthrinses. *Adv Dent Res* 1994 **8** : 291-301
- ADDY M, MORAN J, NEWCOMBE R, WARREN P. The comparative tea staining potential of phenolic, chlorhexidine and antiadhesive mouthrinses. *J Clin Periodontol* 1994 **22** : 923-928
- AH M, JOHNSON G, KALDAHL W, PATIL K, KALKWARF K. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994 **21** : 91-97
- AXELSSON P, LINDHE J, NYSTRÖM B. On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year-longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol* 1991 **13** : 182-189
- BARR CE, LOPEZ MR, RUA-DOBLES A., MILLER LK, MATHUR-WAGH U, TURGEON LR. HIV-associated oral lesions; immunologic, virologic and salivary parameters. *J Oral Pathol Med* 1992 **21** : 295-298
- BERGENHOLTZ A, BJORNE A, VIKSTROM B. The plaque removing ability of some common interdental aids. An intra-individual study. *J Clin Periodontol* 1974 **1** : 160-165
- BERGSTRÖM J, ELIASSON S, PREBER H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol* 1991 **62** : 242-246
- CATON JG, BIEDEN TM, LOWENGUTH RA, FRANTZ BJ, WAGENER CJ, DOBLIN JM, STEIN SH, PROSKIN HM. Comparison between mechanical cleaning and a antimicrobial rinse for the treatment and prevention of interdental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 172-178
- CHEN Z, POTEMPA J, POLANOWSKI A, WIKSTROM A, TRAVIS J. Purification and characterization of a 50 kDa cyteine-proteinase (gingipain) from *Porphyromonas gingivalis*. *J Biol Chem* 1992 **267** : 18896-18898
- CIANCIO SG, SHIBLY O, FARBER BS. Clinical evaluation of the effect of two types of dental floss on plaque and gingival health. *Clin Prevent Dentist* 1992 **14** : 14-18
- CURTIS MA, RAMAKRISHNAN M, SLANEY JM. Characterization of the trypsin-like enzymes of *Porphyromonas gingivalis* W83 using a radiolabelled active-site-directed inhibitor. *J Gen Microbiol* 1993 **138** : 949-955

- DESALVA SJ, KONG BM, LIN Y.J. Triclosan : a safety profile. *Am J Dentist* 1989 **2** : 185-196
- EGELBERG J. Gingival exudate measurements for evaluation of inflammatory changes of the gingivae. *Odontologisk Revy* 1964 **15** : 381-398
- EMBERY G, WADDINGTON R. Gingival crevicular fluid : biomarkers of periodontal tissue activity. *Adv Dent Res* 1994 **8** : 329-336
- EMRICH LJ, SHLOSSMAN M, GENCO R.J. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991 **62** : 123-131
- FELDMAN RS, SZETO B, CHAUNCEY HH, GOLDBERGER P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1983 **10** : 131-136
- GOLUB LM, SUOMALAINEN K, SORSA T. Host modulation with tetracyclines and their clinically modified analogues. *Curr Opin Dentist* 1992 **2** : 80-90
- HABER J, KENT RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol* 1992 **63** : 100-106
- HABER J. Smoking is a major risk for periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1994 : 12-18
- HANES PJ, SCHUSTER GS, LUBAS S. Binding, uptake, and release of nicotine by human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1991 **62** : 147-152
- HEASMAN PA, SEYOUR RA, KELLY PJ. The effect of systemically-administered flurbiprofen as an adjunct to toothbrushing on the resolution of experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1994 **21** : 166-170
- HORNING GM, HATCH CL, COHEN M.E. Risk indicators for periodontitis in a military treatment population. *J Periodontol* 1992 **63** : 297-302
- HUGOSON A, LAURELL L, LUNDGREN D. Frequency distribution of individuals aged 20-70 years according to severity of periodontal disease experience in 1973 and 1983. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 227-232
- KOZLOVSKY A, SINTOV A, MOLDOVAN M, TAH H. Inhibition of plaque formation by local application of a degradable controlled release system containing cetylpyridinium chloride. *J Clin Periodontol* 1994 **21** : 32-37
- LANG NP, CUMMING BR, LÖE H. Toothbrushing frequency as it relates to plaque development and gingival health. *J Periodontol* 1973 **7** : 396-405
- LÖE H, THEILADE E, JENSEN SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965 **36** : 177-187
- LOESCHE WJ, SYED SA. Bacteriology of human experimental gingivitis; effect of plaque and gingivitis score. *Infect Immun* 1978 **21** : 830-839
- MARSH PD. Dentifrices containing new agents for the control of plaque and gingivitis : microbiological aspects. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 462-467
- MARSH PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dental Res* 1994 **8** : 263-271
- MARTINEZ-CANUT P, LORCA A, MAGAN R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol* 1995 **22** : 743-749
- MCCULLOCH C. Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1994 **21** : 497-506

- MOUSQUES T, LISTGARTEN MA, PHILLIPS RW. Effect of scaling and root planning on the composition of the human subgingival microbial floral. *J Periodont Res* 1980 **15** : 144-151
- OFFENBACHER S, WILLIAMS RC, JEFFCOAT MK, HOWELL TH, ODLE BM, SMITH MA et al. Effects of NSAID on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *J Periodont Res* 1992 **27** : 207-213
- OZANICH D, WINN L, MEDINA NA, WIKESJO UME, NYGAARD-OSTBY Z. Effect of a sodium benzoate-sodium bicarbonate compound on dental plaque formation. *J Periodontol* 1993 **64** : 1067-1070
- PREBER H, BERGSTROM J, LINDER LE. Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 667-671
- RAGNARSSON E, ELIASSON S, OLAFSSON S. Tobacco smoking, a factor in tooth loss in Reykjavik, Iceland. *Scand J Dent Res* 1992 **100** : 322-326
- ROLLA G, ELLINGEN JE, GAARE D. Polydimethylsiloxane as a tooth surface-bound carrier of triclosan : a new concept in chemical plaque inhibition. *Adv Dent Res* 1994 **8** : 272-277
- RUSSELL RRB. Control of specific plaque bacteria. *Adv Dent Res* 1994 **8** : 285-290
- SAXTON CA. The effects of a dentifrice containing zinc citrate and 2,4,4'-trichloro-2-2'-Hydroxydiphenyl ether. *J Periodontol* 1986 **57** : 555-561
- SCHNEBLI HP, BRAUN NJ. Proteinase inhibitors as drugs. In AJ Barrett, G Salvesen (eds) : *Proteinase inhibitors- Research monographs in cell and tissue physiology* (Vol. 12). Amsterdam, Elsevier, 1986, pp. 613-627
- SEPPALA B, SEPPALA M, AINAMO J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 161-165
- SINGH SM, RUSTOGI KN, VOLPE AR, PETRONE DM, ROBINSON RS. Effect of a mouth-rinse containing triclosan and a copolymer on plaque formation in a normal oral hygiene regimen. *Am J Dentist* 1990 **3** : s63-s65
- THEILADE E. The non-specific theory in microbiological etiology of inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 905-911
- WAITE IM, SAXTON CA, YOUNG A, WAGG BJ, CORBETT M. The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Periodont Res* 1981 **17** : 90-100
- WILLIAMS RC, JEFFCOAT MK, HOWELL TH, PAQUETTE P, RÖLLA A, REDDY MA, GOLDHABER P. 3-year trial of flurbiprofen treatment in humans : post-treatment period. *J Dent Res* 1991 **70** : 468

8

Les stratégies vaccinales ont-elles un avenir en parodontologie ?

Les exposés des experts, comme on le verra dans ce chapitre, ne concordent pas complètement dans leurs évaluations, positive ou négative, des perspectives vaccinales. Les mêmes différences apparaissent dans les données bibliographiques. Les arguments respectifs sont présentés plus loin selon deux approches différentes.

Anticorps parodontaux

Avant de coloniser le parodonte, les micro-organismes pénètrent dans la bouche où ils sont transportés par la salive et les mouvements de déglutition vers le pharynx et l'œsophage. Cette clairance physiologique des germes buccaux, pathogènes ou non, est facilitée par les anticorps salivaires qui augmentent l'adhésion au mucus. Ces anticorps appartiennent essentiellement au système immunitaire commun à la plupart des muqueuses (Iscaki et coll., 1993). À ces anticorps « sécrétoires » s'ajoutent des anticorps d'origine sérique ou gingivale, appelés anticorps « systémiques ».

Les anticorps sécrétoires salivaires sont synthétisés par des formations lymphoïdes situées dans les glandes salivaires majeures ou mineures. De type IgA dimère, ils sont transportés de manière active à travers les cellules épithéliales grâce à un récepteur membranaire, le poly-Ig récepteur ou composant sécrétoire (SC) (Brandtzaeg, 1981). Après sécrétion, le SC reste fixé à l'IgA pour former une molécule polymérique composite (S-IgA) résistante à la plupart des protéases. Cependant, l'une des deux sous-classes d'IgA est électivement sensible à des enzymes appelées IgA₁-protéases, synthétisées par des espèces microbiennes variées (Kilian et coll., 1988), en

particulier par *Prevotella* (Frandsen et coll., 1995). Bien que les S-IgA puissent diffuser vers le liquide gingival, leur concentration y est faible et leur rôle se situe essentiellement au niveau de la muqueuse buccale.

Les anticorps du liquide gingival sont surtout de type IgG, plus accessoirement des IgM ou des IgA monomériques sans relations avec les S-IgA. Classiquement attribués à une diffusion d'anticorps sériques dans le sillon gingival, ces anticorps sont en partie synthétisés localement. Leur rôle serait de neutraliser ou d'éliminer les agents pathogènes colonisant le parodonte. Ce sont sur ces anticorps inductibles par voie systémique que reposent essentiellement les espoirs de vaccination contre les parodontopathies.

Anticorps sériques anti-bactéries parodontales

Ces anticorps ont été les plus étudiés car ils sont très stables du fait de l'absence de protéases actives dans le sérum et de la facilité à les collecter (Ebersole et coll., 1992). Les tests réalisés avec un grand nombre de bactéries pathogènes montrent que la quasi-totalité des sujets atteints de parodontopathies développe des anticorps sériques dirigés contre un ou plusieurs de ces germes, définissant ainsi des groupes de réponse (Haffajee et coll., 1995). La spécificité de la réponse est corrélée avec les différentes formes cliniques de parodontopathies ainsi qu'avec les résultats microbiologiques : anticorps anti-*Actinobacillus actinomycetemcomitans* dans la parodontite juvénile localisée (PJL) (Raney et coll., 1982; Ebersole et coll., 1983; Ling et coll., 1993), anti-*Porphyromonas gingivalis* dans la parodontite à progression rapide (PPR) (Ebersole et coll., 1991; Ebersole et Cappelli, 1994; Ebersole et coll., 1983), la parodontite juvénile généralisée (PJG), la parodontite de l'adulte (PA) (Mooney et coll., 1994; Farida et coll., 1986; Gunsolley et coll., 1987; Brown et coll., 1991; Lopatin et coll., 1992; Saito et coll., 1993a et b) et les parodontites du sujet âgé (McArthur et coll., 1995). À ces anticorps s'ajoutent d'autres spécificités, notamment anti-*Prevotella intermedia* (Baumgartner et coll., 1992), et des associations variées peuvent être observées dans la plupart des formes cliniques (Zafirooulos et coll., 1992).

Les IgG constituent l'isotype majoritaire de ces anticorps et leurs sous-classes ont été particulièrement étudiées. En effet, alors que la sous-classe majoritaire des IgG sériques totales est l'IgG₁, celle des anticorps sériques anti-*A. actinomycetemcomitans* (Ling et coll., 1993; Ebersole et Cappelli, 1994; Wilson et Hamilton, 1992, 1995a et b) et anti-*P. gingivalis* (Whitney et coll., 1992; Lopatin et Blackburn, 1992) est l'IgG₂. Ces résultats, confirmés par de nombreux laboratoires, ont été observés dans toutes les formes de parodontopathies : PJL (Ling et coll., 1993; Wilson et Hamilton, 1992), PPR (Whitney et coll., 1992), PJG (Wilson et Hamilton, 1995a et b) et PA (Lopatin et coll., 1992). L'augmentation de la proportion des IgG₂

parmi les anticorps est indépendante du pourcentage des IgG₂ totales dans le sérum qui varie selon la race (plus élevé chez les Noirs), l'âge (augmentation progressive jusqu'à la puberté) et l'atteinte parodontale (augmentée en cas de PJI) (Lu et coll., 1994). Les autres isotypes IgG₃ et IgG₄ ont été beaucoup moins étudiés du fait de leurs taux plus faibles. Les anticorps IgA sériques anti-Aa contiennent des pourcentages normaux de formes polymériques et d'IgA₁ (Brown et coll., 1991). Quant aux anticorps IgM, leur taux est généralement supérieur à celui des témoins (Ebersole et coll., 1983), excepté dans le cas de la PA où il est au contraire inférieur (Farida et coll., 1986; Schenck et coll., 1989).

L'avidité (affinité fonctionnelle) des anticorps anti-*A. actinomycetemcomitans* et anti-*P. gingivalis* est faible par rapport à celle des anticorps anti-tétaniques (Lopatin et coll., 1992). Cependant cette comparaison doit être modulée en considérant le fait que les antitoxines vaccinales sont des anticorps hyper-immuns, réputés pour leur très forte affinité. Par ailleurs, il faut souligner que, malgré plusieurs études bien réalisées, aucune conclusion cohérente ne se dégage encore des résultats obtenus sur les différences d'avidité entre les anticorps des sujets atteints de parodontopathies et ceux des témoins (Chen et coll., 1991; Whitney et coll., 1992; Mooney et coll., 1993; Saito et coll., 1993a et b).

Anticorps du fluide gingival

Bien qu'il existe une diffusion du sérum vers le fluide gingival, de nombreux arguments plaident en faveur d'une importante synthèse locale d'anticorps, surajoutée à la simple diffusion sérique. L'étude des anticorps viraux sans relation avec le parodonte (anti-cytomégalovirus, anti-coxsackie et anti-ourliens) montre que leur taux est beaucoup plus faible que dans le sérum (Hochman et coll., 1994), alors que celui des anticorps anti-bactéries parodontales, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis*, est supérieur à celui du sérum (Ebersole et Cappelli, 1994; Reinhardt et coll., 1989). Ces anticorps sont en grande majorité des IgG₂, mais l'augmentation du taux des anti-*P. gingivalis*, a été observée pour toutes les sous-classes d'IgG notamment pour les IgG₄ où le titre peut être 24 fois supérieur à celui du sérum (Reinhardt et coll., 1989). L'augmentation semble moins importante pour les anti-*A. actinomycetemcomitans* (Baumgartner et coll., 1992). Pour les IgA anti-*A. actinomycetemcomitans*, l'augmentation porte essentiellement sur les IgA₂ (Engström et coll., 1993). Dans tous les cas, il existe une bonne corrélation individuelle entre les taux sériques et gingivaux (Kinane et coll., 1993).

Des variations locales peuvent être observées chez un même sujet, selon le caractère pathologique, ou non, du site. Dans la PA, les IgG₁ et IgG₄ totales sont beaucoup plus augmentées au niveau des lésions que dans les sites

normaux, y compris en tenant compte de la concentration en albumine sérique (Kinane et coll., 1993). De la même manière, Ebersole et coll. (1994) ont montré que parmi les sites avec augmentation des IgG₄ anti-*A. actinomycetemcomitans*, 95 % étaient colonisés par cette bactérie. Une corrélation entre la concentration totale de cette dernière sous-classe et l'activité de la maladie a par ailleurs été signalée dans la PA (Wilton et coll., 1993).

Les variations des immunoglobulines locales ne concernent pas uniquement les IgG, mais également des molécules peu abondantes, mais très actives, peut-être aussi de grande importance. Ainsi, Suzuki et coll. (1995) ont récemment montré que la concentration en IgE dans le liquide gingival était très élevée avec un titre moyen de 1 208 U/ml contre 49 U/ml dans le sérum.

Corrélation inverse entre les anticorps et la sévérité clinique

Les anticorps peuvent intervenir à deux niveaux : salivaire (Smith et coll., 1994), en coopération avec les IgA sécrétoires (Schenck et coll., 1993), et local. L'absence de sévérité particulière des parodontopathies au cours des hypogammaglobulinémies communes, des déficits en IgA ou en sous-classes d'IgG ne constitue pas un argument contre le rôle protecteur des anticorps (Engström et coll., 1992; Dahlen et coll., 1993; Kirstila et coll., 1994). En effet, le déficit immunitaire est incomplet chez ces patients, la réponse locale n'a pas souvent été étudiée et des mécanismes immuns compensateurs peuvent intervenir. Par contre, il a été observé que les sujets ayant les taux d'anticorps les plus élevés, notamment d'isotype IgA (Grbic et coll., 1995), développaient des formes moins graves de PJG et de PPR (Gunsolley et coll., 1987), et que la sévérité des gingivites expérimentales chez l'homme était inversement corrélée au taux des anticorps (Danielsen et coll., 1993). Ces observations sont très en faveur d'un rôle protecteur des anticorps. En effet, leur taux devrait augmenter avec la stimulation antigénique bactérienne, et diminuer après guérison, comme cela a été confirmé par l'analyse de l'évolution des anticorps après traitement chirurgical (Chen et coll., 1991; Johnson et coll., 1993; Ebersole et coll., 1985).

Modes d'action des anticorps

D'importantes limitations théoriques ont été apportées au rôle protecteur local des anticorps du fluide gingival (McArthur et coll., 1993). La présence du complément sérique suggère que des complexes immuns locaux (Johannesen et coll., 1983) et des auto-anticorps anti-collagène (Sugawara et coll., 1992; Anusaksathien et coll., 1992) et anti-desmosomes (Govze

et coll., 1993) aggravent les lésions locales par activation de la voie « classique » anticorps-dépendante. Cependant la plupart des anticorps sont des IgG₂, qui activent très mal le complément, alors que les germes parodontaux peuvent activer directement la cascade complémentaire par la voie « alterne » sans intervention d'anticorps spécifiques (Horiba et coll., 1992). L'existence de protéases libérées par les bactéries et par les polynucléaires a été démontrée à la fois *in vivo* (Gregory et coll., 1992) et *in vitro* (Jansen et coll., 1994). Il ne semble pas cependant que ce phénomène soit suffisant pour dégrader une proportion significative d'immunoglobulines puisque le taux des anticorps locaux est au contraire supérieur à celui du sérum (Ebersole et Cappelli, 1994; Reinhardt et coll., 1989). L'objection majeure tenait à la sous-classe IgG₂, faible activateur des polynucléaires (Lopatin et coll., 1992). En fait, des expériences réalisées sur des IgG totales ont démontré que les anticorps sériques anti-*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Underwood et coll., 1993) ou anti-*Porphyromonas gingivalis* (Wilton et coll., 1993) augmentaient l'opsonisation de ces bactéries. De plus, des études sur des IgG₂ anti-*A. actinomycetemcomitans* purifiées ont montré qu'elles peuvent augmenter spécifiquement la phagocytose et la lyse de la bactérie avec la même activité que les IgG₁ (Wilson et coll., 1995a et b).

Des tests *in vitro* ont été mis au point pour démontrer le rôle protecteur des anticorps contre la lyse osseuse accompagnant les parodontites. Des cultures osseuses de voûte crânienne murine ont été incubées avec des extraits membranaires de *P. gingivalis* ou *A. actinomycetemcomitans* en présence d'anticorps humains. Une action protectrice anti-ostéoclasique a été observée avec des anticorps anti-*P. gingivalis* et, dans une moindre mesure, avec des anti-*A. actinomycetemcomitans* (Meghji et coll., 1993). De même chez le rat, des anticorps anti-fimbrilline de *P. gingivalis* (Evans et coll., 1992a et b) ainsi que des anticorps anti-*A. actinomycetemcomitans* (Eastcott et coll., 1994) ont permis de protéger les animaux contre la lyse osseuse orale induite par ces bactéries.

Spécificité des anticorps et vaccins

Le but d'un vaccin est de protéger contre la maladie et non pas d'empêcher totalement la colonisation par l'agent pathogène. Il paraît en effet irréaliste d'éliminer de façon durable des germes tels que *P. gingivalis*, qui font partie de la flore endogène de la bouche et qui induisent très précocement des anticorps spécifiques, comme l'ont montré récemment Sixou et coll. (1995). Des études se sont multipliées pour identifier les anticorps de spécificités véritablement protectrices dans l'optique d'un vaccin. En effet, la réponse spontanée est insuffisante et, comme l'ont montré des immunisations anti-*Porphyromonas gingivalis* et anti-*Prevotella*

intermedia, certains anticorps peuvent même avoir des effets délétères (Ebersole et coll., 1991). Le plus grand nombre d'études antigéniques concernent des protéines de *P. gingivalis* situées sur les fimbrias (Evans et coll., 1992a et b; Ogawa, 1994) ou à la surface cellulaire (Ogawa et coll., 1992, 1994a et b; Kokeguchi et coll., 1994; Oshikiri et coll., 1994) et des protéases (Cridland et coll., 1994). Des protections ont été obtenues dans différents modèles animaux. Le modèle du rat semble particulièrement intéressant pour la sélection et la caractérisation des antigènes vaccinaux (Eastcott et coll., 1994; Evans et coll., 1992a et b), tandis que pour les essais précédant l'emploi chez l'homme, l'utilisation du singe cynomolgus *Macaca fascicularis* (Ebersole et coll., 1990; Persson et coll., 1994a et b; Blanchard et coll., 1991; Giardino et coll., 1996) est d'autant plus appropriée que cette espèce développe des parodontites spontanées dues aux germes humains (Giardino et coll., 1996; Persson et coll., 1994a et b).

Conclusions

D'importants progrès ont été réalisés durant ces dernières années sur la nature de la réponse anticorps contre les agents des parodontopathies chez l'homme. Ces progrès ont porté sur la comparaison entre les anticorps locaux et les anticorps sériques et sur leur rôle protecteur, notamment celui de la sous-classe IgG₂. L'intérêt actuel porte de plus en plus sur l'étude de la spécificité de ces anticorps au niveau moléculaire, avec la recherche de protéines vaccinales. Ces travaux sont rendus possibles par l'utilisation de modèles animaux, notamment de macaque dont les atteintes spontanées sont superposables à celles de l'homme.

Le problème des vaccinations anti-parodontites

But et mécanismes de la vaccination

Le but d'une vaccination n'est pas d'éradiquer un micro-organisme mais de prévenir une maladie. Les études les plus récentes ont démontré que les vaccinations les plus efficaces n'empêchaient pas un certain degré d'invasion chez des sujets ne présentant pourtant aucun symptôme. En dehors des vaccinations anti-toxines, le mécanisme intime de la prévention est en grande partie inconnu. Nous savons qu'il implique des anticorps et des lymphocytes T, mais la part de chacun de ces mécanismes

n'est pas toujours déterminée. Cependant, l'efficacité individuelle de la vaccination est généralement estimée par le taux des anticorps sériques dirigés contre l'antigène vaccinal. Ces anticorps peuvent être eux-mêmes les agents protecteurs, mais ils peuvent être également en simple corrélation positive avec l'agent protecteur réel.

La mise au point d'un vaccin et son indication sont guidées par les connaissances scientifiques actuelles, même si elles sont souvent fragmentaires. En effet, l'insuffisance de ces connaissances ne doit pas constituer un frein à la recherche vaccinale car de nombreux vaccins efficaces ont été mis au point d'après des hypothèses qui n'ont pas été ultérieurement, entièrement confirmées. En ce qui concerne les parodontopathies, l'état actuel de nos connaissances semble suffisant pour servir de guide à l'établissement d'une stratégie de recherche vaccinale.

Vaccination locale ou vaccination générale ?

Le parodonte est une structure située à la limite entre le milieu extérieur et le milieu intérieur. Les germes à l'origine des parodontites sont apportés par la salive, tandis que les éléments protecteurs proviennent du sang ou sont synthétisés localement. La salive contient des anticorps d'un type particulier, les immunoglobulines A sécrétoires (S-IgA), dont l'activité a été utilisée pour la vaccination anti-poliomyélitique par voie buccale. Ce type de vaccination a l'intérêt d'une grande facilité d'administration ; en revanche, il présente une grande difficulté de mise au point car le système immunitaire sécrétoire nécessite des antigènes vivants (virus ou bactéries) capables d'une colonisation locale durable qui est malaisée à induire et non dénuée de risques infectieux. Les S-IgA n'atteignent pas (ou peu) le sulcus gingivo-dentaire qui est baigné par le fluide gingival provenant en grande partie du plasma. Les anticorps gingivaux sont essentiellement des immunoglobulines G (IgG) dont la sous-classe majoritaire est l'IgG₂ pour les anticorps anti-bactéries parodontales. Une partie de ces anticorps est synthétisée dans le parodonte ce qui explique pourquoi leur taux est plus élevé que dans le plasma. Les anticorps sériques sont en effet moins abondants que les anticorps locaux, mais ce sont également des IgG₂, sous-classe qui active peu le complément (donc peu inflammatoire) et qui semble dans ce cas précis favoriser la phagocytose par les polynucléaires. Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que la vaccination par voie parentérale avec des germes tués, ou mieux des protéines purifiées, soit la meilleure piste pour une recherche préliminaire. En effet, les vaccinations de ce type induisent des taux élevés d'anticorps de haute affinité. Cependant, les autres voies, telles que les lavages buccaux avec des vaccins tués et la voie orale avec des vaccins vivants, peuvent également stimuler simultanément le système immunitaire « systémique » qui produit les anticorps sériques.

Avec quel antigène vacciner ?

Selon le type de vaccination envisagé, systémique ou sécrétoire, la forme de l'agent immunisant et l'adjuvant utilisé seront différents. La vaccination systémique peut être réalisée par voie intramusculaire en utilisant des protéines de surface impliquées dans la pathogénicité du germe. Plusieurs molécules provenant d'agents différents peuvent être théoriquement incorporées dans un même vaccin avec un adjuvant classique. Le choix de chaque molécule est orienté par les données épidémiologiques, bactériologiques et expérimentales. L'épidémiologie et la bactériologie renseignent sur les espèces microbiennes et les sous-types les plus pathogènes et les plus fréquents. L'expérimentation animale, comportant une étape de *screening* chez le rat puis des essais sur le singe *cynomolgus*, renseigne sur la molécule (éventuellement sur les épitopes) induisant les anticorps les plus protecteurs et les mieux corrélés avec les résultats cliniques.

La vaccination sécrétoire nécessite des molécules purifiées incorporées dans des polymères ou des liposomes, ou bien des germes vivants ou des molécules d'ADN. Dans le premier cas, l'adjonction de la chaîne B et d'une petite quantité de chaîne A de la toxine cholérique semble indispensable comme adjuvant et des rappels annuels seront sans doute nécessaires. Dans le second cas, se pose le problème du vecteur : germe atténué ou recombinant. Les agents des parodontopathies étant eux-mêmes peu pathogènes, il semble difficile d'affirmer avec certitude l'innocuité totale d'un variant vaccinal et d'exclure la possibilité d'apparition de révertants pathogènes. En ce qui concerne les germes recombinants, qui peuvent en même temps contenir non seulement des protéines de plusieurs origines, mais aussi l'adjuvant cholérique, de nombreux travaux sont actuellement en cours pour établir quels agents, viraux (canari pox, adénovirus, poliovirus) ou bactériens (salmonelles, shigelles, BCG), sont les meilleurs vecteurs pour l'immunité muqueuse. La voie d'administration de ces vaccins serait buccale ou nasale. Par ailleurs l'utilisation d'ADN codant pour les molécules vaccinales comporte des risques théoriques auto-immuns et cancéreux, et n'a pas d'effet anamnétique.

Pourquoi vacciner ?

Cette question résume le point-clé du problème. La vaccination est un acte préventif qui doit être sans risque puisqu'il s'agit d'un acte réalisé sur un sujet sain et surtout sur un enfant sain. Jusqu'à présent, la mise au point de vaccins ne s'est adressée qu'à la prévention de maladies presque toujours mortelles (variole, rage, tétanos, sida), très souvent mortelles (diphtérie, typhoïde, fièvre jaune, choléra, tuberculose, hépatite B), invalidantes (poliomyélites), ou très fréquentes et parfois sévères (coqueluche, rubéole,

oreillons, rougeole). Fréquence et sévérité de la maladie sont donc les deux indications d'une vaccination auxquelles s'ajoutent des critères nouveaux, de type économique (sous réserve bien sûr d'innocuité et d'efficacité). Ils seront probablement pris en compte dans les indications futures d'une éventuelle vaccination anti-ulcéreuse. Si le développement des maladies parodontales se poursuit, leur coût fonctionnel humain total (désagrément individuel multiplié par le nombre de personnes atteintes) et leur coût financier pourraient constituer une indication à la vaccination de masse par un produit sans danger.

Conclusions

Les connaissances sur l'immunité parodontale sont encore incomplètes, mais elles sont cependant suffisantes pour établir une stratégie pour la mise au point d'un vaccin. L'indication de cette vaccination peut ne pas sembler justifiée pour le moment, mais la progression de l'incidence des parodontites, malgré l'amélioration générale de l'hygiène buccale, fait redouter que ces maladies ne deviennent le problème de l'ensemble de la population, justifiant ainsi l'indication d'une vaccination de tous les enfants. La mise au point de ce vaccin nécessitant un temps assez long, il semble indispensable que les recherches correspondantes puissent être rapidement développées.

Intérêt de la vaccination dans les thérapeutiques préventives

La vaccination est presque exclusivement utilisée à ce jour comme moyen de prévention de maladies infectieuses transmissibles mortelles ou invalidantes. Le développement des connaissances du système immunitaire et de la possibilité de le manipuler laisse cependant envisager que la vaccination puisse être utilisée à des fins thérapeutiques, pour stimuler des réponses immunitaires appropriées (immunité anti-tumorale) ou, au contraire, pour inhiber le développement de réponses immunitaires exacerbées ou indésirées (maladie auto-immunes ou allergiques).

Vaccins contre les maladies infectieuses

Il existe un certain nombre de recommandations pour l'établissement d'un vaccin contre les maladies infectieuses.

- l'agent infectieux doit être isolé et identifié,
- le mécanisme de l'effet pathogène doit être connu,
- le concept d'immunité protectrice contre la maladie doit être prouvé,
- le vaccin doit contenir les antigènes appropriés et des adjuvants capables d'induire une immunité à long terme,
- le vaccin ne doit pas présenter d'effets secondaires.

La vaccination anti-infectieuse est destinée à munir l'individu d'une mémoire immunologique vis-à-vis du pathogène avant que celui-ci entre en contact avec l'hôte. Cela permet de « gagner du temps » au moment de l'infection, puisque les cellules immunes spécifiques du pathogène sont déjà présentes chez le sujet vacciné et que le temps nécessaire à leur réactivation par le pathogène (réponse secondaire) et à l'induction d'une immunité protectrice sera très court comparé au temps nécessaire pour l'immunisation lors d'une primo-infection. L'avantage de la vaccination est, de plus, de limiter les effets pathogènes de l'infection (lésions tissulaires, complications diverses). Il apparaît donc clair que pour vacciner efficacement, il faut savoir quel type de réponses immunitaires (humorale ou cellulaire ou les deux) est capable de neutraliser l'agent infectieux (immunité humorale) et, le cas échéant, assurer la destruction de cellules infectées (immunité cellulaire).

Types de réponses immunitaires

Avant d'aborder la question de l'approche vaccinale dans la prévention des maladies parodontales, il est nécessaire de donner un aperçu des modalités de fonctionnement du système immunitaire.

L'induction d'une immunité humorale médiée par les lymphocytes B dirigée contre des antigènes protéiques requiert l'activation de lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ de type Th2 (producteurs d'IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). L'activation de ces cellules T CD4⁺ spécifiques d'antigène se fait par reconnaissance d'une forme dégradée peptidique de l'antigène présentée par les molécules de classe-II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrices d'antigène (APC) de type macrophage. L'induction d'une immunité cellulaire médiée par des lymphocytes T comporte l'activation d'autres cellules T CD4⁺ classe-II restreintes, de type Th1, impliquées comme cellules effectrices de réponses d'hypersensibilité retardée (HSR) et aussi comme cellules régulatrices (productrices IL-2, IFN- γ) nécessaires pour l'augmentation de la réponse cytotoxique (CTL) médiée par les cellules T CD8⁺. Les lymphocytes CD8⁺ reconnaissent des peptides antigéniques présentés par les molécules de classe I du CMH des APC.

Nature de l'antigène

La nature de l'antigène (exogène ou endogène) conditionne la nature de la réponse immunitaire (humorale ou cellulaire).

D'une façon générale, les antigènes exogènes (protéines, micro-organismes tués) induisent essentiellement l'activation des cellules T CD4⁺ et suffisent, en général, pour induire une HSR et des anticorps spécifiques des réponses humorales. En effet, les antigènes exogènes sont en général internalisés par endocytose, dégradés en peptides dans les compartiments endosomaux/lysosomiaux des APC où ils se lient aux molécules de classe-II. Les complexes classe-II/peptides sont ensuite transportés à la surface cellulaire et sont reconnus par le récepteur à l'antigène de cellules T CD4⁺ classe-II restreintes. Les antigènes endogènes, *i.e.* biosynthétisés dans la cellule (protéines du soi et protéines issues des micro-organismes se répliquant dans le cytoplasme cellulaire), sont dégradés en peptides dans le cytoplasme, puis transportés vers le réticulum endoplasmique où ils s'associent avec les molécules de classe-I en cours de biosynthèse. Les complexes classe-I/peptides sont ensuite transportés à la surface cellulaire et présentés aux cellules T CD8⁺/classe-I restreintes.

Différents types de vaccins

Il existe actuellement trois types de vaccins anti-infectieux : les vaccins composés du micro-organisme intact inactivé, les vaccins composés du micro-organisme intact vivant atténué et les vaccins dits « sous-unités » composés de protéines virales purifiées.

Trois autres types de vaccins sont actuellement en cours d'expérimentation : les vaccins peptidiques, les vaccins à ARN et les vaccins à ADN.

Micro-organismes intacts

- *Micro-organismes inactivés* (grippe, polio systémique, hépatite A, choléra). Les vaccins utilisant des micro-organismes tués induisent une bonne réponse anticorps et protègent de la maladie, sont faciles à préparer et peu coûteux. Ils ne permettent pas de générer de CTL et peuvent parfois avoir des effets toxiques. La reproductibilité est variable. Enfin, il est essentiel de s'assurer de l'absence totale de microorganismes vivants, ce qui peut être contraignant.

- *Micro-organismes vivants atténués* (polio oral, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, fièvre jaune). Les vaccins utilisant des micro-organismes vivants atténués sont efficaces pour induire des réponses anticorps et cytotoxiques (CTL), et confèrent généralement une bonne protection contre la maladie. Les inconvénients liés à l'utilisation de micro-organismes

vivants, bien qu'atténués, comportent les risques liés, entre autres, à la persistance possible du micro-organisme dans des tissus hôtes (cancers, pathologies auto-immunes et dégénératives, complications). Ce type de vaccin est peu recommandé chez le nourrisson. Enfin il est plus dépendant de la chaîne du froid que les « vaccins inactivés ».

- *Vaccins sous-unités* (diphtérie, tétanos, hépatite B). Il s'agit de préparations vaccinales composées non pas du pathogène intact, mais d'une « partie du pathogène » sous forme d'une ou plusieurs protéines majeures. Ce type de vaccin permet de cibler la réponse immunitaire sur la ou les protéines d'intérêt vaccinal, et ne présente pas de risques d'effets secondaires ni de complications survenant avec la vaccination par le micro-organisme intact. Un vaccin « sous-unité » induit des anticorps protecteurs mais peut aussi induire des réponses CTL. Si les protéines vaccinales sont présentes sous forme globulaire, leur phagocytose par des cellules présentatrices d'antigènes aboutit à l'apprêtement et à la présentation de peptides par les molécules de classe-I. C'est le cas du vaccin sous-unité contre l'hépatite B, produit sous forme particulière dans la levure. Les préparations vaccinales sont conditionnées sous forme lyophilisée, ce qui assure la stabilité des protéines.

Vecteurs vivants recombinants

Il s'agit de l'insertion d'un ou plusieurs gènes codant une ou des protéine(s) du pathogène d'intérêt vaccinal, dans le génome d'une bactérie ou d'un virus atténué (rendu avirulent par délétion d'une partie du génome). Ces vecteurs sont choisis pour leur efficacité à induire une forte expression du gène inséré dans les cellules hôtes. Cette approche, encore expérimentale, permet d'induire des réponses anticorps et CTL de forte intensité. Dans certains cas, les réponses peuvent être potentialisées par l'insertion de gènes codant des cytokines capables d'augmenter la réponse des cellules T auxiliaires (IL-2) et des CTL (IL-12, IFN- γ).

Les vecteurs d'expression viraux généralement utilisés en recherche sont le virus de la vaccine, l'adénovirus et le poliovirus. Les vecteurs d'expression bactériens sont *Salmonella typhi*, BCG et *Listeria*. Les vecteurs recombinants présentent plusieurs avantages qui semblent liés à la réplication du vecteur dans la cellule cible (permettant la présentation de l'antigène sur les voies classe I et classe II) et à l'expression d'une forte densité d'antigène :

- induction d'une immunité ciblée contre un antigène donné, voire contre un peptide immunodominant particulier,
- induction d'une mémoire immunologique,
- effet protecteur même après vaccination par voie orale (ou via d'autres muqueuses), qui dépend de la propriété invasive du vecteur qui pallie la dégradation dans le tube digestif,
- possibilité de combiner plusieurs vaccins en une seule dose vaccinale.

Les inconvénients des vecteurs recombinants sont essentiellement les risques de pathogénèse associés à la réversion vers la virulence. On ne sait pas combien de temps le vecteur persiste dans la cellule hôte, ni si la persistance du vecteur dans l'organisme (qui est semble-t-il nécessaire au développement de la mémoire immunologique) pourrait générer à terme des complications, voire des cancers. En outre, l'induction d'une réponse immune contre les antigènes du vecteur lui-même peut limiter l'efficacité d'immunisations de rappel, qui pourraient aboutir à l'élimination du vecteur avant que la réponse mémoire ait eu le temps d'être stimulée.

Vaccination par l'ADN nu recombinant

Récemment, le traitement de maladies génétiques par apport des gènes déficients (thérapie génique) a ouvert une nouvelle voie dans la mise au point de nouvelles stratégies vaccinales fondées, selon un principe analogue, sur l'administration par injection transépidermique ou intramusculaire d'ADN bactérien plasmidique « nu » contenant un ou plusieurs gènes codant des protéines eucaryotes. L'ADN plasmidique recombinant est ainsi présent dans le cytoplasme cellulaire, puis transcrit dans le noyau cellulaire grâce au matériel enzymatique de la cellule hôte, mais ne possède aucune séquence codant les protéines bactériennes, ni aucune séquence d'intégration dans le génome hôte. La protéine synthétisée est exprimée dans le cytoplasme, accessible à la présentation par les molécules de classe-I et capable d'induire des CTL ainsi qu'une immunité humorale mémoire. De nombreux travaux ont montré que cette approche est efficace pour l'immunisation contre des antigènes infectieux (virus influenza, VIH) et susceptible de protéger contre la maladie. Des essais cliniques phase I et II de vaccination par l'ADN nu sont actuellement en cours chez les sujets atteints de sida. Des études sont actuellement développées pour tester l'innocuité de l'ADN vaccinal.

Les avantages de la vaccination par ADN recombinant sont :

- la genèse d'une immunité humorale et cellulaire avec une mémoire de longue durée,
- l'absence de risques de virulence causés par les vecteurs recombinants vivants,
- la possibilité de combiner plusieurs antigènes dans des vaccins multivalents contre plusieurs pathogènes,
- la diminution du nombre de vaccinations chez l'enfant, nécessaires pour conférer une protection,
- l'efficacité pour la vaccination contre des infections chroniques (hépatite, VIH).

Les inconvénients potentiels sont la possibilité d'intégration de matériel génétique dans le génome et les risques de mutagenèse chez l'hôte. Il reste aussi à préciser dans quelle mesure une expression prolongée de l'antigène dans la cellule (favorisant une immunité mémoire) pourrait aboutir à une tolérance (l'antigène serait alors considéré comme un antigène du soi) ou, au contraire, à des lésions tissulaires (liées à des réponses immunitaires persistantes).

La vaccination au sens pasteurien peut-elle être envisagée dans la prévention des maladies parodontales?

La réponse implique de poser quatre questions essentielles : Les maladies parodontales sont-elles des maladies infectieuses ou des maladies inflammatoires chroniques évoluant par poussées? Le ou les pathogènes en cause sont-ils des agents transmissibles directement impliqués dans le déclenchement et la progression de la maladie? La réponse immunitaire est-elle protectrice ou plutôt génératrice des lésions? La thérapeutique la plus appropriée repose-t-elle sur la vaccination ou sur un traitement anti-inflammatoire topique?

En outre, l'indication d'une vaccination dans la prévention de maladies doit tenir compte de deux aspects :

- Un aspect médical : une immunisation peut protéger contre le développement de maladies et des lésions, de préférence (mais pas nécessairement) avec élimination du pathogène. Protection de l'individu, mais surtout de la population contre des maladies transmissibles graves et invalidantes, voire mortelles. L'efficacité vaccinale étant souvent dépendante de l'administration du pathogène vivant, une vaccination n'est pas toujours sans danger : la décision relative à l'établissement d'un nouveau vaccin doit prendre ces éléments en considération.
- Un aspect socio-économique : si le vaccin est recommandé, devra-t-il être prescrit à la population générale ou plus particulièrement à un ou des groupes d'individus « à risques ». Il est important de comparer, en outre, l'effet bénéfique de la vaccination à celui des agents pharmacologiques (anti-inflammatoires topiques) ou immunologiques (immunisation passive).

LES MALADIES PARODONTALES PEUVENT-ELLES ÊTRE CONSIDÉRÉES
COMME DES MALADIES INFECTIEUSES?

Les données bibliographiques, largement insuffisantes, ne permettent pas d'élucider l'étiologie de la maladie. Les lésions semblent être associées à un seuil de quantité des bactéries commensales de la flore, présentes dans la plaque gingivale, mais cela n'est pas absolu et reste vrai seulement pour certains individus dits « à risque ». Par définition, il n'y a donc pas de

caractère infectieux ni contagieux, puisqu'il s'agit de symbiotes et non pas de micro-organismes étrangers au milieu buccal.

LES MALADIES PARODONTALES SONT-ELLES DUES À UN DYSFONCTIONNEMENT IMMUNITAIRE ?

L'analyse de la littérature ne permet pas de conclure que les maladies parodontales sont associées à une déficience partielle ou totale de l'immunité spécifique. En effet, quel que soit le type de maladie parodontale considérée, la présence d'anticorps spécifiques de plusieurs bactéries de la plaque en quantité plus élevée chez les patients signe le déclenchement d'une immunité spécifique avec contribution des lymphocytes B et des lymphocytes auxiliaires CD4⁺. L'analyse plus fine et qualitative des anticorps spécifiques présents dans le liquide crévicaire des patients révèle toutefois :

- une répartition en sous-classes d'IgG évoquant un rôle limité à l'opsonisation des bactéries ou l'activation de polynucléaires ;
- une plus faible avidité des anticorps (susceptibilité à se fixer sur différents épitopes antigéniques) ; dans des modèles expérimentaux animaux, cette avidité semble être augmentée par le traitement. Cependant, il n'existe pas actuellement de modèle animal satisfaisant permettant d'extrapoler les résultats de l'animal à l'homme (composition de la flore buccale et dentition de l'homme différentes de celles du rat, du chien et du singe). D'autre part, il y a peu d'arguments pour penser que la pathologie parodontale est liée à une avidité plus faible des anticorps dirigés contre les bactéries de la plaque gingivale, ou à la production de sous-classes d'IgG fonctionnellement importantes pour l'élimination et/ou la destruction de ces bactéries.

LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INDUITE AU COURS DES PARODONTOPATHIES EST-ELLE PROTECTRICE OU PATHOGÈNE ?

Dans les parodontopathies, la réponse immune contre les bactéries comporte, outre l'immunité humorale, une immunité cellulaire (macrophages, cellules T CD4⁺, etc.) également impliquée dans la réponse inflammatoire, via la production d'une cascade de cytokines dotées d'effets pro-inflammatoires. On note la présence, dans la muqueuse gingivale, de cellules T effectrices de l'immunité cellulaire (lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺), de macrophages et surtout de cellules dendritiques de Langerhans (cellules sentinelles de l'immunité des muqueuses). En outre, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont retrouvées dans le fluide gingival. Ces signaux d'activation cellulaire sont comparables à ceux générés au cours d'une réponse immunitaire. La présence de lymphocytes CD4⁺, impliqués dans l'hypersensibilité retardée, et de lymphocytes CD8⁺, impliqués dans la cytotoxicité et la lyse de cellules infectées, évoque la possibilité d'induction locale de lésions, peut-être par réactivité croisée entre antigènes bactériens et antigènes tissulaires, comme cela est bien connu dans de nombreux

systèmes. L'ensemble de ces analyses suggère que la réponse immunitaire serait non pas protectrice, mais plutôt destructrice dans cette affection.

VACCINATION OU TRAITEMENT TOPIQUE?

L'effet pathogène de la réponse immunitaire au cours des maladies parodontales semble corrélé à l'apparition d'une inflammation chronique évoluant par poussées, de façon analogue aux maladies inflammatoires chroniques du tube digestif. Cette similitude suggère la possibilité d'une réponse immune par défaut de tolérance orale, résultant de l'absence de mécanismes régulateurs d'immunité cellulaire contre des antigènes de la flore saprophyte ou d'antigènes protéiques.

Si tel est le cas, une approche vaccinale destinée à stimuler l'immunité cellulaire ne paraît pas souhaitable, et des traitements topiques anti-inflammatoires pourraient limiter la progression et la chronicité des lésions.

Toutefois, dans les cas où certaines bactéries semblent jouer un rôle important dans la pathogénie des lésions, l'immunisation passive avec des anticorps spécifiques de la bactérie en cause (par injection locale, subgingivale) pourrait réduire la charge bactérienne à des taux plus physiologiques. C'est le cas en particulier de la parodontose juvénile, où la présence de taux élevés d'*Actinobacillus actinomycetemcomitans* paraît directement corrélée à la pathogénie des lésions. Par contre, l'immunisation systémique ou même locale avec la bactérie inactivée, ou (si elles sont connues) avec les protéines impliquées dans l'attachement des bactéries à la plaque, risquerait d'induire, outre des anticorps spécifiques (en admettant que leur augmentation suffise à contrôler l'attachement des bactéries), des réponses immunes cellulaires qui, selon le raisonnement développé ci-dessus, ne feraient qu'exacerber la réaction inflammatoire et les réponses immunes pathogènes.

Perspectives de recherche

L'état actuel des problèmes de santé publique et socio-économiques posés par les maladies parodontales ne permet pas d'envisager la vaccination comme une approche préventive des lésions parodontales. Il est possible de développer dans un avenir proche deux pistes de recherche : un axe de recherche clinique pouvant apporter des solutions thérapeutiques à court terme; un axe de recherche fondamentale visant à définir à moyen terme les mécanismes immunologiques impliqués dans les étapes précoces de présentation antigénique conduisant à la pathologie inflammatoire.

Le projet de recherche clinique repose sur l'administration d'anti-inflammatoires topiques de type ciclosporine A et de rétinoïdes (dérivés de la vitamine A), qui ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement d'autres maladies inflammatoires chroniques d'étiologie connue ou inconnue.

Le projet de recherche fondamentale comporte deux axes principaux : l'analyse des mécanismes impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T dans la muqueuse buccale, et aboutissant à une hypersensibilité retardée; l'analyse de la possibilité d'induire une tolérance orale aux bactéries de la flore buccale le plus souvent associées aux maladies parodontales.

RÉFÉRENCES

- ANUSAKSATHIEN O, SINGH G, MATTHEWS N, DOLBY AE. Autoimmunity to collagen in adult periodontal disease : immunoglobulin classes in sera and tissue. *J Periodont Res* 1992 **27** : 55-61
- BAUMGARTNER JC, FALKLER WA JR, BERNIE RS, SUZUKI JB. Serum IgG reactive with oral anaerobic microorganisms associated with infections of endodontic origin. *Oral Microbiol Immunol* 1992 **7** : 106-110
- BLANCHARD SB, COX SE, EBERSOLE JL. Salivary IgA response to *Porphyromonas gingivalis* in the cynomolgus monkey. I. Total IgA and IgA antibody levels to *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* 1991 **6** : 341-349
- BRANDTZAEG P. Transport models for secretory IgA and secretory IgM. *J Clin Exp Immunol* 1981 **44** : 221-232
- BROWN TA, BYRES L, GARDNER M, VAN DYKE TE. Subclass and molecular form of immunoglobulin A antibodies to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis. *Infect Immun* 1991 **59** : 1126-1130
- CHEN C, SLOTS J. The current status and future prospects of altering the pathogenic microflora of periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* 1993 : 71-77
- CHEN HA, JOHNSON BD, SIMS TJ, DARVEAU RP, MONCLA BJ, WHITNEY CW, ENGEL D, PAGE RC. Humoral immune response to *Porphyromonas gingivalis* before and following therapy in rapidly progressive periodontitis patients. *J Periodontol* 1991 **62** : 781-791
- DAHLEN G, BJÖRKANDER J, GAHNBERG L, SLOTS J, HANSON LA. Periodontal disease and dental caries in relation to primary IgG subclass and other humoral immunodeficiencies. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 7-13
- DANIELSEN B, WILTON JM, BAEUM V, JOHNSON NW, FEJERSKOV O. Serum immunoglobulin G antibodies to *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* and *Streptococcus sanguis* during experimental gingivitis in young adults. *Oral Microbiol Immunol* 1993 **8** : 154-160
- EASTCOTT JW, YAMASHITA K, TAUBMAN MA, HARADA Y, SMITH DJ. Adoptive transfer of cloned T helper cells ameliorates periodontal disease in nude rats. *Oral Microbiol Immunol* 1994 **9** : 284-289
- EBERSOLE JL, BRUNSVOLD M, STEFFENSEN B, WOOD R, HOLT S.C. Effects of immunization with *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* on progression of ligature-induced periodontitis in the nonhuman primate *Macaca fascicularis*. *Infect Immun* 1991 **59** : 3351-3359
- EBERSOLE JL, CAPPELLI D. Gingival crevicular fluid antibody to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 1994 **9** : 335-344

- EBERSOLE JL, CAPELLI D, STEFFEN MJ. Characteristics and utilization of antibody measurements in clinical studies of periodontal disease. *J Microbiol* 1992 **63** : 1110-1116
- EBERSOLE JL, KRAIG E, BAUMAN G, SPITZNAGEL JK, KOLODRUBETZ D. Molecular approaches to leucotoxin as a virulence component in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Arch Oral Biol* 1990 **35** : 69S-78S
- EBERSOLE JL, TAUBMAN MA, SMITH DJ, HAFFAJEE AD. Effect of subgingival scaling on systemic antibody responses to oral microorganisms. *Infect Immun* 1985 **48** : 534-539
- EBERSOLE JL, TAUBMAN MA, SMITH DJ, HAMMOND BF, FREY DE. Human immune responses to oral microorganisms. II. Serum antibody responses to antigens from *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* and the correlation with localized juvenile periodontitis. *J Clin Immunol* 1983 **3** : 321-331
- ENGSTRÖM GN, ENGSTRÖM PE, HAMMARSTRÖM L, SMITH CI. Oral conditions in individuals with selective immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Periodontol* 1992 **63** : 984-989
- ENGSTRÖM PE, LARSSON A, NORHAGEN G, SMITH CIE, SÄLBERG M, HELGELAND K, HAMMARSTRÖM L. Specificity and levels of oral and systemic antibodies to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 746-751
- EVANS RT, KLAUSEN B, GENCO RJ. Immunization with fimbrial protein and peptide protects against *Porphyromonas gingivalis* -induced periodontal tissue destruction. *Adv Exp Med Biol* 1992a **327** : 255-261
- EVANS RT, KLAUSEN B, SOJAR HT, BEDI GS, SFINTESCU C, RAMAMURTHY NS, GOLUB LM, GENCO RJ. Immunization with *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis* fimbriae protects against periodontal destruction. *Infect Immun* 1992b **60** : 2926-2935
- FARIDA R, MARSH PD, NEWMAN HN, RULE DC, IVANYI L. Serological investigation of various forms of inflammatory periodontitis. *J Periodont Res* 1986 **21** : 365-374
- FARIDA R, WILSON M, IVANYI L. Serum IgG antibodies to liposaccharides in various forms of periodontal disease in man. *Arch Oral Biol* 1986 **11** : 711-715
- FRANSEN EVG, REINHOLDT J, KJELDEN M, KILIAN M. *In vivo* cleavage of immunoglobulin A1 by immunoglobulin A1 proteases from *Prevotella* and *Campylobacter* species. *Oral Microbiol Immunol* 1995 **10** : 281-296
- GIARDINO A, EBERSOLE JL, HOLT SC. Characteristics of systemic antibody responses of nonhuman primates following active immunization with *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Bacteroides fragilis*. *Oral Microbiol Immunol* 1996 **11** : 79-87
- GOVZE Y, HERZBERG MC. Serum and gingival crevicular fluid anti-desmosomal antibodies in periodontitis. *J Periodontol* 1993 **64** : 603-608
- GRBIC JT, SINGER RE, JANS HH, CELENTI RS, LAMSTER IB. Immunoglobulin isotypes in gingival crevicular fluid : possible protective role of IgA. *J Periodontol* 1995 **66** : 55-61
- GREGORY RL, KIM DE, KINDLE JC, HOBBS LC, LLOYD DR. Immunoglobulin-degrading enzymes in localized juvenile periodontitis. *J Periodont Res* 1992 **27** : 176-183
- GUNSOLLEY JC, BURMEISTER JA, TEW JG, BEST AM, RANNEY RR. Relationship of serum antibody to attachment level patterns in young adults with juvenile periodontitis or generalized severe periodontitis. *J Periodontol* 1987 **58** : 314-320
- HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS, TAUBMAN MA, SIOSON J, SMITH DJ. Patterns of antibody response in subjects with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1995 **10** : 129-137

- HOCHMAN N, MIZRACHI E, EHRLICH J, MORAG A, SCHLESINGER M, EVER-HADANI P, ZAKAY-RONES Z. Prevalence of viral antibodies in gingival crevicular fluid. *Microbiologica* 1994 **17** : 75-84
- HORIBA N, MAEKAWA Y, YAMAUCHI Y, ITO M, MATSUMOTO T, NAKAMURA H. Complement activation by lipopolysaccharides purified from Gram-negative bacteria isolated from infected root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon* 1992 **74** : 648-651
- ISCAKI S, BOUVET JP. Human secretory immunoglobulin A and its role in mucosal defence. *Bulletin de l'Institut Pasteur* 1993 **91** : 203-224
- JANSEN HJ, VAN DER HOEVEN JS, VAN DEN KIEBOOM CWA, GÖERTZ JHC, CAMP PJM, BAKKEREN JAJM. Degradation of immunoglobulin G by periodontal bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 1994 **9** : 345-351
- JOHANNESSEN AC, NILSEN R, SKAUG N. Deposits of immunoglobulins and complement factor C3 in human dental periapical inflammatory lesions. *Scand J Dent Res* 1983 **91** : 191-199
- JOHNSON V, JOHNSON BD, SIMS TJ, WHITNEY CW, MONCLA BJ, ENGEL LD, PAGE RC. Effects of treatment on antibody titer to *Porphyromonas gingivalis* in gingival crevicular fluid of patients rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* 1993 **64** : 559-565
- KILLAN M, MESTECKI J, RUSSELL MW. Defense mechanisms involving Fc-depending functions of immunoglobulin A and their subversion by immunoglobulin A proteases. *Microbiol Rev* 1988 **52** : 296-303
- KINANE DF, MOONEY J, MCFARLANE TW, MCDONALD M. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patients with chronic periodontitis : correlation with clinical indices. *Oral Microbiol Immunol* 1993 **8** : 65-68
- KIRSTILA V, TENUOVO J, RUUSKANEN O, NIKOSKELAINEN J, IRJALA K, VIJLA P. Salivary defense factors and oral health in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994 **14** : 229-236
- KOKEGUCHI S, MIYAMOTO M, OHYAMA H, HONGYO H, TAKIGAWA M, KURIHARA H, MURAYAMA Y, KATO K. Biochemical properties of the major outer membrane proteins of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbios* 1994 **77** : 247-252
- LING TY, SIMMS TJ, CHEN HA, WHITNEY CW, MONCLA BJ, ENGEL LD, PAGE RC. Titer and subclass distribution of serum IgG antibody reactive with *Actinobacillus actinomycetem-comitans* in localized juvenile periodontitis. *J Clin Immunol* 1993 **13** : 101-112
- LOPATIN DE, BLACKBURN E. Avidity and titer of immunoglobulin G subclasses to *Porphyromonas gingivalis* in adult periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 1992 **7** : 332-337
- LU H, WANG M, GUNSOLLEY JC, SCHENKEIN HA, TEW JG. Serum immunoglobulin G subclass concentrations in periodontally healthy and diseased individuals. *Infect Immun* 1994 **62** : 1677-1682
- MCARTHUR WP, BLOOM C, TAYLOR M, SMITH J, WHEELER T, MAGNUSON NI. Antibody responses to suspected periodontal pathogens in elderly subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1995 **22** : 842-849
- MCARTHUR WP, CLARK WB. Specific antibodies and their potential role in periodontal diseases. *J Periodontol* 1993 **64** : 807-818
- MCDONNELL M, ASKARI F. Molecular medicine : DNA vaccines. *N Engl J Med* 1996 **134** : 42-45

- MEGHJI S, HENDERSON B, WILSON M. High titer antisera from patients with periodontal disease inhibit bacterial capsule-induced bone breakdown. *J Periodont Res* 1993 **28** : 115-121
- MOONEY J, ADONOGIANAKI E, KINANE DF. Relative avidity of serum antibodies to putative periodontogens in periodontal disease. *J Periodont Res* 1993 **28** : 444-450
- MOONEY J, KINANE DF. Humoral immune responses to *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis and rapidly progressive periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1994 **9** : 321-326
- OGAWA T. The potential protective immune responses to synthetic peptides containing conserved epitopes of *Porphyromonas gingivalis* fimbrial protein. *J Med Microbiol* 1994a **41** : 349-358
- OGAWA T. Molecular cloning and characterization of the genes encoding the immunoreactive major cell-surface proteins of *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett* 1994b **120** : 23-30
- OGAWA T, KURIBAYASHI S, SHIMAUCHI H, TODA T, HAMADA S. Immunochemical and biochemical characterization of outer membrane proteins of *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1992 **60** : 4528-4533
- OSHIKIRI K, KAWAMURA I, HARA K, MITSUYAMA M. Specific immune response to the 40-kDa outer-membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Arch Oral Biol* 1994 **39** : 707-713
- PERSSON GR, ENGEL D, WHITNEY C, DARVEAU R, WEINBERG A, BRUNSVOLD M, PAGE RC. Immunization against *Porphyromonas gingivalis* inhibits progression of experimental periodontitis in nonhuman primates. *Infect Immun* 1994a **62** : 1026-1031
- PERSSON GR, ENGEL LD, WHITNEY CW, WEINBERG A, MONCLA BJ, DARVEAU RP, HOUSTON L, BRAHAM P, PAGE RC. Macaca fascicularis as a model in which to assess the safety and efficacy of a vaccine for periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1994b **9** : 104-111
- RANNEY RR, YANNI NR, BURMEISTER JA, TEW JG. Relationship between attachment loss and precipitating serum antibody to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adolescents and young adults having severe periodontal destruction. *J Periodontol* 1982 **53** : 1-7
- REINHARDT RA, McDONALD TL, BOLTON RW, DUBOIS LM, KALDAHL WB. IgG subclasses in gingiva crevicular fluid from active versus stable periodontal sites. *J Periodontol* 1989 **60** : 44-50
- SAITO A, HOSAKA Y, NAKAGAWA T, SEIDA K, YAMADA S, TAKAZOE I, OKUDA K. Significance of serum antibody against surface antigens of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in patients with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1993a **8** : 146-153
- SAITO A, HOSAKA Y, NAKAGAWA T, YAMADA S, OKUDA K. Relative avidity of serum immunoglobulin G antibody for the fimbria antigen of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in patients with adult periodontitis. *Infect Immun* 1993b **61** : 332-334
- SCHENCK K, POPPELSDORF D, DENIS C, TOLLEFSEN T. Levels of salivary IgA antibodies reactive with bacteria from dental plaque are associated with susceptibility to experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 411-417
- SCHENCK K, PORTER SR, TOLLEFSEN T, JOHANSEN JR, SCULLY C. Serum levels of antibodies against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in various forms of human periodontitis. *Acta Odontol Scand* 1989 **47** : 271-277
- SIXOU JL, BONNAURE-MALLET M, MOUTON C. Serum antibodies to *Porphyromonas gingivalis* in children. *J Periodontol* 1995 **66** : 369-376

- SMITH DJ, VAN HOUTE J, KENT R, TAUBMAN MA. Effect of antibody in gingival crevicular fluid on early colonization of exposed root surface by mutans streptococci. *Oral Microbiol Immunol* 1994 **9** : 65-69
- SUGAWARA M, YAMASHITA K, YOSHIE H, HARA K. Detection of, and anti-collagen antibody produced by CD5-positive B cells in inflamed gingival tissues. *J Periodont Res* 1992 **27** : 489-498
- SUZUKI T, SUGITA N, YOSHIE H, HARA K. Presence of activated eosinophils, high IgE and sCD23 titers in gingival crevicular fluid of patients with adult periodontitis. *J Periodont Res* 1995 **30** : 159-166
- UNDERWOOD K, SJÖSTRÖM K, DARVEAU R, LAMONT R, SCHENKEIN H, GUNSOLLEY J, PAGE R, ENGEL D. Serum antibody opsonic activity against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J Infect Dis* 1993 **168** : 1436-1443
- WHITNEY C, ANT J, MONCLA B, JOHNSON B, PAGE R, ENGEL D. Serum immunoglobulin G antibody to *Porphyromonas gingivalis* in rapidly progressive periodontitis : titer, avidity, and subclass distribution. *Infect Immun* 1992 **60** : 2194-2200
- WILSON ME, BRONSON PM, HAMILTON RG. Immunoglobulin G2 antibodies promote neutrophil killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1995a **63** : 1070-1075
- WILSON ME, HAMILTON RG. Immunoglobulin G subclass response of juvenile periodontitis subjects to principal outer membrane proteins of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1995b **63** : 1062-1069
- WILSON ME, HAMILTON RG. Immunoglobulin G subclass response of localized juvenile periodontitis. *Infect Immun* 1992 **60** : 1806-1812
- WILTON JM, BAMPTON JL, HURST TJ, CAVES J, POWELL JR. Interleukin -1b and IgG subclass concentrations in gingival crevicular fluid from patients with adult periodontitis. *Arch Oral Biol* 1993 **38** : 55-60
- WILTON JMA, HURST TJ, STERNE JAC. Elevated opsonic activity for *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis* in serum from patients with a history of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993 **20** : 563-569
- ZAFIROPOULOS GG, FLORES-DE-JACOBY L, HUNGERE KD, NISENGARD RJ. Humoral antibodies in periodontal disease. *J Periodontol* 1992 **63** : 80-86

III

T

hérapeutiques

Thérapeutiques en parodontologie

Approches thérapeutiques

Dès que l'on sort du cadre de la prévention et des stratégies de contrôle de la plaque par le malade lui-même, ou sur un plan prospectif, par des vaccins, on peut distinguer deux types d'approches thérapeutiques : les traitements non chirurgicaux et chirurgicaux. Ces thérapeutiques visent globalement à traiter la maladie parodontale, la stopper, voire la guérir, et à gommer les altérations tissulaires engendrées. Certaines de ces thérapeutiques visent de surcroît à restaurer les tissus en l'état où ils figuraient avant la dégradation entraînée par ces pathologies.

Selon le type de lésion et de destructions, le praticien va privilégier l'une ou l'autre, ou encore l'une puis l'autre après une période de réévaluation.

Traitements non chirurgicaux

Ce sont essentiellement des traitements à visée antibactérienne (Ciancio, 1989) qui incluent le détartrage suivi de surfaçage radiculaire puis d'une pharmacothérapie et d'un contrôle de la plaque.

Pour les lésions gingivales, l'essentiel de la thérapeutique consistera en un assainissement par détartrage et, éventuellement, un surfaçage suivi par l'enseignement du contrôle de plaque.

Contrôle de la plaque supra-gingivale

Le contrôle de la plaque supra-gingivale par des soins personnels d'hygiène bucco-dentaire et par des détartrages pratiqués régulièrement par des professionnels résout une bonne partie des problèmes gingivaux

et prévient la récurrence de l'inflammation gingivale, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte. Des instructions d'hygiène claires et bien comprises du patient, couplées avec le détartrage et le surfaçage, constituent des thérapeutiques suffisantes pour traiter la parodontite initiale.

Des suivis thérapeutiques sur des périodes de 2 à 5 ans confirment la valeur de cette approche. Si une telle thérapeutique supra-gingivale est entreprise, à moyen terme, une thérapeutique d'élimination de la plaque sous-gingivale peut ne plus être nécessaire. Un contrôle parfait de la plaque supra-gingivale influence la composition de la plaque sous-gingivale dans des poches dont la profondeur va jusqu'à 6 mm. Le contrôle de la plaque supra-gingivale intervient également dans la recolonisation sous-gingivale après surfaçage radiculaire. En l'absence de rigueur dans les pratiques d'hygiène bucco-dentaire, des bâtonnets et des spirochètes recolonisent la plaque sous-gingivale en 4 et 8 semaines. Le contrôle effectué par le patient est donc extrêmement important, encore qu'il faille relativiser la portée de son action car on ne peut pas éviter totalement une recolonisation bactérienne.

En conclusion, le contrôle de la plaque supra-gingivale, avec ou sans intervention de professionnels, influence la flore sous-gingivale ou influence la nature des germes qui recolonisent les surfaces traitées par surfaçage. Il s'agit donc d'une première mesure thérapeutique. Des études cliniques utilisant l'index CPITN (*community periodontal index of treatment needs*) ont même montré des améliorations de l'état des gencives par simple élimination de la plaque.

Surfaçage

Le surfaçage trouve cependant des indications en thérapeutique parodontale car :

- le tartre et la plaque sous-gingivale contaminent les surfaces radiculaires des poches parodontales;
- la présence de lacunes de résorption constitue une porte d'entrée pour les bactéries dans le ciment (et ses craquelures) ainsi que dans la dentine;
- les endotoxines bactériennes ou les lipopolysaccharides (LPS) sont adsorbés par les surfaces cimentaires. Cette donnée est controversée, la taille des molécules de LPS excluant à peu près leur pénétration dans le ciment intact. L'incorporation ou l'adsorption sur des dépôts associés à ces surfaces est plus probable. Les LPS sont détectés à la surface externe du ciment altéré par la pathologie parodontale, mais ne sont apparemment pas présents dans la surface interne du ciment. Ceci traduit deux faits : d'une part, que le surfaçage est nécessaire afin d'éliminer cette couche de ciment contaminée par les toxines bactériennes et, d'autre part, qu'il n'est pas nécessaire d'éliminer le ciment dans toute son épaisseur, l'altération restant superficielle.

Détartrage

Le détartrage supra- et sous-gingival sera effectué manuellement ou à l'aide d'ultrasons. Les deux techniques semblent efficaces, également pour l'élimination des endotoxines associées aux surfaces radiculaires. Le surfaçage sera obligatoirement effectué avec des curettes pour certains cas; pour d'autres, il y a de réels avantages à utiliser les ultrasons qui, par leur activité de cavitation, peuvent intensifier l'efficacité du débridement. Certains considèrent que le traitement par ultrasons procure un meilleur accès dans des endroits difficiles à atteindre, en particulier au niveau des furcations radiculaires. Il consiste à ôter tout dépôt des surfaces radiculaires et à réduire les irrégularités de surface. Selon certains auteurs, 10 à 12 minutes sont nécessaires par dent; selon d'autres, par sextant, 25 à 30 minutes constituent un temps moyen. Ces thérapeutiques seraient efficaces jusqu'à une profondeur de poche de 5 mm, au-delà de laquelle des thérapeutiques chirurgicales seraient indispensables, assertion que contredisent d'autres auteurs, affirmant la possibilité de thérapeutiques non chirurgicales sur des poches de 6 mm environ.

Le détartrage sous-gingival laisse persister des fragments de tartre résiduel, même si l'intervention s'effectue par un abord chirurgical. Listgarten et Ellegaard (1973) ont montré que l'épithélium pouvait former une attache avec le tartre. Il semble que la guérison se produise sur des surfaces traitées après que la plus grande partie des dépôts ait été éliminée; toutefois, il est difficile d'obtenir une surface idéalement propre et lisse. Le débridement réalisé lors de l'intervention permet d'éliminer une bonne partie du tartre et de la plaque ce qui suffit à assurer une évolution favorable. Enfin, ces techniques enlèvent la plaque adhérente ainsi que les dépôts bactériens sur les surfaces radiculaires.

Débridement

Le débridement des surfaces radiculaires permet d'éliminer en grande partie les LPS. Des études montrent que leur élimination totale du ciment ne peut constituer un objectif clinique valable. Le poli des surfaces pourrait constituer un indicateur valable, cependant, le poli n'est pas synonyme d'absence de dépôts. La situation particulièrement complexe des furcations radiculaires et la présence de dépôts résiduels n'impliquent pas une absence de guérison. Les interventions « aveugles » ou à « ciel ouvert » donnent des résultats statistiquement comparables quand des débridements sont effectués sur de telles lésions. Dans le même ordre d'idée, il est clair que plus une poche est profonde, plus il est difficile d'effectuer un bon surfaçage. Selon Listgarten et coll. (1978), des poches de plus de 7 mm peuvent être traitées; d'autres auteurs concluent même qu'il n'y a pas de profondeur limite à des interventions non chirurgicales.

Curetage

Le curetage des parois sous-gingivales des poches parodontales est une intervention qui s'effectue inévitablement au cours des détartrages sous-gingivaux et des surfaçages radiculaires. Il ne semble pas qu'un réel bénéfice soit obtenu quand il est pratiqué systématiquement en plus des interventions précitées, l'élimination de tissus ne semblant pas être bénéfique, d'autant que de telles procédures facilitent la pénétration bactérienne.

Toutes ces techniques non chirurgicales donnent de réels résultats en termes de réduction de profondeur de poche (Kieser, 1994), mais sont moins performantes que les techniques chirurgicales. En outre, le praticien est amené à dépister et corriger des microtrauma et dysfonctions lors de traitements et ajustements occlusaux. Dans le cadre de l'urgence ou de la temporisation, on peut immobiliser par ligatures ou attelles collées (grilles, onlay etc.). Ces pratiques sont sans effets réels et ne guérissent pas la « mobilité ». Elles font cependant partie de la nomenclature des actes professionnels en parodontologie. Des traitements orthodontiques peuvent s'avérer nécessaires avant d'entreprendre des thérapeutiques corrigeant des désordres locaux.

On doit ajouter à cette liste non exhaustive des thérapeutiques non chirurgicales, les irrigations effectuées avec des antiseptiques locaux (type chlorhexidine), les antibiothérapies systémiques (type Metronizadol) ou les antibiothérapies à libération lente.

Thérapeutiques chirurgicales

Il s'agit essentiellement de chirurgie muco-gingivale et gingivo-osseuse traitant les poches parodontales et leurs effets : les poches parodontales sont éliminées avec ou sans mise en œuvre de techniques de réattache et de régénération du tissu altéré.

Chirurgie muco-gingivale

La chirurgie muco-gingivale est une chirurgie de surface, visant à améliorer l'environnement parodontal et le bon contrôle de la plaque par le patient ou un professionnel (parodontologiste ou hygiéniste dans les pays où une telle profession est reconnue). À l'origine, le terme de chirurgie muco-gingivale était relatif aux procédures destinées à préserver la gencive, supprimer les freins et les insertions musculaires aberrantes et augmenter la profondeur des vestibules. Il se réfère aujourd'hui à des interventions destinées à corriger les défauts de morphologie, la position ou la quantité de la gencive autour des dents. Il peut s'agir aussi d'une chirurgie plastique parodontale. La chirurgie muco-gingivale comporte des procédures d'extension de la

gencive et des procédures de recouvrement radiculaire. Différents types de lambeaux ont été proposés (Wennström, 1994) pour rétablir une bordure de gencive kératinisée. Or, il est devenu clair qu'une zone étroite et non attachée de gencive n'est pas moins résistante à l'infection de la plaque qu'une bordure large et kératinisée. Ce constat minimise actuellement des interventions qui n'étaient pratiquées que dans ce but. Restent les recouvrements des déhiscences et récessions localisées ou généralisées.

Certains procédés de recouvrement de récessions radiculaires inesthétiques ou posant des problèmes de sensibilité dentinaire font appel à des lambeaux pédiculés de rotation ou de translation. Ces thérapeutiques aujourd'hui se superposent en grande partie avec la régénération tissulaire guidée dont il sera question plus loin (voir chap. 10).

Enfin, des thérapeutiques chirurgicales visent une augmentation de hauteur gingivale dans le cadre d'une chirurgie muco-gingivale, par greffes pédiculées à reposition latérale, oblique, coronaire ou en demi-lune. Elles peuvent être pratiquées à des fins fonctionnelles ou esthétiques : il s'agit alors d'une greffe libre destinée à recouvrir les portions radiculaires ou à augmenter la bande de gencive attachée. Des greffes conjonctives libres enfouies peuvent aussi améliorer l'environnement gingival. Dans quelques cas, il s'agit d'une chirurgie pré-prothétique, destinée à faciliter le travail de réhabilitation coronaire : élongation coronaire, avec ou sans préparation du lit osseux périradulaire, chirurgie gingivo-osseuse. Le cas peut aussi se présenter pour des travaux de dentisterie restauratrice. Des greffes libres de tissus mous utilisent des fragments conjonctifs ou épithélio-conjonctifs prélevés dans la muqueuse palatine.

Principales techniques chirurgicales

Les thérapeutiques chirurgicales les plus fréquentes en parodontologie incluent :

- des procédures d'élimination des poches :
 - lambeaux d'accès suivis de repositionnement apical, avec ou sans chirurgie osseuse (comblement et/ou remodelage);
 - résections (gingivectomies);
- des procédures visant à la réduction des poches :
 - lambeau modifié de Widman, autres méthodes (ENAP : *excisional new attachment procedure*, curetage gingival, etc.).

D'autres interventions incluent :

- les résections radiculaires ou les amputations radiculaires ou hémisections afin d'avoir accès à la furcation et/ou de supprimer des proximités interradiculaires défavorables. Les lésions avancées des furcations ne pouvant plus être bénéficiaires de traitement de curetage et surfacage feront l'objet de telles résections qui suppriment les problèmes d'accès;

- les gingivectomies à biseau externe ou interne qui figurent encore comme telles à la nomenclature des actes professionnels mais ne se pratiquent plus. Les mutilations esthétiques et les sensibilités de collet extrêmement vives qu'elles entraînaient sont encore dans toutes les mémoires (Caffese, 1989).

Les objectifs des thérapeutiques de chirurgie muco-gingivale et gingivo-osseuse sont :

- éliminer ou réduire les poches parodontales,
- obtenir un contour gingival adapté étroitement à l'os alvéolaire, situé plus apicalement que la position préchirurgicale,
- maintenir une condition cliniquement acceptable de gencive attachée.

Ces interventions sont de pleine épaisseur (chirurgie gingivo-osseuse) ou d'épaisseur partielle quand elles se limitent à la chirurgie muco-gingivale. Elles s'accompagnent ou non d'ostéoplastie et d'ostéotomie (en cas de difformités) dès lors qu'elles concernent la chirurgie gingivo-osseuse, avec ou sans comblement et tentative de régénération osseuse par pose de membranes et implantation de matériaux bioactifs. Ces régénérations osseuses s'accompagnent d'autogreffes, d'allogreffes (implants de phosphate tricalcique, d'hydroxyapatite), d'homogreffes. Ces pratiques entrent dans le cadre de la régénération tissulaire guidée dont il sera question plus loin. Il s'agit donc d'une chirurgie de l'environnement parodontal qui n'entre pas, en soi, dans le traitement de la maladie parodontale.

Les lambeaux mucopériostés repositionnés au niveau de la crête osseuse donnent des guérisons de première intention, une couverture maximale de l'os, un bon contrôle de la quantité de gencive kératinisée, la maintenance d'une relation normale entre les structures dentaires et péri-dentaires repositionnées plus apicalement, une guérison rapide avec des séquelles postopératoires minimales, et enfin une perte osseuse minime. Les résultats sont stables.

Les lambeaux comme les gingivectomies permettent le débridement chirurgical des surfaces radiculaires et l'élimination de tissus de granulation, le curetage et le surfaçage radiculaire. Les lambeaux de type Widman, Neumann ont pour avantage, comparés aux gingivectomies, d'entraîner moins de désagréments pendant la phase de guérison. En outre, ils rétablissent un meilleur contour physiologique osseux après pertes angulaires. De telles interventions visent à la guérison et au réattachement des tissus parodontaux avec une perte de substance minimale; elles s'accompagnent de chirurgie osseuse afin de remodeler, par ostéotomie ou ostéoplastie, les contours des crêtes et alvéoles.

Les implants, encore qu'ils puissent constituer une solution thérapeutique intéressante, posent un bon nombre d'autres questions quant à leurs fondements, leur usage et leur avenir; ils n'ont pas été examinés au cours de cette expertise collective car ils justifieraient à eux seuls la réunion d'un autre comité d'experts.

Des données actuelles, il ressort que les différentes techniques chirurgicales pratiquées ont une efficacité comparable : elles réduisent la profondeur des poches, elles permettent de limiter ou d'arrêter la progression de la parodontite de l'adulte et permettent une réattache de bonne qualité. Le contrôle postopératoire de la plaque demeure un facteur déterminant du succès à plus long terme de ces interventions. Les perspectives ouvertes par la régénération osseuse seront examinées plus loin (voir aussi revue de Gottlow, 1994).

Conclusion

Les méthodes non chirurgicales et chirurgicales permettant un débridement approprié des lésions parodontales donnent des résultats corrects dans les parodontites juvéniles et de l'adulte. La désinfection de la surface radulaire est le premier objectif; une fois obtenu, une interaction peut se produire entre le collagène cémentaire ou dentinaire et le tissu conjonctif péri-dentaire.

Les biomatériaux en parodontologie

Cette revue est consacrée uniquement aux matériaux de substitution de l'os alvéolaire, également appelés matériaux de comblement. En effet, ils sont souvent utilisés pour combler des lésions angulaires qui font face à une surface radulaire. On les utilise aussi pour reconstruire la crête alvéolaire sous des ponts ou pour permettre d'installer conjointement ou ultérieurement des implants endo-osseux. Cette dernière indication sera évoquée, mais la littérature se limitant à de la simple casuistique ne sera pas discutée plus amplement. Outre l'autogreffe (Legeros, 1983), on trouve parmi les biomatériaux des produits de synthèse (phosphate de calcium, bioverre et vitrocéramique) (De Groot, 1983; Gross et coll., 1991; Hench, 1984), des produits d'origine animale bruts (corail) (Guillemin et coll. 1989; Damien et coll., 1994) ou plus ou moins transformés (hydroxyapatite corallienne, os bovin) (Dard et coll. 1994), des matériaux associant des phases organiques (phosphate de calcium) et inorganiques (collagène). L'utilisation des matériaux de comblement étant très largement discutée (Han et coll., 1984; Legeros, 1993; Barney et coll., 1986; Gara et Adams, 1981; Moskow et Lubarr, 1983) il y a lieu de bien distinguer les matériaux non bioactifs (telles l'alumine et la zircone) dont l'utilisation en parodontologie ne se justifie

pas, et les matériaux bioactifs, qui ont démontré leur efficacité en orthopédie et, par conséquent, sont des matériaux d'avenir pour la parodontologie.

Céramiques bioactives

Les matériaux de synthèse, essentiellement des phosphates de calcium, sont les plus proches des phases minérales des tissus calcifiés, et sont les plus utilisés en chirurgie osseuse. Les cristaux d'apatites biologiques (souvent comparées à l'hydroxyapatite, HA) sont les principaux constituants des os et des dents. Ces apatites appartiennent à la famille chimique des phosphates de calcium. Parmi eux, plusieurs ont un intérêt biologique, soit parce qu'ils pourraient être, pendant les processus de minéralisation, des précurseurs des cristaux matures, soit parce qu'ils sont impliqués dans des processus de calcification pathologique (calculs, calcifications hétérotiques, tartre dentaire...).

Les difficultés d'utilisation des banques d'os et les problèmes soulevés par les autogreffes ont incité les cliniciens en chirurgie osseuse à rechercher un matériau biocompatible, susceptible d'être rapidement remplacé par de l'os ou d'être ostéo-coalescent (Daculsi et Dard, 1994). Les phosphates de calcium de synthèse peuvent satisfaire les besoins de la chirurgie osseuse (parodontologie, chirurgie maxillofaciale, orthopédie, ORL...). Ces matériaux chimiquement bien déterminés doivent être mis en forme par des méthodes de céramistes (frittage) et constituent, ainsi préparés, des biomatériaux directement utilisables (De Groot, 1983).

La méthode de préparation des céramiques en phosphate de calcium reprend les techniques classiques des céramistes. L'opération de frittage consiste à obtenir un solide par compression d'une poudre à haute température. Il y a alors fusion des constituants, puis agglomération des microcristaux qui se forment au refroidissement et restent soudés par la pression. Les échanges thermiques, en particulier lors du refroidissement, entraînent des contraintes qui tendent à fissurer le matériel. Les céramiques en phosphate de calcium sont très fragiles, contrairement aux céramiques fines de l'industrie. Un deuxième inconvénient de ces méthodes de préparation est l'impossibilité de préparer sous forme céramique certains phosphates de calcium (changement de phase avec la température), ou le risque d'obtenir des phases indésirables à température élevée, et de ne pas pouvoir y associer de molécules organiques thermosensibles. Il est d'autre part impossible de réaliser par frittage des multiphasés associant au phosphate de calcium des composés organiques (polymères, antibiotiques, protéines).

La principale propriété des céramiques en phosphate de calcium, comme l'hydroxyapatite (HA), le phosphate tricalcique bêta (β -PTC), le biphasé d'HAP et de β -TCP, est d'être proches de la phase minérale de l'os. Leur biocompatibilité *in vitro* et *in vivo* est prouvée mais, par rapport à d'autres

matériaux biocompatibles, les biomatériaux en phosphate de calcium sont des céramiques bioactives (Daculsi et Dard 1994). Elles participent aux échanges entre les cellules et les tissus avoisinants, contrairement aux céramiques bio-inertes telles que l'alumine.

Hydroxyapatite (HA)

Chimiquement, ce phosphate de calcium ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) est le plus proche parent des cristaux d'apatites biologiques. Cependant, le rapport atomique Ca/P (1,67) est moins élevé que celui d'une poudre d'os, de dentine ou d'émail dentaire. Cette différence est due à la non-stoechiométrie des apatites biologiques, qui ne respecte pas la formule chimique de l'HA : on observe de multiples substitutions des carbonates, ou des vacances atomiques telles que des atomes de calcium. Les apatites biologiques sont caractérisées par un rapport Ca/P élevé, la présence de carbonates, des vacances atomiques et de nombreuses substitutions ioniques. Tous ces phénomènes modifient la taille et la forme des cristaux, mais surtout leurs propriétés de dissolution. Parmi les biomatériaux en phosphate de calcium, l'HA pure est le moins soluble.

Phosphate tricalcique bêta (β -PTC)

Le β -PTC ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) est caractérisé par un rapport atomique Ca/P de 1,5, et différentes substitutions peuvent être observées. En particulier, la substitution de certains atomes de calcium par des atomes de magnésium entraîne la formation de witlockite. Les cristaux de witlockite existent *in vivo* au sein des calcifications pathologiques. Tout comme l'HA, les substitutions modifient les propriétés de dissolution. Le β -PTC pur est plus soluble que l'HA pure. Il est généralement admis qu'il est plus dégradé *in vitro* et *in vivo*. L'HA ou le β -PTC purs sont difficiles à préparer; les contrôles chimiques de pureté révèlent très souvent la présence d'autres phases minérales, certaines pouvant ne pas être biocompatibles. La principale impureté dans l'HA est cependant le β -TCP, dans des proportions allant jusqu'à 10 %. Certains matériaux sont par contre volontairement constitués de HA et de β -TCP, il s'agit des BCP (*biphasic calcium phosphate*).

Propriétés physicochimiques

La préparation des phosphates de calcium requiert toujours un chauffage à des températures élevées. Cependant il faut différencier le simple chauffage aux environ de 900 °C (calcination) du processus plus complexe de réalisation d'une céramique, appelé frittage (de 1100 °C à plus de 1250 °C). Les propriétés mécaniques et chimiques (dissolution) sont très différentes selon qu'il s'agit d'un phosphate de calcium calciné ou fritté (céramique). Un matériau dense n'a pas les mêmes propriétés mécaniques qu'un matériau poreux, or le matériau acquiert sa porosité au

cours de ces étapes de chauffage. Il existe deux types de porosité dans un échantillon :

- la microporosité (diamètre des pores de moins de 10 μm), due aux espaces qui existent entre les cristaux du biomatériau; les hautes pressions et les hautes températures diminuent fortement cette microporosité;
- la macroporosité (diamètre des pores compris entre 100 et 500 μm) qui se définit par l'existence de pores plus ou moins calibrés. Ceux-ci sont obtenus au cours de la calcination par l'addition, au phosphate de calcium, d'eau oxygénée ou de billes de naphthalène, ou encore d'un squelette de cire, qui disparaissent au cours de la calcination. Au cours de la sublimation de ces additifs, subsisteront des pores du volume désiré dans le matériau, pores qui pourront être colonisés par les cellules et les tissus vivants. D'autres procédés sont utilisés pour obtenir des macropores : par exemple, à partir d'os bovin déprotéinisé puis traité à haute température comme une céramique, ou bien à partir de corail (carbonate de calcium) dont une réaction chimique (hydrothermale) permet d'obtenir une HA de même porosité que le corail d'origine.

La bioactivité des céramiques en phosphate de calcium dépend directement de leurs propriétés physicochimiques. Les produits mis sur le marché, en particulier en parodontologie sont rarement bien caractérisés, ces données chimiques et structurales n'étant pas connues du praticien. Cette méconnaissance explique les études contradictoires publiées sur les hydroxyapatites, sur la résorption, sur les échecs ou les succès de ces matériaux.

La biodégradation des céramiques en phosphate de calcium se traduit par des modifications de ces propriétés après implantation. Les mécanismes physiques qui entrent en jeu incluent la désintégration, la perte des propriétés mécaniques et les modifications de la porosité. Les mécanismes chimiques comprennent la dissolution, la formation d'autres phosphates de calcium et la transformation directe du phosphate de calcium implanté (Legeros, 1993; Klein et coll. 1983). Au cours de ces processus, des ions sont libérés qui pourraient avoir des effets secondaires. De nombreux implants en phosphate de calcium ont été réalisés avec des produits mal caractérisés, souvent impurs. Les résultats plus ou moins bons mentionnés dans la littérature ne peuvent être pris en considération qu'avec une extrême prudence s'il n'y a pas au préalable une parfaite connaissance des caractéristiques et des propriétés du produit.

Propriétés biologiques

Les céramiques en phosphate de calcium (HA, β -PTC, BCP) sont bioactives. Toutes peuvent être biodégradées à des degrés divers. Cette propriété doit être prise en compte pour choisir le produit et sa présentation pour une application définie (poudre, granules ou bloc, dense ou macroporeux, calciné ou fritté). Le matériau le moins résorbable est à proscrire

pour une implantation osseuse qui nécessite un remodelage osseux. Réciproquement, le matériau le plus résorbable ne conviendra pas lorsqu'il est nécessaire d'avoir une stabilité à long terme et le maintien des propriétés de structure initiale (implant ossiculaire, implant dentaire). Le BCP, dans cette fourchette, occupe une position intermédiaire qui dépend des proportions de β -PTC et de HA contenues dans le mélange.

Quel que soit le phosphate de calcium considéré, le processus de bio-intégration de l'implant est identique. Pendant les premiers jours d'implantation, la cicatrisation de la région concernée est accompagnée d'un « nettoyage » de l'implant et de sa surface, le débarrassant ainsi des grains isolés, des diverticules de la surface et des cellules mortes. Ce nettoyage est effectué par les macrophages qui, par phagocytose, dégradent la surface des implants. La biodégradation des implants se poursuit ensuite par phagocytose et dissolution extracellulaire. Ces mécanismes associent d'autres cellules aux macrophages (Baslé et coll., 1993). On observe une pseudo-phagocytose par des fibroblastes qui commencent à envahir la céramique. Simultanément, la solution qui existe entre les grains et les cristaux de l'implant s'enrichit en ions calcium et phosphore libérés par la dissolution de certains cristaux. Il peut alors se produire une précipitation cristalline à la surface et entre les grains du biomatériau (Daculsi et coll., 1990). Cette précipitation s'effectue dans un milieu riche en protéines; elle aboutit à la formation de cristaux aciculaires d'apatites biologiques, identiques à ceux de l'os. Cette calcification ne se produit pas nécessairement sur une matrice collagénique hautement différenciée comme la matrice osseuse, mais dans une matrice extracellulaire encore indéterminée; il ne s'agit donc pas d'une ossification mais d'une calcification matricielle, qui n'a rien de comparable avec une induction osseuse contrairement à l'affirmation de certains auteurs (Frank et coll., 1987). Si cette calcification par précipitation est plus rapide que la résorption, il se produit au cours de ce deuxième temps un « encroûtement » complet de l'implant par des microcristaux d'apatites biologiques. Si la résorption est trop importante à cause de nombreuses cellules géantes, l'implant sera totalement biodégradé et il ne pourra y avoir ostéo-intégration.

À plus long terme, en particulier pour les implants macroporeux, l'ostéo-intégration se poursuit par une véritable ostéogenèse autour et dans les pores des implants. Un os vrai, caractérisé par des ostéocytes et une matrice osseuse minéralisée, prend place entre les grains du biomatériau. Un remodelage du type haversien peut prendre place dans les pores de l'implant, un *turn over* résorption/apposition, comme dans l'os classique, semble ainsi se produire. Les mécanismes de dégradation et de calcification semblent s'effectuer sous le contrôle d'interactions protéines/cristaux. Ces mécanismes biologiques peuvent modifier le taux de résorption par une modification du pH et par l'activité des cellules impliquées

(macrophages, ostéoclastes, « céramoclastes », fibroblastes, ostéoblastes). Le taux de résorption de l'implant peut aussi être différent selon le type d'os et de son métabolisme, la présence d'une infection ostéolytique, l'âge, le sexe, l'espèce animale.

Hydroxyapatites non poreuses

Expérimentations animales

Les expériences chez le chat (Boetto et coll., 1984), le chien (Barney et coll., 1986) et le singe (Minegishi et coll., 1988) ont montré qu'il n'y a pas de régénération de l'attache conjonctive, mais formation d'une attache épithéliale longue. Dans le cas des singes où l'observation s'étend à douze mois, une certaine régénération est apparue, mais dans la partie la plus coronaire une attache épithéliale longue était visible. Dans les deux autres expérimentations animales, les particules d'HA étaient dans des capsules fibreuses, et certains signes d'ankylose de la racine laissaient prévoir un danger ultérieur de résorption radiculaire.

Expérimentations humaines

Le comblement des lésions parodontales a, certes, entraîné une réduction importante de la profondeur de sondage et un gain d'attache à moyen terme (4 à 5 années) (Yukna et coll., 1984, 1989; Galgut et coll., 1992), ce qui est logique; mais le gain d'attache par rapport aux contrôles n'est que de 1 mm dans l'étude de Galgut. Malheureusement l'histologie révèle une attache épithéliale longue, sans aucune régénération du parodonte (Froum et coll., 1982). Pire encore, les particules apparaissent généralement encapsulées fibreusement (Graneles et coll., 1986).

Conclusion

Même après plusieurs années d'implantation, l'HA reste présente (Gumaer et coll., 1986). La résorption se fait par ostéoclastes ou macrophages (Donath et coll., 1987). Il est établi que les formes poreuses, tel le corail transformé en HA, favorisent la résorption et la dissolution (Osborn et Newsely, 1980). L'HA n'est donc pas un matériau indiqué pour le comblement des lésions angulaires qui font face à des surfaces radiculaires. En effet, l'encapsulation fibreuse et l'attache épithéliale longue entre le matériau de comblement et la surface radiculaire peuvent même compromettre un traitement ultérieur en cas de récurrence de la parodontite. Par contre, la stabilité de l'HA par manque de remodelage pourrait la rendre intéressante pour combler des alvéoles après extraction ou reconstruire les crêtes alvéolaires résorbées. Comme l'ostéoconductivité de ce matériau ne semble pas faire l'unanimité, on doit, jusqu'à plus ample information,

préférer pour ces dernières indications des matériaux poreux tel l'os bovin déprotéinisé ou le corail.

Hydroxyapatite poreuse

L'hydroxyapatite poreuse est due à la transformation thermique du carbonate de calcium du corail en hydroxyapatite. En dépit du fait qu'une étude semble indiquer que l'HA poreuse ralentirait l'invasion osseuse de lésions artificiellement créées (Ouhayoun et coll., 1992), en général l'HA poreuse permet une apposition osseuse intime (Ettel et coll., 1989).

L'os bovin peut également être déprotéinisé et se présente alors comme de l'HA poreuse, sous forme de blocs ou de granules.

Expérimentations animales

Chez le singe (Ettel et coll., 1989), l'utilisation d'HA poreuse n'entraîne pas une régénération parodontale accrue. Chez le chien (West et Brustein, 1985) et chez le singe (Minegishi et coll., 1988), le traitement des lésions osseuses (obtenues par chirurgie) à l'aide d'HA poreuse ne donne pas un résultat supérieur au curetage sous-gingival.

Expérimentations humaines

Même si les résultats en termes de réduction de la profondeur des poches au sondage ou de gain d'attache sont encourageants par rapport au curetage sous-gingival (Kenney et coll., 1986; Mora et Ouhayoun, 1995), au niveau histologique, la guérison se fait presque systématiquement par attache épithéliale longue (Stahl et Froum, 1987; Kenney et coll., 1986). Une étude récente (Mora et Ouhayoun 1995) démontre après 12 mois un comblement supérieur des lésions angulaires à l'aide d'HA poreuse par rapport au curetage seul. Un seul cas rapporté dans la littérature indique une certaine régénération du ligament parodontal, mais sans orientation fonctionnelle des fibres chez l'homme (Carranza et coll., 1987). Ces études histologiques ont montré que l'os envahit les pores et qu'un remaniement osseux apparaît déjà après 3 mois (Kenney et coll., 1986).

Pour l'os bovin déprotéinisé, les études dans les sites édentés semblent favorables du point de vue envahissement osseux (Klinge et coll., 1992). Par contre son application dans des lésions parodontales reste à évaluer.

Conclusion

Malgré un meilleur envahissement de l'os avec l'HA poreuse comparée à l'HA dense, l'apparition d'une attache épithéliale longue rend son utilisation inopportune dans les lésions osseuses en face d'une racine de dent.

En revanche, l'HA poreuse, particulièrement d'origine bovine, favorise l'ossification grâce aux dimensions favorables des canalicules et offre de bonnes perspectives dans le comblement d'alvéoles après extraction ou de cratères endo-osseux. On peut même envisager favorablement son utilisation pour augmenter le volume osseux afin de pouvoir loger ultérieurement un implant endo-osseux. Concernant le comblement des lésions angulaires faisant face à une dent, on manque actuellement de données.

Phosphates tricalciques

Les phosphates tricalciques (PTC) sont produits en chauffant, à plus de 1000 °C sous pression, un mélange de poudre de phosphate de calcium et de naphthalène. Ce dernier, après sublimation, laisse une structure poreuse. Le PTC est rapidement résorbé et remplacé par de l'os nouveau (Barney et coll., 1986).

Expérimentations animales

Dans les lésions osseuses créées artificiellement chez le chien et traitées avec du PTC, la profondeur de poche est moindre mais l'histologie révèle une attache épithéliale longue, même si dans les parties apicales (les 2/3) une régénération est observée (Barney et coll., 1986).

Expérimentations humaines

Cliniquement, comme pour tous les matériaux de comblement, la réduction de la profondeur de sondage ou de la lésion osseuse lors de la réouverture est importante (Blumenthal, 1988; Snyder et coll., 1984). Après étude histologique, certains ont mis en doute le pouvoir ostéoconducteur du PTC (Stahl et Froum, 1986), d'autres ont observé une invasion de tissu osseux jeune (Bowers et coll., 1986). Tous s'accordent cependant pour décrire une attache épithéliale longue, éventuellement une régénération ligamentaire dans les parties les plus apicales de la lésion d'origine, mais sans néoformation de ciment radiculaire. Les observations se limitent à 18 mois au maximum et sont donc peu encourageantes (Froum et Stahl, 1987). Une étude limitée à deux patients (Baldock et coll., 1985) semble confirmer le manque de régénération lors de comblement au PTC.

Conclusion

Malgré sa configuration poreuse, l'ostéoconductivité des granules de PTC est limitée. Leur utilisation dans des lésions parodontales provoque une attache épithéliale longue, ce qui compromet le résultat à long terme.

Polymères

Le polyéthylméthylmétacrylate (PMMA) est un mélange de polyméthylmétacrylate et de polyhydroxyéthylmétacrylate (Yukna, 1994). Les granules sont enrobés d'hydroxyde de calcium. Les matériaux utilisant des mélanges de phosphate de calcium et de collagène sont essentiellement utilisés en France, mais représentent un marché « confidentiel ». De plus ces produits utilisant du collagène d'origine bovine posent des problèmes d'autorisation de mise sur le marché. Nous limiterons notre étude aux polymères de synthèse.

Expérimentations animales

Chez le chien, le comblement des lésions de furcation à l'aide de polymères (Plotzke et coll., 1993) ne provoque pas la régénération du ligament parodontal.

Expérimentations humaines

Dans une étude concernant des lésions de furcation degré II, Yukna (1994) a montré une réduction de la lésion supérieure à celle des sites contrôles. Pour le traitement de lésions parodontales angulaires, les polymères semblent cliniquement favorables (Yukna 1990). Par contre, dans une étude comparant la pose de polymères et un débridement chirurgical, Shamiri (1992) n'a pas rapporté de différence clinique significative. Aucune donnée histologique n'est disponible dans ces trois études.

Conclusion

Une fois de plus, les résultats, tant chez l'animal que chez l'homme, ne permettent pas de prôner l'utilisation de ce matériau pour combler des lésions parodontales en rapport avec des surfaces radiculaires.

Bioverres

Jusqu'à ce jour, il n'existe pas d'études animales ou cliniques concluantes quant à la possibilité d'utiliser le bioverre pour des lésions parodontales.

RÉFÉRENCES

- BALDOCK WT, HUTCHENS LH JR, MCFALL WT JR, SIMPSON DM. An evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal osseous defects of two patients. *J Periodontol* 1985 **56** : 1-7
- BARNEY VC, LEVIN MP, ADAMS DF. Bioceramic implants in surgical periodontal defects. A comparison study. *J Periodontol* 1986 **57** : 764-770
- BASLE M, CHAPPARD D, GRIZON F, FILMON R, DELECTRIN J, DACULSI G, REBEL A. Osteoclastic resorption of cap biomaterials implanted in rabbit bone. *Calcif Tissue Int* 1993 **53** : 348-356
- BLUMENTHAL NM. The effect of supracrestal tricalcium phosphate ceramic microfibrillar collagen grafting on postsurgical soft tissue levels. *J Periodontol* 1988 **59** : 18-22
- BOETTO J, FREEMAN E. Histological evaluation of durapatite in experimental periodontal defects. *J Can Dent Assoc* 1984 **3** : 239-244
- BOWERS GM, VARGO JW, LEVY B, EMERSON JR, BERGQUIST JJ. Histologic observations following the placement of tricalcium phosphate implants in human intrabony defects. *J Periodontol* 1986 **57** : 286-287
- CAFFESE RG. Resective procedures. In : *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. American Academy of Periodontology, 1989, pp. 1-21
- CARRANZA FA JR, KENNEY EB, LEKOVIC V, TALAMANTI E, VALANCIA J, DEMITRIJEVIC B. Histologic study of human periodontal defects after placement of porous hydroxylapatite implants. *J Periodontol* 1987 **58** : 682-688
- CIANCIO SG. Non-surgical periodontal treatment. In : *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. American Academy of Periodontology, 1989, pp. II-1-II-12
- DACULSI G, DARD M. Bone calcium phosphate ceramic interface. *Osteoporosis Int* 1994 **2**, 153-156
- DACULSI G, LEGEROS RZ, HEUGHEAERT M, BARBIEUX I. Formation of carbonate apatite crystals after implantation of calcium phosphate ceramics. *Calcif Tissue Int* 1990 **46** : 20-27
- DAMIEN CJ, RICCI JL, CHRISTEL P, ALEXANDER H, PATAT JL. Formation of a calcium phosphate-rich layer on absorbable calcium carbonate bone graft substitutes. *Calcif Tissue Int* 1994 **55** : 151-158
- DARD M, BAUER J, LIEBENDORFER, WAHLIG H, DINGELDEIN E. Préparation et évaluation, physico-chimiques et biologiques d'une céramique d'hydroxyapatite issue de l'os bovin. *Acta Odontol Stomatol* 1994 **185** : 61-69
- DE GROOT K. Ceramics of calcium phosphates : preparation and properties. In : *Bioceramics of calcium phosphate*. CRC Press, Boca Raton, 1983, pp. 100-114
- DONATH K, ROHER MD, BECK-MANNAGETTA J. A histologic evaluation of a mandibular cross section one year after augmentation with hydroxyapatite particles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987 **63** : 651-655
- ETTTEL RG, SCHAFFER EM, HOLPUCH RC, BANDT CL. Porous hydroxyapatite grafts in chronic subcrestal periodontal defects in rhesus monkeys : a histological investigation. *J Periodontol* 1989 **60** : 342-351
- FRANK RM, GINESTE M, BENQUE EP, HEMMERLE J, DUFFORT JF, HEUGHEBAERT M. Etude ultrastructurale de l'induction osseuse après implantation de bioapatites chez l'homme. *J Biol Buccale* (Paris) 1987 **15** : 125-134

- FROUM SJ, KUSHNER L, SCOPP IW, STAHL SS. Human clinical and histological responses to durapatite implants in intraosseous lesions. Case reports. *J Periodontol* 1982 **53** : 719-725
- FROUM S, STAHL SS. Human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate implants. II. 13 to 18 months. *J Periodontol* 1987 **58** : 103-109
- GALGUT PN, WAITE IM, BROOKSHAW JD, KINGSTON CP. A 4-year controlled clinical study into the use of a ceramic hydroxyapatite implant material for the treatment of periodontal bone defects. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 570-577
- GARA GG, ADAMS DF. Implant therapy in human in trabony pockets. A review of the literature. *J West Soc Periodontol* 1981 **29** : 32-47
- GOTTLAW J. Periodontal regeneration. In NP Lang, T Karring (eds) : *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. Quintessence Publ., London, 1994, pp. 172-192
- GRANELES J, LISTGARTEN MA, EVIAN CI. Ultrastructure of durapatite-periodontal tissue interface in human intrabony defects. *J Periodontol* 1986 **57** : 133-140
- GROSS UM, MULLER-MAI C, VOIGT C. Comparative morphology of the bone interface with glass ceramics, hydroxyapatite, and natural coral. In JE Davies (ed) : *Bone-biomaterial Interface*. Univ Toronto Press, Toronto, 1991, pp. 308-320
- GUILLEMIN G, MEUNIER A, DALLANT P, CHRISTEL P, POULIGUEN JC, SEDEL L. Comparison of coral resorption and bone apposition with two natural corals of different porosities. *J Biomed Mater Res* 1989 **23** : 765-777
- GUMAER KI, SHERER AD, SLIGHTER RG, ROTHSTEIN SS, DROBECK HP. Tissue response in dogs to dense hydroxylapatite implantation in the femur. *J Oral Maxillofac Surg* 1986 **44** : 618-627
- HAN T, CARRANZA FA, TCENNEY EB. Calcium phosphate ceramics in dentistry. A review of the literature. *J West Soc Periodontol* 1984 **32** : 88-108
- HENCH LL, WILSON J. Surface-active materials. *Biomater Sc* 1984 **226** : 630-636
- KENNEY EB, LEKOVIC V, ELBAZ JJ, KOVACVIC K, CARRANZA FA JR, TAKEI HH. The use of a porous hydroxylapatite implant in periodontal defects. II. Treatment of class II furcation lesions in lower molars. *J Periodontol* 1988 **59** : 67-72
- KENNEY EB, LEKOVIC V, SA FERREIRA JC, HAN T, DEMITRIJEVIC B, CARRANZA FA JR. Bone formation within porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. *J Periodontol* 1986 **57** : 76-83
- KIEBER JB. Nonsurgical periodontal therapy. In NP Lang, T Karring (eds) : *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. Quintessence Publ., London, 1994, pp. 131-158
- KLEIN CP, DRIESSEN AA, DE GROOT K, VAN DER HOOF A. Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue. *J Biomed Mater Res* 1983 **17** : 776-784
- KLINGE *et al.* Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxyapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 **50** : 241-249
- LEGEROS RZ. Calcium phosphate materials in restorative dentistry : A review. *Adv Dent Res* 1983 **2** : 164-183
- LEGEROS RZ. Biodegradation and bioresorption of calcium phosphate ceramics. *Clin Mater* 1993 **14** : 65-88

- LISTGARTEN MA, ELLEGAARD B. Electron microscopic evidence of a cellular attachment between junctional epithelium and dental calculus. *J Periodont Res* 1973 **8** : 143-150
- LISTGARTEN MA, LINDHE J, HELLDEN L. Effects of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological and histological observations. *J Clin Periodontol* 1978 **5** : 246-271
- MINEGISHI D, LIN C, NOGUCHI T, ISHIKAWA I. Porous hydroxylapatite granule implants in periodontal osseous defects in monkeys. *Int J Periodont Restor Dentist* 1988 **8** : 50-63
- MORA F, OUHAYOUN JP. Clinical evaluation of natural coral and porous hydroxylapatite in periodontal bone lesions : results of a 1-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1995 **22** : 877-884
- MOSKOW BS, LUBARR A. Histological assessment of human periodontal defect after durapatite ceramic implant. *J Periodontol* 1993 **54** : 455-462
- OSBORN JF, NEWSELY H. The material science of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1980 **1** : 108-111
- OUHAYOUN JP, SHABANA AHM, ISSAHAKIAN S, PATAT J, GUILLEMIN G, SAWAF MH, FOREST N. Histological evaluation of natural coral skeleton as a grafting material in miniature swine mandible. *J Mater Sc Mater Med* 1992 **3** : 222-228
- PLOTZKE E, BARBOSA S, NASJLETI CE, MORRISON EC, CAFFESSE RG. Histologic and histometric responses to polymeric composite grafts. *J Periodontol* 1993 **64** : 343-348
- SHAHMIRI S, SINGH IJ, STAHL SS. Clinical response to the use of the HTR polymer implant in human intrabony lesions. *Int J Periodont Restor Dentist* 1992 **12** : 295-299
- SNYDER AJ, LEVIN MP, CUTRIGHT DE. Alloplastic implants of tricalcium phosphate ceramic in human periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1984 **55** : 273-277
- STAHL SS, FROUM S. Histologic evaluation of human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. II. 13 to 18 months. *J Periodontol* 1986 **57** : 211-217
- STAHL SS, FROUM S. Hitologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months postimplantation. *J Periodontol* 1987 **58** : 669-695
- WENNSTRÖM JL. Mucogingival surgery. In NP Lang, T Karring (eds) : *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. Quintessence Publ., London, 1994, pp. 193-209
- WEST TL, BRUSTEIN DD. Freeze-dried bone and coralline implants compared in the dog. *J Periodontol* 1985 **56** : 348-351
- YUKNA RA. Clinical evaluation of HTR polymer bone replacement grafts in human mandibular class II molar furcations. *J Periodontol* 1994 **65** : 342-349
- YUKNA RA. HTR polymer grafts in human periodontal osseous defects. 6-months clinical results. *J Periodontol* 1990 **61** : 633-642
- YUKNA RA, MAYER ET, BRITE DV. Longitudinal evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects after 3 years. *J Periodontol* 1984 **55** : 633-637
- YUKNA RA, MAYER ET, MILLER AMOST S. 5-Year evaluation of durapatite ceramic alloplastic implants in periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1989 **60** : 544-554

10

Régénérations tissulaire et osseuse guidées

La régénération osseuse et la régénération tissulaire guidées sont des thérapeutiques récentes, visant non plus à stabiliser la lésion parodontale, mais à effacer les effets destructeurs de la maladie. Ce sont donc des thérapeutiques de guérison avec retour à la situation originelle. Même si ces interventions restent encore des traitements occasionnels, conduits à raison d'une pose de membrane pour 15 à 20 interventions d'après les estimations que nous avons pu faire, les perspectives qu'elles ouvrent sont passionnantes. On peut prédire que l'usage de biomatériaux mieux adaptés (facteurs de croissance, biomatériaux bioactifs, etc.) devrait élargir le champ du retour *ad integrum* visé par ces protocoles.

Membranes et régénération tissulaire guidée

Introduction

C'est au début des années 1980 qu'émergea le concept de régénération tissulaire guidée (RTG) (*guided tissue regeneration* GTR des Anglo-Saxons). Historiquement, les procédures de traitement parodontal consistaient, jusqu'à cette époque, après élévation d'un lambeau muco-périosté, en l'élimination chirurgicale du tissu de granulation gingival et osseux, en curetages radiculaires et osseux, en surfaçage cémento-dentinaire. La cicatrisation intervenait par formation d'un épithélium de jonction long accolé à la racine dentaire, sans régénération *ad integrum* du ligament alvéolo-dentaire, du ciment ni de l'os environnant.

Le concept de RTG est fondé sur le fait que les tissus parodontaux ont des comportements biologiques différents lors de la cicatrisation. Ainsi, la vitesse de cicatrisation épithéliale étant plus élevée que celle de réparation osseuse, elle la précède et la gêne, entraînant un comblement de l'espace disponible par du tissu épithélial et conjonctif non minéralisé. Il a alors été supposé que la mise en place d'une membrane dans un site sous-épithélio-conjonctif lors de l'intervention chirurgicale pourrait favoriser la régénération d'un complexe parodontal *ad integrum* (ligament alvéolo-dentaire, cément, os). La technique utilisée chez le singe puis chez l'homme a été décrite par Nyman pour la première fois en 1982 (Nyman et coll., 1982a, b). C'est Gottlow et coll. (1986) qui popularisèrent le terme de régénération tissulaire guidée.

Très rapidement il est apparu que la membrane utilisée devrait présenter des caractéristiques permettant de répondre aux principes suivants (Scantlebury, 1993) :

- intégration tissulaire,
- imperméabilité cellulaire,
- maniabilité clinique,
- conservation de l'espace,
- biocompatibilité.

Pour tenter de remplir ces conditions, différents types de membranes ont été utilisés.

- La première génération de matériaux non résorbables comprend essentiellement les membranes en polytétrafluoroéthylène expansé qui doivent être retirées du site chirurgical environ 6 à 8 semaines après leur implantation.
- La seconde génération fait appel à des matériaux résorbables de type collagène (y compris dure-mère et *fascia lata*), ou à base de polylactide ou d'une association polylactide/polyglycolide. Des matériaux résorbables sont utilisés pour la préparation des membranes, car la résorption *in situ* du matériau implanté évite d'avoir à ré-intervenir chirurgicalement sur le site traité quelques semaines seulement après l'implantation initiale à but thérapeutique.

Membranes non résorbables

La membrane en polytétrafluoroéthylène expansé (*expanded polytetrafluoroethylene*, ePTFE) (Gore-Tex®) est une matrice tridimensionnelle constituée d'un réseau organisé de PTFE. Les nœuds de jonction sont maintenus plus ou moins éloignés les uns des autres par une structure fibrillaire fine.

Ce matériau est poreux pour permettre la colonisation tissulaire superficielle et donc une relative stabilité après implantation sous le tissu conjonctif gingival. Cette porosité peut être variable en fonction des

applications médicales recherchées (chirurgie ligamentaire, parodontale ou vasculaire).

Pour les applications en parodontologie, la partie coronaire de la membrane, qui s'intercale entre la couronne dentaire et la gencive, présente des pores d'une taille variant entre 100 à 300 μm , une porosité de 90 % et une épaisseur de 1 mm. La partie apicale, dite occlusive, présente des pores de taille inférieure à 8 μm , une porosité de 30 % et une épaisseur de 0,15 mm.

Pour assurer la maniabilité clinique, la membrane Gore-Tex® est proposée sous différentes formes et tailles. Pour permettre une conservation de l'espace entre tissu épithélio-conjonctif et complexe os-ligament, elle est rendue plus rigide grâce à des renforts en titane (Hardwick et coll., 1995). Cette membrane peut ainsi être préformée au moment de l'intervention chirurgicale.

Investigations précliniques

Les investigations précliniques chez l'animal ont rapidement montré l'intérêt du concept de RTG. Malgré la difficulté à analyser les résultats (Pontoriero et coll., 1992), la plupart des études ont confirmé des gains significatifs en termes de niveau d'attache et de hauteur d'os, que soit utilisée une membrane en PTFE ou en silicone-nylon (Nyman et coll., 1982a; Gottlow et coll., 1984; Magnusson et coll., 1985; Aukhil et coll., 1986; Caffesse et coll., 1988).

Investigations cliniques

Les investigations cliniques, en général, présentent presque toujours des biais méthodologiques. Idéalement, les études cliniques visant à évaluer un type de membrane devraient systématiquement être prospectives, randomisées, contrôlées (Dard et Proust, 1995) et, si possible, présenter des résultats en fonction de la classification suivante (Rateitschak, 1989) :

- lésions verticales à 3 murs, 2 murs ou 1 mur (3 types),
- furcations horizontales de classes I, II, III et de sous-classes A, B, C (9 types).

Pour chacun des 12 types de lésion ainsi caractérisés, plusieurs variables doivent être évaluées concernant l'aspect clinique des tissus mous (profondeur de poche, niveau d'attache, récession gingivale); l'aspect clinique des tissus durs (perte et gain osseux dans la lésion, perte et gain osseux sur la crête, etc.); l'aspect radiographique; l'aspect histologique; l'environnement (indice gingival, mobilité, saignement, indice de plaque, déhiscence) (Lynch, 1992).

Aucune des études retrouvées dans la littérature scientifique, concernant aussi bien les membranes non résorbables que résorbables (voir plus loin), ne propose d'analyse parallèle de ces variables sur des lésions types bien

caractérisées. Néanmoins, compte tenu de la nécessité de retirer les membranes non résorbables après 6 semaines environ, la mesure directe du gain en tissu ostéo-conjonctif de régénération, lors de la seconde intervention (*reentry*), est un bon paramètre d'évaluation (variable primaire).

En utilisant cette méthode, Flores de Jacoby (1991) a mis en évidence un gain moyen de 65 % (5,1 mm) lors du retrait de la membrane (première *reentry*). Neuf à douze mois plus tard, une seconde *reentry* a permis de déterminer qu'environ la moitié de ce tissu ostéo-conjonctif (gain moyen 31 %) s'est effectivement minéralisée (Flores de Jacoby et coll., 1992).

La technique RTG par utilisation d'une membrane en PTFE permet donc d'obtenir un gain moyen réel d'os estimé à 2,5 mm sur des lésions à trois murs d'une profondeur moyenne initiale de 8 mm (Flores de Jacoby, 1991; Flores de Jacoby et coll., 1992).

La technique de RTG permet des succès thérapeutiques sur lésions osseuses à deux ou trois murs (Gottlow et coll., 1986; Becker et coll., 1988; Flores de Jacoby, 1991; Minabe, 1991; Flores de Jacoby et coll., 1992), et aux furcations de classe II situées à la mandibule (Gottlow et coll., 1986; Pontoriero et coll., 1987, 1988; Becker et coll., 1988; Lekovic et coll., 1989; Caffesse et coll., 1990; Flores de Jacoby, 1991; Kocher et coll., 1991; Flores de Jacoby et coll., 1992). Pour ce type de lésions suivies pendant cinq ans, il semble que les résultats obtenus soient durables (Gottlow et coll., 1992).

Les furcations de classe III mandibulaires ou de classe II ou III au maxillaire ne connaissent pas d'amélioration lors d'un traitement par RTG (Metzler et coll., 1991), lorsque les résultats sont comparés à un traitement par lambeau muco-périosté repositionné coronairement (Garrett et coll., 1994).

Outre la contrainte d'opérer une deuxième fois le patient pour retirer la membrane en PTFE, ce matériau est facilement contaminé par les bactéries de la flore parodontale environnante, ce qui génère une inflammation et parfois une destruction tissulaire importante (Noppe et coll., 1990; Selvig et coll., 1990).

D'autre part, la mise à nu de la membrane au cours de la cicatrisation (« exposition ») est une complication assez fréquente (Becker et coll., 1988) qui mériterait d'être l'objet d'études cliniques et étiologiques approfondies.

Membranes résorbables

Ces membranes font appel à une matrice résorbable d'origine naturelle comme le collagène, à des polymères de type polylactide ou à des copolymères de type polylactide/polyglycolide. À partir de ces trois substances ont été élaborées différentes membranes que l'on peut classer de la façon suivante :

- collagène : Avitene[®], Bio-Tape[®], Colla-Tec[®], Collistar[®], Paroguide[®], Periogen[®],

- polylactide : Atrisorb[®], Matrix Barrier[®] (Guidor),
- polylactide/polyglycolide : Vicryl[®] Resolut[®].

Les membranes en collagène sont généralement préparées à partir de derme bovin (collagène de type I) et se manipulent avec aisance. Mais on ne peut négliger les risques de sensibilisation ou de réponse immunologique générale chez les patients, ainsi que les risques de contamination par les agents responsables de l'encéphalopathie spongiforme des bovins.

Les matériaux à base d'acide lactique sont hydrophiles et généralement constitués par association de deux matrices présentant des porosités différentes (partie coronaire : 400-500 pores/cm², partie radiculaire : 4000-5000 pores/cm²).

Les copolymères acide lactique/acide glycolique sont constitués en réseau contenant des pores de taille inférieure à 2 mm. Dans le cas de la membrane Vicryl[®], le copolymère est constitué de 9 parts de glycolide pour 1 part de lactide (Polylactin 910).

Après implantation *in vivo*, l'évolution de ces matériaux vers leur destruction complète devrait s'effectuer en quatre étapes, décrites par Kronenthal (1975), mais que l'on peut, de nos jours, mieux détailler :

HYDRATATION

L'infiltration d'eau va favoriser la mobilité des chaînes macromoléculaires les unes par rapport aux autres et entraîner une perte de rigidité dont il résulte une diminution de la capacité à conserver libre l'espace nécessaire à la régénération tissulaire.

DÉFORMATION

Le processus précédent peut conduire à la déformation totale du matériau qui va alors adhérer par toute sa surface aux tissus environnants.

DÉGRADATION

Compte tenu de la cinétique de réparation des tissus parodontaux, le processus de dégradation d'une membrane doit être achevé en quatre semaines au plus (Iglhaut et coll., 1988; Wikesjö et Nilveus, 1991).

La phase de dégradation consiste en une dissociation et perte de cohésion des fibres de la matrice. La fin de la phase de dégradation et, surtout, la phase de résorption se caractérisent par une diminution progressive du poids total sec du matériau. À ce stade, la fonction de barrière n'est plus assurée, la membrane perd peu à peu toute intégrité structurelle et le risque de contamination bactérienne augmente.

Cette dégradation, de type enzymatique (collagénase) dans le cas du collagène et de type hydrolytique (rupture des liaisons esters) dans le cas des polymères de synthèse, s'accompagne au mieux d'une réaction inflammatoire temporaire, au pire d'une résorption osseuse.

RÉSORPTION

La réaction inflammatoire se caractérise par l'arrivée sur le site concerné de cellules multinucléées et de macrophages qui vont phagocyter les fragments de matériau. Elle aboutit à la circulation, dans les fluides biologiques, d'acides aminés ou de monomères d'acide lactique ou d'acide glycolique. Ce processus de résorption dure normalement deux semaines. Il implique une perte totale de la cohésion interne des chaînes moléculaires et leur fragmentation.

Les membranes, comme tout matériau résorbable, doivent présenter une cinétique de résorption concomitante de la cinétique de régénération tissulaire. Si cette condition n'est pas remplie, il en résulte un déficit de formation tissulaire.

Caffesse et coll. (1994) montrent que l'on obtient, chez le chien, des résultats similaires grâce à la technique GTR, que l'on utilise une membrane résorbable (copolymère glycolide-lactide) ou non résorbable (ePTFE). Il est clair que des études cliniques contrôlées sont nécessaires pour permettre de choisir, en termes d'efficacité de traitement, entre membrane non résorbable et résorbable (Gottlow, 1993).

Conclusion et perspectives

Si l'on confronte toutes les études en clinique humaine précédemment citées :

- 12 concernent les interventions à lambeau seul,
- 17 rapportent l'implantation d'une membrane ePTFE,
- 21 rapportent l'implantation d'une membrane résorbable.

Les membranes résorbables et non résorbables permettent d'atteindre des niveaux de régénération parodontale similaires. Pour les deux types de membrane, ces niveaux sont supérieurs à ceux atteints par la mise en œuvre d'une opération par lambeau muco-périosté simple.

Néanmoins, apparaît très clairement la nécessité d'entreprendre des études cliniques pour évaluer et comparer les techniques chirurgicales classiques et les techniques RTG, ainsi que les différentes membranes disponibles. À cet égard, l'approche méthodologique détaillée par Lynch (1992) est de loin la plus complète.

Pour pallier les déficits thérapeutiques des membranes dans les pertes osseuses importantes, certains auteurs utilisent avec succès l'association greffe osseuse, autologue, homologue ou hétérologue, et membrane résorbable. Cette approche semble prometteuse.

On peut à plus long terme, et sur la base d'études cliniques bien conduites, envisager l'utilisation de membranes recouvertes de phosphates de calcium, de cellules autologues, d'antibiotiques, de facteurs de croissance.

Régénération osseuse guidée (ROG)

Toute extraction dentaire entraîne une résorption physiologique de la crête osseuse alvéolaire avec une cicatrisation de deuxième intention du fait de l'éloignement des bords de la plaie. Ce processus de cicatrisation comprend quatre phases : l'exsudation, la résorption, la prolifération, la réparation. Il dépend essentiellement de la formation du caillot sanguin à partir des vaisseaux lésés du rebord alvéolaire.

Progressivement, ce caillot laisse la place à un tissu de granulation, alors qu'au fond de l'alvéole commence la reconstruction osseuse (Schroeder, 1987). Cette réparation est effective entre six et huit semaines. La résorption peut s'accompagner de pertes de substances plus importantes dans un certain nombre de circonstances.

Ces pertes de substances peuvent être :

- d'ordres dentaire et parodontal :
 - lésions périapicales (granulomes, kystes),
 - maladies parodontales (destruction du support de la dent),
 - abcès;
- d'ordre traumatique :
 - fracture des alvéoles,
 - fracture des bases osseuses;
- d'ordre chirurgical :
 - alvéolectomie,
 - dent ankylosée,
 - dent incluse.

Les différentes déformations des crêtes édentées, consécutives à une perte de substance ont été classées par Seibert (1983) et Allen et coll. (1985) :

- en trois classes principales :
 - type A : perte corono-apicale ou verticale,
 - type B : perte vestibulo-linguale ou horizontale,
 - type C : association des deux précédentes;
- en trois sous-classes :
 - légère : perte de substance de moins de 3 mm,
 - modérée : perte de substance de 3 à 6 mm,
 - sévère : perte de substance de plus de 6 mm.

Toutes ces déformations, quand elles se situent en particulier dans les secteurs antérieurs, posent des problèmes quant au remplacement prothétique des dents manquantes (hauteur importante de l'élément intermédiaire du bridge, non-alignement des collets, aspect inesthétique).

De plus, il est difficile d'envisager immédiatement la pose d'implants, soit du fait d'une mise en place trop linguale, soit du fait du manque d'ancrage

osseux. Pour pallier ces problèmes, un grand nombre de techniques chirurgicales de reconstruction des défauts osseux crestaux localisés a été décrit dans la littérature depuis Abrams en 1980 qui, le premier, a présenté une méthode de reconstruction de ces défauts. Avec Seibert (1983), nous pouvons distinguer trois classes de techniques chirurgicales :

Classe 1 : Implantation enfouie, sous-épithéliale, sous-conjonctive ou sous-périostée

- classe 1a : tissus mous
 - tissu conjonctif
 - tissu épithélio-conjonctif
- classe 1b : biomatériaux
 - hydroxyapatite
 - phosphate-tricalcique
- classe 1c : os
 - os prélevé à distance (Tulasne et coll., 1990)
 - cavité buccale
 - os illiaque
 - os pariétal
 - os de banque

Classe 2 : Implantation de recouvrement
- greffe épithélio-conjonctive de surface

Classe 3 : Implantations mixtes associant le recouvrement et l'enfouissement
- greffe de tissu conjonctif
- greffe épithélio-conjonctive

Ces interventions ont toutes comme but de retrouver le volume perdu tout en conservant une gencive de texture et de couleur normales. Elles ont toutes des avantages et des inconvénients. Elles sont toutes invasives et deux problèmes sont rencontrés : le premier est lié à la quantité de matériau nécessaire et le second à la difficulté de remodelage de la crête.

Ces dernières années, le concept de régénération osseuse guidée a été proposé. Les travaux de Melcher (1976), Karring et coll. (1980), Nyman et coll. (1980), Boyko et coll. (1981), Gottlow et coll. (1984) sur la régénération tissulaire dans le traitement de la maladie parodontale ont permis de mettre au point des barrières physiques isolant les cellules épithélio-conjonctives du site opératoire, laissant ainsi le temps aux cellules d'origine desmodontale et osseuse de proliférer dans l'espace occupé par le caillot. Au niveau osseux, dès 1957, Murray et coll. avaient isolé un défaut osseux créé dans un os iliaque de chien à l'aide d'une cage en plastique : après cicatrisation, un os néoformé occupe l'intérieur de la cage. De même, Linghorne, en 1960, enleva une portion de 15 mm de péroné chez le chien et mit en place

un tube creux en polyéthylène permettant la formation d'un caillot sanguin à l'intérieur. Il obtint du côté tube une néoformation osseuse, alors que de l'autre côté, l'espace était rempli de tissu conjonctif. Melcher et Dreyer, en 1962, ont recouvert des défauts de 3 mm, créés dans des fémurs de rats adultes, par des membranes en acétate de cellulose.

Ces sites sont remplis d'os néoformé alors que les sites non recouverts sont remplis de tissu conjonctif dense. En 1988, Dahlin et coll. ont expérimenté une membrane en polytétrafluoroéthylène expansé utilisée en technique de régénération osseuse guidée. Partant du principe que l'envahissement du défaut osseux par du tissu conjonctif crée un obstacle à sa séparation, ces auteurs ont testé l'utilisation de membranes en téflon faisant un obstacle mécanique à l'envahissement conjonctif du défaut osseux. Ils ont utilisé 35 rats Sprague-Dawley chez qui ils ont créé un trou de 5 mm de diamètre avec une tréphine dans l'angle mandibulaire. Du côté droit, ils ont mis en place, lingualemment et vestibulairement, une membrane poreuse en polytétrafluoroéthylène expansé (Gore-tex, W.L. Gore and Associates, Flagstaff, Arizona, USA) dépassant les bords du trou de 2 à 3 mm et fixée par des sutures trans-osseuses. Du côté gauche, ils ont créé les mêmes défauts qu'ils ont laissé cicatriser sans mettre de membrane. Les animaux sont examinés à 3, 6, 9 et 22 semaines. La moitié des défauts recouverts par une membrane présente une cicatrisation complète à 3 semaines. La totalité des défauts recouverts par une membrane présente un comblement osseux à 6 semaines. Aucun des défauts du côté témoin (non recouvert par la membrane) ne présente une fermeture osseuse à 3, 6, 9 et 22 semaines; les trous créés sont remplis de tissu conjonctif, et il existe une petite régénération le long des bords du défaut.

Le même type de travail a été réalisé chez le singe par Dahlin (1990). Sur la mandibule, d'un côté, un défaut osseux est créé par perforation de part en part. Une membrane en téflon est posée en vestibulaire et en lingual. De l'autre côté, le même défaut est réalisé afin de servir de site témoin. Après trois mois de cicatrisation, la totalité des défauts recouverts par la membrane est remplie d'os alors que dans les sites témoins, on observe une discontinuité osseuse avec présence de tissu conjonctif.

En 1990, Seibert et Nyman ont utilisé cette membrane pour corriger des défauts osseux créés expérimentalement chez le chien. Les prémolaires de deux chiens adultes Beagle ont été extraites; l'os vestibulaire a été fraisé jusqu'à l'apex. Après trois mois de cicatrisation, les auteurs ont réussi à corriger les défauts osseux créés, par l'utilisation de membrane en polytétrafluoroéthylène expansé (PTFE e), associée dans certains cas à des biomatériaux (Inter-Pore 200® et *Tissue growth matrix*®) servant d'espaceurs. Dans le secteur avec la membrane seule, la cicatrisation se fait sans problème, et l'os néoformé dans l'espace créé par la membrane a le même aspect que l'os original.

Conclusion

De nombreuses études cliniques (Buser et coll., 1995; Jovanovic et Nevins, 1994; Mattout et coll., 1995; Shanaman, 1994) démontrent l'intérêt de l'utilisation de membranes pour régénérer de l'os. Il existe peu de travaux avec les membranes non résorbables.

Il est souvent nécessaire d'associer aux membranes des espaceurs (vis, matériaux de comblement ou greffe osseuse autogène) ou d'utiliser une nouvelle membrane armée avec du titane. De plus, il peut s'avérer nécessaire de fixer la membrane avec des vis.

RÉFÉRENCES

- ABRAMS L. Augmentation of the deformed residual edentulous ridge for fixed protheses. *Compend Contin Educ Dent* 1980 **1** : 205-214
- ALLEN EP, GAINZA CS, FARTHING GG, NEWBOLD DA. Improved technique for localized ridge augmentation. *J Periodontol* 1985 **56** : 195-199
- AUKHIL I, PETERSSON E, SUGGES C. Guided tissue regeneration. An experimental procedure in beagle dogs. *J Periodontol* 1986 **57** : 727-734
- BECKER W, BECKER BE, BERG L, PRICHARD J, CAFFESSE R, ROSENBERG E. New attachment after treatment with root isolation procedure : report for treated class III and class II furcations and vertical osseous defects. *Int J Periodont Restor Dentist* 1988 **8** : 9-23
- BOYKO GA, MELCHER AH, BRUNETTE DM. Formation of new periodontal ligament cell implanted *in vivo* after culture *in vitro* : a preliminary study of transplanted roots in the dog. *J Periodont Res* 1981 **16** : 73-88
- BUSER D, DULA K, BELSER UC, HIRT HP, BERTHOLD H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *Int J Periodont Restor Dentist* 1995 **15** : 11-29
- CAFFESSE RG, SMITH BA, CASTELLI WA, NASJLETI CE. New attachment achieved by guided tissue regeneration in beagle dogs. *J Periodontol* 1988 **59** : 589-594
- CAFFESSE RG, SMITH BA, DUFF B, MORRISON EC, MERRILL D, BECKER W. Class II furcations treated by guided tissue regeneration in humans : case reports. *J Periodontol* 1990 **65** : 510
- CAFFESSE RG, NASJLETI CE, MORRISON EC, SANCHEZ R. Guided tissue regeneration : comparison of bioabsorbable and non-bioabsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs. *J Periodontol* 1994 **65** : 583-591
- DAHLIN C, LINDHE A, GOTTLOW J, NYMAN S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic Reconstr Surg* 1988 **81** : 672
- DAHLIN C. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique : an experimental study in Monkeys. *Scand J Plastic Reconstr Surg Hand Surg* 1990 **24** : 13-19

- DARD M, PROUST JP. Recherche clinique en odontologie conservatrice. Théorie et applications des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). *Chirurgie Dentaire (France)* 1995 **739** : 33-36
- FLORES DE JACOBY L. Parodontaltherapie nach der gesteuerten parodontalen Geweberegeneration. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1991 **46** : 390-393
- FLORES DE JACOBY L, ZIMMERMANN A, TSALIKIS L. Parodontalbehandlung mit gesteuerter Geweberegeneration-Langzeitergebnisse. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1992 **47** : 312-315
- GARRETT S, GANTES B, ZIMMERMAN G, EGELBERG J. Treatment of mandibular class III periodontal furcation defects. Coronally positioned flaps with and without expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol* 1994 **65** : 592-597
- GOTTLÖW J, NYMAN S, KARRING T, LINDHE J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984 **11** : 494-503
- GOTTLÖW J, NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, WENNSTRÖM T. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 604-616
- GOTTLÖW J, NYMAN S, KARRING T. Maintenance of new attachment gained through guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 315-317
- GOTTLÖW J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non resorbable devices : initial healing and long-term results. *J Periodontol* 1993 **64** : 1157-1165
- GOTTLÖW J, NYMAN S, KARRING T. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984 **11** : 494-503
- HARDWICK R, HAYES BK, FLYNN C. Devices for dentoalveolar regeneration : an up-to-date literature review. *J Periodontol* 1995 **66** : 495-505
- IGLHAUT J, AUKHIL I, SIMPSON D, JOHNSTON N, KOCH G. Progenitor cell kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds. *J Periodont Res* 1988 **23** : 107-117
- JOVANOVIC SA, NEVINS M. Bone formation utilizing titanium-reinforced barrier membranes. *Int J Periodont Restor Dentist* 1994 **15** : 57-69
- KARRING T, NYMAN S, LINDHE J. Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol* 1980 **7** : 96-105
- KOCHER T, KUHLAU N, PLAGMANN H.C. Gesteuerte Geweberegeneration (GTR-Technik) bei unterschiedlichen parodontalen Defekten. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1991 **46** : 423
- KRONENTHAL RL. Polymers in medicine and surgery. In RL Kronenthal, Z Oser, E Martin (eds) : *Biodegradable polymers in medicine and surgery*. Plenum Press, New York, 1975, pp. 119-137
- LEKOVIC V, KENNEY EB, KOVACEVIC K, CARRANZA FA. Evaluation of guided tissue regeneration in class II furcation defects. *J Periodontol* 1989 **60** : 694
- LINGHORNE W.J. The sequence of events in osteogenesis as studied in polyethylene tubes. *Ann NY Acad Sci* 1960 **85** : 445-460
- LYNCH SE. Methods for evaluation of regenerative procedures. *J Periodontol* 1992 **63** : 1085-1092
- MAGNUSSON I, NYMAN S, KARRING T, EGELBERG J. Connective tissue attachment formation following exclusion of gingival connective tissue and epithelium during healing. *J Periodont Res* 1985 **20** : 201-208

- MATTOU P, NOWZARI H, MATTOU C. Clinical evaluation of guided bone regeneration at exposed parts of Brånemark dental implants with and without bone allograft. *Clin Oral Implants Res* 1995 **6** : 189-195
- MELCHER AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976 **47** : 256-260
- MELCHER AH, DREYER CJ. Protection of the blood clot in healing circumscribed bone defects. *J Bone Joint Surg. American volume (Br)* 1962 **44B** : 424-430
- METZLER DG, SEAMONS BC, MELLONIG JT, GHER ME, GRAY JL. Clinical evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of maxillary class II molar-furcation invasions. *J Periodontol* 1991 **62** : 353
- MINABE M. A critical review of the biologic rationale for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1991 **62** : 171
- MURRAY G, HOLDEN R, ROACHLAU W. Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. *Ann J Surg* 1957 **95** : 385-387
- NOPPE C, WACHTEL HC, BERNIMOULIN JP, EBERT-KAYSER K. Einheilung von ePTFE-Membranen. Eine klinische und histologische Untersuchung. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1990 **45** : 617-620
- NYMAN S, GOTTLAW J, KARRING T, LINDHE J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982a **9** : 257-265
- NYMAN S, KARRING T, LINDHE J, PLANTEN S. Healing following implantation of periodontitis affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol* 1980 **7** : 394-401
- NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, RYLANDER H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1982b **9** : 290-296
- PONTORIERO R, NYMAN S, LINDHE J, ROSENBERG E, SANAVI F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in man. *J Clin Periodontol* 1987 **14** : 618-620
- PONTORIERO R, LINDHE J, NYMAN S, KARRING T, ROSENBERG E, SANAVI F. Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars. *J Clin Periodontol* 1988 **15** : 247-254
- PONTORIERO R, NYMAN S, ERICSSON I, LINDHE J. Guided tissue regeneration in surgically-produced furcation defects. An experimental study in the beagle dog. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 159-163
- RATEITSCHAK KH, RATEITSCHAK E, WOLF HF. *Parodontologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1989, 400 p.
- SCANTLEBURY TV. 1982-1992 : a decade of technology development for Guided Tissue Regeneration. *J Periodontol* 1993 **64** : 1129-1137
- SCHROEDER HE. *Biopathologie des structures orales*. Ed. CDP, Paris, 1987
- SEIBERT J. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges using full thickness only graft. Part I, Technique and wound healing. *Compend Cont Educ Dent* 1983 **4** : 437-853
- SEIBERT J, NYMAN S. Localized ridge augmentation in dogs : a pilot study using membranes and hydroxyapatite. *J Periodontol* 1990 **3** : 157-165
- SELVIG KA, NILVEUS RE, FITZMORRIS L, KERSTEN B, KHORSANDI S. Scanning electron microscopic observations of cell population and bacterial contamination of membranes used for guided periodontal tissue regeneration in humans. *J Periodontol* 1990 **61** : 515-520

- SHANAMAN RH. A retrospective study of 237 sites treated consecutively with guided tissue regeneration. *Int J Periodont Restor Dentist* 1994 **14** : 293-301
- TULASNE JF, AMZALAG G, SANSEMAT JJ. Implants dentaires et greffes osseuses. *Cahier de la prothèse* 1990 **71** : 81-107
- WIKESJÖ UME, NILVEUS R. Periodontal repair in dogs. Healing patterns in large circumferential periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 49-59

Maintenance du résultat

L'ensemble des thérapeutiques ne peut prétendre à un succès durable que si la maintenance du résultat est effective. La maintenance commence dès que la phase de traitements intensifs est achevée.

En Allemagne, par exemple, il est imposé contractuellement au patient de subir un détartrage et un surfaçage, pris en charge par les caisses d'assurance maladie, à raison d'une heure tous les trois mois. S'il y a parodontopathie, on procède à la mesure de la profondeur des poches. À partir de 3 mm de profondeur au sondage, le patient reçoit 80 marks pour le traitement. S'il se produit une récurrence après 6 mois, il faut procéder à une nouvelle demande à l'assurance maladie. Le traitement d'entretien est assuré par un médecin spécialiste ou un hygiéniste.

La maintenance, de même que les soins adjuvants du parodonte, ont pour but de prévenir la transformation de gingivite en parodontite (prévention primaire) et de prévenir la récurrence des parodontites après traitement (prévention secondaire).

Pour cela il faut :

- établir soigneusement les besoins en traitements,
- définir des stratégies de soins individuels,
- déterminer le pronostic en fonction des sujets et des sites, ce qui reste encore très empirique actuellement.

Les auxiliaires dentaires peuvent largement contribuer à prodiguer les soins adjuvants primaires et secondaires, soit individuellement, soit par une éducation de groupe.

Pour des patients présentant des parodontites de l'adulte, sans intervention d'effets systémiques, les soins d'hygiène bucco-dentaires habituels et les interventions régulières de professionnels peuvent être considérés comme base pour la maintenance. Pour les patients présentant des infections sévères, un suivi plus intense est indiqué. Comme les critères de ce suivi sont encore assez flous, il est conseillé de faire pratiquer deux fois par jour des applications topiques de chlorhexidine.

Dans un certain nombre de pays, ces soins de prévention et de maintenance sont délégués de façon satisfaisante à des hygiénistes et à des personnels bien entraînés. Cela n'existe pas en France et figure au rang des recommandations d'organisation de la santé publique émises par le groupe. Il reste que le praticien est globalement responsable de l'ensemble de la stratégie de maintenance.

Les contrôles s'exercent sur la plaque, les techniques mécaniques d'hygiène bucco-dentaire ayant des limites. Des adjuvants chimiques doivent alors prendre le relais, éventuellement des antibiotiques locaux et des agents antimicrobiens.

Contrôle de la plaque dentaire

Contrôle de la plaque par des moyens mécaniques

La plaque est un matériau mou et tenace qui n'est pas éliminé par le simple rinçage avec de l'eau. La plaque supragingivale est visible le long de la zone dento-gingivale. Elle est présente également dans la zone proximale, sous le point de contact. Elle s'étend dans le sulcus gingival et devient alors une plaque sous-gingivale. Après un bon nettoyage, la plaque supra-gingivale se réaccumule lentement. L'épaisseur de la plaque reste limitée en l'absence de soins pendant 2 jours, puis augmente considérablement pour atteindre un maximum après 7 jours. Des différences existent entre patients qui forment très lentement, lentement, modérément, vite ou très vite de la plaque. La plaque se réaccumule surtout sur les surfaces proximales (disto-linguale et mésio-linguale) des molaires maxillaires et mandibulaires.

Un certain nombre de facteurs prédisposant à l'accumulation doit être soigneusement corrigé avant le traitement parodontal proprement dit. La rétention de la plaque est favorisée par des caries, des obturations présentant des débordements et des bords défectueux, des défauts d'adaptation de couronnes et inlays, des obturations non polies, du tartre supra-gingival, des racines exposées non surfacées. En l'absence d'un excellent contrôle de plaque par des moyens mécaniques, les micro-organismes recolonisent les surfaces radiculaire sous-gingivales. Après détartrage et surfacage, il faut environ 60 jours pour que la flore pathogène retrouve le niveau antérieur aux soins.

Traditionnellement, des curettes doubles sont utilisées pour éliminer la plaque minéralisée sous-gingivale et le surfacage radicaire, mais l'usage d'inserts à ultrasons s'est répandu. À puissance maximale, ces instruments peuvent éliminer complètement le ciment et dénuder la dentine radicaire, ce qui est excessif.

AUTOÉVALUATION

L'autoévaluation de l'hygiène bucco-dentaire par le patient utilisant les indicateurs ou révélateurs de plaque doit être faite après brossage. La méthode de brossage de Bass est la plus recommandée. Elle permet d'éliminer jusqu'à 1 mm de plaque sous-gingivale. Cependant, il est clair que les espaces interdentaires ne sont pas accessibles au brossage, que ce soit avec la méthode du rouleau ou par un brossage horizontal. Les moyennes observées sont de 50 secondes de brossage dont 10 consacrées aux faces linguales et palatines, ce qui est tout à fait insuffisant. D'un autre côté, un brossage sévère entraîne des abrasions et des récessions gingivales localisées en général aux faces vestibulaires du côté gauche chez les droitiers.

Pour ce qui concerne les surfaces proximales, l'usage de cure-dents interdentaires de forme triangulaire et en bois peut être efficace chez l'adulte. Le fil de soie interdentaire peut également contribuer efficacement à l'élimination de la plaque. Quand de larges espaces sont présents, les brossettes interdentaires doivent être utilisées.

Ce contrôle de plaque entraîne automatiquement une prévention de la gingivite. Comme la gingivite précède habituellement la parodontite, une prévention de la première devrait logiquement entraîner une prévention de la seconde. Cependant, on ne dispose d'aucunes données sur le fait que le contrôle de la plaque ait une influence sur la prévalence de quelques formes sévères de parodontite. Or, ce sont les formes pour lesquelles il s'agit de définir des stratégies.

ÉLIMINATION DE LA PLAQUE PAR DES PROFESSIONNELS

Les soins personnels d'hygiène bucco-dentaire et l'élimination par des professionnels de la plaque calcifiée et non calcifiée constituent des éléments importants de la prévention primaire et secondaire des parodontopathies. Dans de nombreux pays, des structures professionnelles, non odontologues ou stomatologues ont été créées où exerce du personnel formé, parfaitement compétent, tels des infirmières pratiquant la prophylaxie dentaire et des hygiénistes dentaires. La tâche des infirmières est d'éliminer la plaque supra-gingivale ainsi que la plaque sous-gingivale située dans les 3 premiers millimètres. Elles utilisent une instrumentation mécanique et des pâtes fluorées destinées à la prévention, et réalisent une « prophylaxie » ou un polissage. Au-delà de ces profondeurs, les hygiénistes ou chirurgiens-dentistes effectuent un nettoyage mécanique professionnel (*professional mechanical tooth-cleaning, PMTC*). Ce travail consiste à concentrer son effort sur les surfaces habituellement négligées par le patient, en commençant par la visualisation de la plaque sur les faces linguales mandibulaires, poursuivant par les embrasures vestibulo-mandibulaires, puis finissant par les surfaces des dents maxillaires. Après nettoyage, une pâte prophylactique contenant du fluorure est appliquée dans toutes les embrasures interproximales. Des contre-angles tournant à 7000 tours/min permettent de nettoyer ces

embrasures à l'aide de pointes fines. Des cupules permettant d'appliquer la même pâte contribuent au nettoyage des faces labiales et jugales ainsi que des faces palatines et linguales. Des instruments projetant une fine poudre à polir (bicarbonate de sodium) sont efficaces, mais risquent de détériorer les marges d'obturations en résine composite et de contribuer à la formation d'érosions cervicales. L'usage de curettes pour retirer la plaque partiellement minéralisée du sulcus gingival est appelé débridement.

Ces techniques retardent la formation de la plaque de 24 à 48 heures. La plaque supra-gingivale et celle située dans les 3 premiers millimètres sous-gingivaux sont éliminées. La composition de la flore bactérienne est influencée par ces traitements qui la réduisent quantitativement. Le fluide gingival est diminué en quantité. Les effets bénéfiques de telles procédures se manifestent tant dans le domaine des pathologies parodontales, que dans celui de la prévention de la carie. Ce type de traitement indique au patient ce qu'il est en droit d'attendre de ses soins personnels et sert de « barème » à l'évaluation de son action de contrôle de plaque.

Contrôle de la plaque par des agents chimiques de prévention

Ce contrôle peut contribuer à la maintenance du résultat, surtout dans les sites inaccessibles au brossage mécanique. Il est clair que les habitudes d'hygiène « normale » sont insuffisantes et que la plupart des patients ne passent pas un temps suffisant pour supprimer la plaque dentaire. Même si le concept d'une évolution entre gingivite et parodontite est largement battu en brèche (du fait de l'évidence d'une susceptibilité individuelle et d'une différence entre les sites chez une même personne), il n'en reste pas moins que des parodontites sont généralement précédées par des gingivites. Un certain nombre de produits « anti-plaque » sont apparus sur le marché, qui peuvent contribuer à renforcer l'effet des mesures d'hygiène bucco-dentaire et des traitements simples.

Tandis que les études *in vitro* n'attestent pas d'une action réelle prévisible *in vivo*, les mesures de la rétention du médicament sur les tissus bucco-dentaires et les effets du nombre de bactéries salivaires sur le redéveloppement de la plaque dans les heures qui suivent son élimination en absence d'hygiène sont autant de paramètres qui peuvent être pris en considération pour une évaluation à court terme de l'efficacité d'un produit.

Pour des études à plus long terme, une gingivite induite par l'absence de brossage sert de modèle pour évaluer l'influence d'un médicament sur le développement de cette pathologie. Des études à domicile à long terme, sur des patients expérimentaux, permettent d'apprécier l'efficacité du produit.

Les produits utilisés ont pour ambition :

- de prévenir l'adhésion bactérienne : l'usage de ces anti-adhésifs a été plutôt décevant jusqu'à maintenant;
- d'inhiber la prolifération bactérienne : ce type d'action est exercé par la chlorhexidine qui s'adsorbe sur les surfaces muqueuses et dentaires et inhibe la prolifération bactérienne. Ce bisbiguanide est, de loin, le produit le plus étudié dont on connaît le mieux le mode d'action. Les études originelles ont démontré qu'un bain de bouche de 10 ml à 0,2 % de chlorhexidine, administré deux fois par jour, inhibe presque totalement la reformation de la plaque et l'apparition de gingivite. On peut descendre à des concentrations de 0,12 % sans que l'efficacité soit perdue. Son action perdure au moins pendant 7 heures et probablement plus de 12 heures. Comme effet indésirable, on note des colorations des dents, du fait de son pouvoir de fixation de chromogènes aux surfaces dentaires. Des perturbations du goût peuvent aussi se produire, tout comme des érosions de la muqueuse et une sialadénite parotidienne

Le rapport bénéfice/risque en termes thérapeutiques est défavorable aux antibiotiques. L'apport d'enzymes telles que la glucose oxydase et l'amylglucosidase augmente les défenses de l'hôte.

Les ammoniums quaternaires tels que le chlorure de cetylpyridinium (CPC), détergent cationique, s'adsorbent sur les tissus bucco-dentaires mais se désorbent rapidement. Des phénols, des produits dits naturels tels que la sanguinarine, le chlorure de zinc, des fluorures, des sels de métaux (cuivre, zinc), des agents d'oxygénation, d'autres antiseptiques sont souvent intéressants, mais leur usage reste moins efficace que la chlorhexidine qui est le produit de référence dans ce domaine.

Contrôle de la plaque par des agents détergents

L'idée que des détergents tels que le lauryl sulfate de sodium (SLS) puissent agir à la manière d'un brossage chimique s'est concrétisée dans l'utilisation de bains de bouche avant brossage (*prebrush*). Leur efficacité reste encore à démontrer.

Conclusion

- Les agents chimiques ont un réel effet dans le contrôle de la plaque supra-gingivale, d'autant plus important que nombre de patients manient la brosse à dents de façon impropre, inefficace ou maladroite. Il reste encore incertain qu'ils puissent avoir un effet sur des parodontites établies.

- À ce jour, c'est encore la chlorhexidine qui semble être l'agent le plus puissant de contrôle de la plaque, particulièrement quand l'élimination mécanique est impossible, difficile ou inadéquate.
- L'efficacité des produits mis en vente sur le marché devra faire l'objet d'études à plus long terme que celles qui sont disponibles actuellement.
- Des pistes utilisant des agents supprimeurs de plaque ou des agents antiadhésifs n'ont pas encore été bien exploitées mais devraient peut-être, dans le futur, permettre des développements intéressants.

Thérapeutiques à base d'antibiotique

La complexité de la flore sous-gingivale responsable des lésions du parodonte est telle qu'il n'existe pas de traitement efficace et innocent : la majorité des micro-organismes sont des bactéries commensales. Seuls *Actinobacillus actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis* semblent être de vrais pathogènes exogènes et infectieux.

Les tétracyclines inhibent la prolifération bactérienne mais ne tuent pas les bactéries : elles ont donc une action bactériostatique et réduisent l'activité collagénolytique. Cette gamme d'antibiotiques n'agit pas sur toutes les bactéries, certaines espèces telles que *Capnocytophaga sp.* et *Eikenella corrodens* étant résistantes aux tétracyclines. Le métronidazole est actif envers les anaérobies vrais.

Au cours de ces dernières années, des traitements locaux à base d'antibiotiques ont été instaurés à l'aide de tubes capillaires, de cellulose résorbable, de *strips* en acrylique et de collagène résorbable. Des améliorations ont été observées au cours du traitement. Même si le traitement local offre quelques avantages sur le traitement systémique, il ne semble pas que ce soit un traitement approprié à la maintenance.

Conclusion

- Les antibiotiques sont inutiles chez la plupart des patients. Quand ils sont indiqués, ils ne doivent constituer que des traitements adjuvants aux thérapeutiques mécaniques. Leur durée d'emploi n'a pas été déterminée avec précision. De toute façon, il n'est pas souhaitable que des maladies systémiques soient masquées par cette antibiothérapie, même dans le cas de parodontites dites réfractaires ou de parodontites à progression rapide. Dans le cas de risque d'endocardite infectieuse, les pénicillines, céphalosporines ou l'érythromycine ne sont pas recommandées.

- Des antibiothérapies systémiques peuvent renforcer l'évolution de traitements chez des patients répondant mal ou peu à des traitements mécaniques.
- Les résultats à court terme de ces antibiothérapies appliquées localement ainsi que d'agents antimicrobiens sont favorables dans le traitement des parodontites, mais leur usage ne peut être poursuivi dans la maintenance du résultat.

Maintenance : soins parodontaux de soutien

La maintenance, suivi post-opératoire à proprement parler, est une forme d'extension des thérapeutiques parodontales. Elle implique, à la fois, une réévaluation continue de l'état parodontal et un traitement prophylactique permettant de détecter précocement les récurrences de la lésion ou la récurrence d'anomalies.

Le terme de maintenance peut être remplacé par soins parodontaux de soutien (*supportive periodontal care* selon le glossaire des termes utilisés en parodontologie 3^e édition, American Academy of Periodontology, 1992). Ce terme a pour corollaires la maintenance parodontale, la maintenance préventive, les visites de rappel. On considère cette étape comme le prolongement naturel d'une thérapie parodontale.

En quoi consiste la maintenance?

- un examen minutieux des dents et du parodonte, de la peau et des autres muqueuses;
- un ensemble de clichés radiographiques;
- une évaluation de l'hygiène et de la nutrition du patient;
- une évaluation de l'accumulation de plaque;
- des instructions d'hygiène bucco-dentaire;
- un détartrage supra- et sous-gingival;
- un curetage radiculaire;
- un polissage des dents.

Des thérapies complémentaires pourront être décidées alors, avec usage de produits chimiques ou médicamenteux. Enfin le rythme de consultations de maintenance sera établi.

En maintenant un certain équilibre, on peut espérer stopper l'évolution de la lésion. La maintenance peut être appliquée à l'ensemble de la population saine avant toute initiation de processus pathologique (prévention primaire). Elle peut s'appliquer à des sujets ayant déjà présenté des états pathologiques. Dans ce cas, l'objectif sera de prévenir la récurrence de la maladie après une phase active de thérapeutique (prévention secondaire

post-thérapeutique). Il se peut aussi que la maintenance s'applique à prévenir ou réduire la progression de pathologies existantes.

MAINTENANCE PRÉVENTIVE

Dans le cadre d'une maintenance chez les sujets sains, donc d'une maintenance préventive, les rapports praticien/patient passent par l'information du patient, l'enseignement de techniques adéquates d'hygiène bucco-dentaire. Cette prévention primaire devrait être effectuée précocement, compte tenu de la fréquence élevée des gingivites chez les sujets jeunes. Elle vise aussi les patients porteurs d'appareillages orthodontiques et prothétiques (amovibles ou fixes). Elle concerne évidemment les membres de familles de patients à risque.

MAINTENANCE POST-THÉRAPEUTIQUE

La maintenance post-thérapeutique vise la récurrence de la maladie et le maintien de l'hygiène obtenue après la phase active de traitement. Elle consiste en instructions d'hygiène, nettoyage professionnel des dents, surfaçages, chimiothérapies et irrigations sous-gingivales.

MAINTENANCE PALLIATIVE

La maintenance palliative consiste à prévenir, ralentir ou arrêter la progression de maladies parodontales chez des patients qui ne peuvent recevoir des soins adaptés par manque d'acceptation du traitement, pour cause de mauvaise hygiène non perfectible, ou qui ont une santé trop altérée (par exemple une déficience immunitaire) (Baehni et Tessier, 1994). Dans ce contexte, on a pu montrer qu'un groupe de patients recevant des soins professionnels tous les 15 jours ne présente pas de perte d'attache ni d'évolution de la maladie au bout de 2 ans. En revanche, un autre groupe convoqué tous les 6 mois présente une perte d'attache et des poches plus profondes. Cela démontre l'efficacité de ces mesures préventives.

Le sondage, le saignement à l'examen des poches, l'appréciation de la compliance du patient en matière d'hygiène bucco-dentaire, le renforcement de ces mesures en cas de dépôt important de plaque, les mesures individuelles pour renforcer la lutte contre la formation de plaque, la mesure de la hauteur d'attache, le traitement des hypersensibilités cervicales après thérapeutique parodontale, tous ces paramètres constitueront le diagnostic renouvelé à chaque consultation, ou des étapes du traitement de maintenance.

Conclusion

Les thérapeutiques effectuées lors de ces séances visent à perturber la reformation de la plaque. En l'absence de poches parodontales, le détartrage sera supra-gingival. En présence de poches, le détartrage sera aussi sous-

gingival, jusqu'à des profondeurs de 5 mm environ. Le débridement de poches à l'aide d'instruments manuels ou ultrasonores affecte quantitativement et qualitativement la flore microbienne. Des irrigations sous-gingivales avec des antiseptiques retardent la recolonisation bactérienne. Elles peuvent être pratiquées par des patients habiles manuellement, ce qui n'est le cas que d'une minorité. La chlorhexidine a fait preuve d'efficacité dans ce domaine. Des systèmes contrôlés locaux permettent de libérer des antibiotiques dans les sites lésés avec une efficacité supérieure à celle d'une antibiothérapie systémique. Ce type de thérapeutique doit être utilisé sur de courtes périodes.

Pendant les 6 mois qui suivent un traitement, il est souhaitable de revoir les patients tous les 15 jours. Puis, des visites tous les 3 mois semblent raisonnables. La fréquence de ces visites est fonction du patient et de sa pathologie. Soixante quinze pour cent des patients s'accommodent fort bien d'une visite tous les 3 à 6 mois. D'autres patients ne nécessitent pas des visites si fréquentes. Les données des enquêtes publiées indiquent une moyenne de 4,5 mois après un an, et jusqu'à 20 mois après 4 ans. Il est évident que ces valeurs concernent les phases de maintenance préventive et post-thérapeutique, mais en aucun cas la maintenance palliative, dont la fréquence doit être liée à l'importance de la pathologie systémique causale. Dans ce contexte, l'usage de chlorhexidine, d'antibiotiques et d'agents antifongiques peut permettre de contrôler une parodontite chez un immunodéficient.

Une des difficultés majeures dans ces thérapeutiques post-interventionnelles est l'absence de consentement du patient. De toute façon, même chez un patient motivé au début, la compliance décroît. Après 3 ans, la moitié des patients trouvent difficilement supportables les soins interproximaux. Après 8 ans, seuls 16 % des patients poursuivent une maintenance. Trente quatre pour cent ne reviennent pas après une phase active de traitement. De nombreux facteurs interviennent dans cette absence de motivation, dont la lassitude et le manque de temps. Le rôle du praticien, de l'hygiéniste ou de l'infirmière dans cette communication avec le patient est essentiel.

12

Aspects sociologiques et économiques des thérapeutiques Prise en charge des soins

Parodontopathies et économie de la santé

Démarche économique

Elle peut procéder, essentiellement, de deux approches : évaluer le coût des parodontopathies en France; comparer des stratégies alternatives de prise en charge aux plans préventif, diagnostique et thérapeutique.

Il s'agit alors de déterminer les stratégies qui, en termes relatifs (c'est-à-dire par comparaison entre elles), présentent les meilleurs rapports résultats de santé/coût impliqué. On connaît bien ces analyses sous le terme d'études coût/efficacité, coût/utilité ou coût/bénéfice. Elles visent à optimiser l'allocation des ressources en les orientant vers les meilleures stratégies au regard de ces rapports coûts/résultats.

Contexte des parodontopathies

Il s'agit de pathologies :

- multifformes : de la gingivite « simple » à la parodontite aiguë juvénile, rare, en passant par les parodontites de l'adulte;
- multifactorielles : conduites d'hygiène et de nutrition; pathologie microbienne, infectieuse; facteurs héréditaires (?); pathologies associées (diabète)...

Il n'existe pas vraiment de consensus médical quant à l'étiopathogénie et aux traitements des parodontopathies. De plus, ces traitements présentent des modalités évolutives, de la greffe osseuse à la pose de corail, jusqu'à la régénération tissulaire guidée (RTG), sans que l'on puisse clairement établir s'il s'agit effectivement de nouvelles thérapeutiques ou de « modes » dans les pratiques. De surcroît, peu ou pas d'études comparatives existent entre les méthodes.

Les contraintes financières augmentent, alors que la prise en charge économique des traitements parodontiques est faible. On observe des « effets pervers » de « rattrapage » sur d'autres types de traitement, notamment sur les soins non opposables. On se trouve face à une situation désormais assez figée.

Devant une telle situation propre aux soins dentaires en général et non spécifique à la prise en charge des maladies du parodonte, trois scénarios d'évolution sont possibles, fondés sur des conceptions différentes de la solidarité et des modalités d'organisation du système, ainsi que sur des appréciations divergentes concernant le maintien ou le desserrement des contraintes financières, ou encore le rythme souhaitable ou possible des évolutions.

Bien que ces scénarios s'accordent sur la double nécessité de connaître le prix des actes pratiqués et de rémunérer correctement le praticien sur la base de ce prix, ils divergent en fonction des critères rappelés ci-dessus :

- Un premier scénario prône un retour à une pratique plus libérale pouvant aller jusqu'à la mise en concurrence des organismes de couverture sociale, instituant les honoraires libres (mais à l'intérieur de fourchettes de prix) sur tous les actes, condamnant toutes les entraves à la liberté d'installation, de prescription, de formation ou de pratique ;
- Un deuxième scénario préconise le retour à une pratique conventionnelle globale (associant les organismes de financement complémentaire), portant sur l'ensemble des soins dentaires, procédant, en lien avec la profession et après révision de la nomenclature et des tarifs, à une évaluation des soins de première intention, aboutissant à des tarifs opposables sur tous les actes, mettant l'accent sur la prévention et les soins conservateurs ;
- Un troisième scénario, misant sur la constance de l'enveloppe consacrée aux soins dentaires par la Sécurité sociale, préfère adopter, au-delà de la nécessaire remise à niveau de la nomenclature et des coûts de chaque acte, une concentration des moyens disponibles sur les actes et les populations désignés comme prioritaires par les responsables de la santé publique. À cet égard, sans doute faut-il aller, d'une part, vers un remboursement plus généreux de la prévention, des soins conservateurs, voire des soins prioritaires (les tarifs opposables étant instaurés uniquement pour ces actes), d'autre part, vers la consolidation de l'accès aux soins des plus démunis.

Les maladies parodontales :

- sont importantes en termes de prévalence,
- engendrent un coût élevé, dont l'évaluation reste encore à préciser,
- sont susceptibles, à l'aide de moyens simples, et pour la majorité d'entre elles, de bénéficier d'actions de prévention destinées à en prévenir ou à en retarder l'apparition, puis à en limiter les séquelles,
- peuvent être efficacement traitées, sous réserve d'un bon suivi par le chirurgien-dentiste et d'une hygiène bucco-dentaire correcte du patient,
- entraînent, vu leur coût et les faibles taux de remboursement qui les caractérisent, un renoncement aux soins et aux traitements pour les patients.

Au total, il s'agit bien d'une question de santé publique, niveau auquel on trouve trop peu souvent la santé dentaire. C'est sur cette base que la MGEN se pose la question de la prise en charge des parodontopathies en France.

Sur un plan économique, seront tout d'abord analysées les quelques données existantes, issues, notamment, de la CNAMTS et du CREDES, ainsi que les éléments de la littérature, essentiellement étrangère, traitant des facteurs socio-économiques influençant les maladies parodontales et le recours (ou le non-recours) aux soins correspondants. Ensuite, grâce à une brève enquête conduite en collaboration avec la MGEN, le coût des traitements parodontaux ainsi que la part assumée par chacun des acteurs (Sécurité sociale, mutuelle, patient) dans la prise en charge seront évalués de façon illustrative et très préliminaire, sans souci de représentativité ou d'exhaustivité.

Recours aux soins et facteurs socio-économiques dans les parodontopathies

Parodontopathies et recours aux soins : données françaises

On dispose de trois sources principales pour évaluer l'importance des parodontopathies en France et décrire les individus qui recourent à des soins en lien avec cette pathologie :

- la première enquête nationale auprès des chirurgiens-dentistes libéraux du CREDES en 1987 (Mizrahi et Mizrahi, 1988; Gallet, 1989);
- l'ouvrage du COME intitulé *Situation de la santé dentaire en France*, en particulier le chapitre de Mizrahi et Mizrahi (1995a) repris ultérieurement pour partie dans *Recours aux soins et état de santé bucco-dentaire* (Mizrahi et Mizrahi, 1995b);
- l'enquête nationale sur les actes bucco-dentaires de la CNAMTS (1995).

Offreurs de soins

ÉLÉMENTS DÉMOGRAPHIQUES (CNAMTS, 1995)

On dénombrait, au 31 décembre 1992, 36408 chirurgiens-dentistes (CD) en activité et exerçant en cabinet libéral et 1490 stomatologues libéraux.

Tableau 12-1 Démographie médicale au 31/12/92

	Conventionnés				Non conventionnés		Total
	sans DP		avec DP		effectif	%	
	effectif	%	effectif	%			
CD omnipraticiens	34514	94,8 %	501	1,4 %	189	0,5 %	35204
CD orthodontistes exclusifs	1088	3,0 %	112	0,3 %	4	0,0 %	1204
Total	35602	97,8 %	613	1,7 %	193	0,5 %	36408

DP : dépassement

RÉPARTITION DE L'ACTIVITÉ SELON LE PRATICIEN (CNAMTS, 1995)

Les chirurgiens-dentistes omnipraticiens sont à l'origine de 94,8 % des actes bucco-dentaires facturés par le régime général, les stomatologues représentant 3,6 % du total des actes et les chirurgiens-dentistes exclusifs orthodontistes 1,6 %. La part dévolue aux chirurgiens-dentistes omnipraticiens est encore plus importante si l'on considère uniquement les actes de détartrage et de traitement des parodontopathies. Cette évolution tient au fait que la parodontologie ne constitue pas une spécialité reconnue. On peut cependant s'étonner de la présence, même très peu importante, de chirurgiens-dentistes exclusifs au niveau des actes de parodontologie.

Tableau 12-2 Répartition des soins dentaires selon le praticien (actes)

	Ensemble des actes bucco-dentaires	Détartrage	Traitement de la parodontopathie	Détartrage + traitement de la parodontopathie
CD omnipraticien	94,8 %	98,1 %	98,1 %	98,1 %
CD orthodontiste exclusif	1,6 %	0,2 %	0,1 %	0,2 %
Stomatologue	3,6 %	1,7 %	1,8 %	1,7 %

LIEU D'EXERCICE

Dans 96,4 % des cas, les actes liés au détartrage ou au traitement des parodontopathies sont réalisés en cabinet libéral; c'est le cas pour 94,8 % de l'ensemble des soins bucco-dentaires. Les centres de santé constituent, dans les deux cas, l'alternative au traitement en cabinet libéral.

Demandeurs de soins

Dans le cadre général des soins bucco-dentaires, il s'agit le plus souvent d'individus de sexe féminin (pour 54 %), âgés de moins de 50 ans (pour 74,4 %). Ces résultats sont confortés par ceux de l'enquête du CREDES (Gallet, 1989) auprès d'un échantillon national de chirurgiens-dentistes libéraux. Cette étude nous informe par ailleurs que 45 % des patients sont actifs.

Dans le cas des patients atteints de parodontopathie, les caractéristiques semblent identiques. En effet, d'après les résultats de l'étude de la CNAMTS présentés dans le tableau 12-3, 56 % des patients traités sont des femmes et 71 % d'entre eux ont moins de 50 ans.

Tableau 12-3 Répartition de l'effectif des séances de soins dentaires selon le sexe et la classe d'âge des individus concernés

	Soins bucco-dentaires	Détartrage	Séance paro.	Détartrage + séance paro.
% de femmes	54 %	56 %	56 %	56 %
Classe d'âge				
0 – 9 ans	4 %	1 %	1 %	1 %
10 – 19 ans	12 %	6 %	6 %	6 %
20 – 29 ans	21 %	21 %	21 %	21 %
30 – 39 ans	21 %	24 %	24 %	24 %
40 – 49 ans	16 %	19 %	20 %	19 %
50 – 59 ans	10 %	13 %	13 %	13 %
60 – 69 ans	10 %	11 %	11 %	11 %
70 – 79 ans	4 %	4 %	4 %	4 %
> 80 ans	1 %	1 %	1 %	1 %

L'étude du CREDES (1987) indique toutefois que la fréquence des pathologies des gencives et du parodonte est plus élevée chez les individus de sexe masculin, et ce, quelle que soit la gravité de l'affection (Tableau 12-4).

Tableau 12-4 Répartition des parodontopathies par sexe

Nature de l'affection	% de patients/population	
	Hommes	Femmes
Gingivite	31,3 %	26,5 %
Parodontite	14,0 %	12,4 %
Mobilité	24,8 %	18,6 %

Nature des soins délivrés

Les séances de détartrage et de traitement des parodontopathies représentent près de 15 % des actes facturés par le régime général et 31 % de l'ensemble des actes de soins conservateurs. La part de ces soins parodontaux est moindre lorsque l'on prend comme unité de compte l'ensemble des coefficients associés aux actes (au lieu des actes). Dans ce cas, les séances de détartrage (cotées SC5) et de traitement des parodontopathies (cotées SC4) ne représentent plus que 18 % des coefficients affectés aux soins conservateurs. L'étude du CREDES auprès des chirurgiens-dentistes libéraux évalue, pour sa part, le poids de la parodontologie à 10,5 % de l'ensemble des séances de soins.

Enfin, à partir des données de l'enquête décennale sur la santé et les soins médicaux de 1991 (CREDES, 1994), Mizrahi estime la part dévolue aux séances de soins parodontaux à 3,7 % de l'ensemble des soins dentaires.

Soins dentaires et renoncement

Il convient de garder à l'esprit les évolutions importantes qu'a connues la dépense de soins bucco-dentaires au cours des dernières décennies. Ainsi, la dépense moyenne par personne (en francs courants) pour ce type de soins est passée de 60 francs en 1970 à 256 francs en 1980, puis 695 francs en 1992, soit une multiplication par 11,6 entre 1970 et 1992. En volume, pour éliminer les effets de l'inflation, la consommation de soins dentaires a été multipliée par 2,9 au cours de cette même période. Par ailleurs, d'après l'assurance maladie, chaque personne aurait dépensé, en 1988, 370 francs de soins dentaires, dont 51,2 % remboursés par l'assurance maladie, 15,4 % au titre du ticket modérateur et 33,5 % de dépassement.

De plus, au cours de ces dernières décennies, la part du financement à charge de la Sécurité sociale et de l'État s'est réduite, au contraire de celle des mutuelles et de la part à charge du privé.

Ces éléments, associés à une certaine « crainte » des soins dentaires, font que ceux-ci constituent le poste de consommation médicale où le renoncement aux soins est le plus important. Il est plus marqué dans les catégories socio-professionnelles peu élevées (bien que la différence avec les catégories socio-professionnelles élevées ne soit pas très importante); il dépend également de la couverture complémentaire des individus.

Conclusion

Il existe, en France, assez peu de données « épidémiologiques » sur les parodontopathies. À la lumière de ce qui précède, on peut toutefois considérer que :

- les soins des pathologies parodontales représentent entre 3,7 % et 10,3 % des séances et 15 % des actes de soins dentaires;

- les femmes et les personnes de moins de 50 ans y recourent davantage (ces observations se vérifient aussi pour l'ensemble des soins dentaires);
- les chirurgiens-dentistes omnipraticiens possèdent le monopole des actes liés au détartrage et au traitement des parodontopathies. Ceux-ci ont lieu dans un cabinet libéral.

Enfin, au vu des dépenses souvent élevées, facturées dans le cadre d'un traitement d'une parodontopathie, dépenses peu ou pas remboursées par le régime général, on peut raisonnablement penser que le renoncement aux soins pour raisons économiques y est important, même s'il n'existe à ce jour aucune donnée spécifique aux parodontopathies.

Parodontopathies et facteurs socio-économiques

Dans la littérature relative aux facteurs socio-économiques en lien avec les parodontopathies, trois groupes de population sont plus particulièrement étudiés : les enfants, les personnes âgées et les personnes à bas revenus.

Parmi les facteurs sociaux, on retrouve la classe sociale définie selon la classification du *British Registrar General*¹, le niveau d'éducation des parents (variant de 1 – 5 années ou moins d'école – à 6 ans d'études universitaires), et le niveau mensuel de revenus de la famille, réparti en trois classes : faible, moyen et élevé.

Pour déterminer le niveau socio-économique du patient, Rizk et Christen (1994) emploient une échelle de classement (*the two factor index of social ranking*) qui combine le niveau d'activité du chef de famille et son niveau d'éducation. Une procédure d'évaluation permet de déterminer une valeur (comprise entre 11 et 84) correspondant au niveau socio-économique de la famille. Ces valeurs sont regroupées en cinq catégories, comme l'indique le tableau ci-après.

Tableau 12-5 Scores socio-économiques

Score	Classe	Valeurs
Élevé	I	11 – 18
	II	19 – 38
Moyen	III	34 – 51
	IV	52 – 68
Faible	V	67 – 84

1. La classification en classes sociales (déterminée par l'activité du père ou, le cas échéant, de la mère) peut être résumée comme suit : classe I : high professional and managerial; classe II : lower managerial; classe III : senior clerical, small commercial operators; classe IIII : skilled artisans, farmers; classe IV : routine non-manual workers, semi-skilled workers; classe V : unskilled manual workers.

Dolan et Atchison (1993) montrent que la proportion d'individus âgés de 65 ans ou plus, qui ne se sont pas rendus chez le dentiste au cours d'une période donnée, dépend également de variables socio-économiques. Ainsi, par exemple, seuls 24 % des individus ayant effectué moins de 9 années d'études ont effectué une visite au cours des 12 derniers mois, pour 67 % pour ceux ayant accompli au moins 13 années d'études. Le revenu familial influe aussi sur le recours aux soins dentaires, comme l'indique le tableau 12-6.

Tableau 12-6 Pourcentage des individus de 65 ans ou plus ayant consulté leur dentiste dans un intervalle de temps donné. D'après Dolan et Atchison (1993)

	Moins d'un an	1 à 2 ans	2 à 5 ans	5 ans ou plus
Niveau d'éducation				
moins de 9 ans	24,2	6,3	15,0	48,6
9 à 11 ans	33,7	7,2	15,9	38,2
12 ans	49,3	8,2	12,8	24,8
13 ans ou plus	67,1	6,1	9,7	13,3
Revenu familial (dollars)				
moins de 10000	25,8	5,7	15,0	50,1
10000 – 19999	39,0	7,6	16,1	33,2
20000 – 34999	54,6	8,4	12,1	22,6
35000 ou plus	55,8	6,4	9,3	24,2
Assurance privée				
oui	61,0	7,6	10,7	17,9
non	42,1	7,1	14,1	33,5

Enfin, l'existence d'une assurance privée pour couvrir les soins dentaires exerce également une influence sur le recours aux soins. Cette dernière observation est corroborée par les résultats de nombreuses autres études. L'absence d'une assurance pour couvrir les dépenses dentaires est plus fréquente chez les minorités, les personnes à bas revenus ou les personnes âgées. Locker et Leake (1993) décrivent, sur une population composée d'individus de plus de 50 ans, les relations existant entre l'âge, le niveau de revenu et le taux de couverture. Ainsi, à partir d'un échantillon de 3 033 individus, ils établissent, de manière statistiquement significative, une relation négative entre l'âge et le taux de couverture, une relation positive entre le revenu et le taux de couverture.

Tableau 12-7 Taux de couverture selon l'âge de l'individu et le revenu du ménage. D'après Locker et Leake (1993)

	Effectif	Taux de couverture (%)
Tous les individus		46,7
Âge		
50 – 64 ans	1 671	62,1
65 – 74 ans	819	35,3
75 ans et plus	458	16,7
Revenu annuel du ménage (dollars)		
moins de 19999	775	33,7
20000 – 39999	385	54,9
40000 – 59999	337	68,7
60000 ou plus	305	73,9

Par ailleurs, ils observent un recours aux soins plus fréquent chez les individus couverts par une assurance, hormis pour les individus dentés dont le revenu du ménage est supérieur à 60 000 dollars.

Enfin, les facteurs socio-économiques affectent également le suivi du traitement, qui est primordial dans le cas des parodontopathies. En effet, le problème des parodontopathies peut être contrôlé par les individus s'ils adoptent le comportement préventif approprié. Celui-ci consiste notamment en visites régulières de contrôle chez le dentiste et brossages quotidiens des dents. Or, on constate que l'acceptabilité de ces programmes d'éducation à l'hygiène dentaire est souvent décevante (de l'ordre de 36 % d'après Mendoza et coll., 1991). Selon Blinkhorn (1993), deux facteurs essentiels permettent d'expliquer ces piètres résultats : la prise en compte insuffisante, de la part du corps médical, de l'ensemble des normes dictées par l'environnement social de l'individu qui conditionnent son comportement (« macro-environnement »); une éducation dentaire, au cabinet, non planifiée et trop souvent improvisée et inadaptée au patient (« micro-environnement »). Pour Mendoza et coll. (1991), les critères économiques, notamment l'absence de souscription à une assurance, la peur du traitement, une influence négative de la famille ou des amis peuvent expliquer ce non-respect des règles élémentaires d'hygiène dentaire. Selon eux encore, un nombre important de patients, en particulier âgés, n'éprouve pas le besoin de traitement; d'autres évoquent le manque de temps. Au terme de cette revue de la littérature, il semble important de souligner les éléments suivants :

- le nombre des données françaises permettant d'estimer le recours aux soins pour parodontopathies s'avère assez faible. De surcroît, les quelques études disponibles semblent hétérogènes et incomplètes;
- il n'existe pas, à proprement parler, d'évaluations médico-économiques (de type coût-efficacité, coût-bénéfice ou coût-utilité) spécifiques des parodontopathies;
- enfin, si on constate l'influence de facteurs socio-économiques (tels que la classe sociale, le niveau d'éducation ou de revenus, ou encore, l'existence d'une assurance complémentaire) sur le recours aux soins parodontaux, on déplore néanmoins l'absence d'études françaises portant sur ce thème.

Prise en charge des parodontopathies en France

Aspects institutionnels

La liste des actes pratiqués par les parodontologistes et leur cotation sont présentés en annexe (voir p. 296).

Modalités de remboursement des parodontopathies par le régime général

ACTES RECONNUS OU ASSIMILÉS

Cinq types d'actes sont inscrits à la nomenclature générale des actes professionnels :

- le détartrage (coté SC5 s'il est effectué par un chirurgien-dentiste, SPM5 dans le cas d'un médecin stomatologue) : 2 séances maximum par séquence de soins,
- la séance de traitement d'une parodontopathie, quelle que soit la technique utilisée (surfaçage, curetage, équilibrage occlusal), cotée SC4 ou SPM4 : 9 séances maximum par an,
- la ligature : SC8 ou SPM8 par ligature,
- l'attelle métallique : SC40 ou SPM40,
- la prothèse-attelle de contention : SC70 ou SPM70.

L'intervention à lambeaux est assimilée, depuis 1975, à la gingivectomie², cotée DC20 (si chirurgien-dentiste) ou KC20 (si médecin) pour 1 quadrant ou un secteur de canine à canine (Problème : les spécialistes parlent davantage en termes de sextant que de quadrant). On admet donc 4 DC20 (KC20) au maximum par cavité buccale.

Certains actes ne sont pas pris en charge, ni sujets à assimilation. C'est le cas de la chirurgie muco-gingivale, de la greffe gingivale, de la greffe osseuse et des matériaux inertes de comblement. Pour ces actes, il n'existe donc ni cotation, ni remboursement. Il existe, en revanche, une tarification de ces différentes interventions. À titre d'exemple, le coût des différents actes de parodontologie pour les hôpitaux relevant de l'Assistance Publique (examens et traitements prévus par l'article 1 de l'arrêté interministériel du 27 août 1973) figure dans le tableau 12-8.

VALEUR DES LETTRES-CLÉS, ENTENTE PRÉALABLE ET OPPOSABILITÉ

La valeur actuelle des lettres-clés utilisées dans le cas des parodontopathies est la suivante :

- SC : 15,20 F
- SPM : 14,70 F
- DC : 13,70 F
- KC : 13,70 F

Certains actes nécessitent une entente préalable : attelle, prothèse-attelle de contention, intervention à lambeaux (car assimilation) et gingivectomie (cotée DC20 ou KC20). En revanche, les SC4, SC5, ligatures et gingivectomies de moins d'un quadrant (cotées DC5 ou KC5) ne requièrent pas d'entente préalable.

Tableau 12-8 Tarifs applicables au 1^{er} janvier 1995 (AP-HP Paris)

Libellé	Actes NGAP (cote)	Dépassement par entente directe	Actes hors NGAP
Coronoplastie étendue (par séance)			299 F
Analyse occlusale			427 F
Axiographie			427 F
Chirurgie parodontale par quadrant et/ou sextant unitaire	DC 20 DC 5	639 F + matériaux particuliers 200 F + matériaux particuliers	
Applications topiques de fluorure (par séance)			129 F
Gouttière thermoformée pour fluoration (par arcade)			288 F
Surfaçage par quadrant et/ou sextant (par séance)	SC 4	227 F	
Attelle coulée collée			865 F par dent
Attelle non coulée collée			227 F par dent
Guide de cicatrisation			722 F

Sont opposables les actes suivants : SC4, SC5, SC8, gingivectomie. Les praticiens doivent donc respecter les tarifs conventionnels.

Sont à présent considérés comme inopposables, par décision du Comité dentaire paritaire national, les SC40, SC70 et les interventions à lambeaux en cas de régénération tissulaire ou osseuse guidée (pose d'une membrane ou d'un matériau de comblement).

En règle générale, le montant maximum accordé est 2 SC5 + 9 SC4 (+ éventuellement SC40 ou SC70). Il est à noter que les praticiens ne respectent pas toujours l'opposabilité des actes et qu'ils ne renvoient pas systématiquement la feuille de soins, la faiblesse de la prise en charge rendant cet envoi peu utile, lorsque le devis global est élevé.

Modalités de remboursement des parodontopathies par la MGEN

La MGEN, quant à elle, rembourse les 25 % complémentaires des 70 % du tarif de base Sécurité sociale pris en charge par le régime général.

Elle a, par ailleurs, mis en place une prestation « soins coûteux » qui permet d'atténuer la charge financière des adhérents confrontés à des traitements ou pratiques médicales peu ou pas remboursés par la Sécurité sociale.

En 1995, près de 3,7 millions de francs ont ainsi été répartis sur 3 990 dossiers dont 1 387 au seul titre des soins parodontaux ou dentaires spéciaux (Tableau 12-9). Pour déterminer le montant de l'accord pour soins coûteux, dans le cas de parodontopathies, la MGEN considère les éléments suivants :

- 1 consultation de spécialiste (SC15),
- 9 séances de soins de gencives/an (coût unitaire SC9),
- 1 cotation DC30 et non DC20 pour la gingivectomie,
- 6 interventions (lambeaux, greffes)/an (coût unitaire DC25³),
- 6 apports de matériaux/an (coût unitaire DC10),
- 6 poses de membranes/an (coût unitaire DC10),
- 4 à 5 séances de maintenance/an (coût unitaire SC15).

La MGEN octroie 95 % du montant ainsi calculé, après déduction de ce qui est pris en compte par la Sécurité sociale.

Tableau 12-9 Nombre de dossiers et montants attribués pour soins coûteux

Nature des dossiers	Nombre de dossiers concernés	Montants attribués	Moyenne par dossier
Actes médicaux non remboursés en SS	586	1 078 095 F	1 095 F
Parodontopathie et soins dentaires spéciaux	1 387	769 340 F	555 F
Suivi psychothérapeutique et moteur	713	743 016 F	1 042 F
Médicaments et analyses non remboursés en SS	594	606 562 F	1 021 F
Frais d'appareillage	361	332 194 F	920 F

Résultats d'une étude préliminaire

Méthodologie

Afin de tenter de mieux cerner la prise en charge actuelle des parodontopathies en France, une étude rétrospective a été mise en place, avec le concours précieux de la MGEN, à partir d'un échantillon de dossiers de demande de remboursement de soins coûteux pour parodontopathie adressés au siège national de la MGEN en 1996. 173 dossiers ont ainsi été analysés. Les informations suivantes ont été recueillies :

- sexe du bénéficiaire,
- année de naissance du bénéficiaire,
- montant total des dépenses engagées,
- montant des dépenses remboursées par la Sécurité sociale,
- montant des dépenses remboursées par la MGEN dans le cadre des prestations statutaires,
- montant des dépenses remboursées par la MGEN dans le cadre du secteur des soins coûteux,
- montant des dépenses restant à la charge du patient.

Il va de soi que toutes ces informations ont été collectées et analysées de façon anonyme. Il n'a, en revanche, pas été possible de disposer d'informations concernant le revenu et la catégorie socio-professionnelle des bénéficiaires, mais on peut supposer, au regard des caractéristiques générales des assurés de la MGEN (Tableau 12-10), une certaine homogénéité des données concernant ce second élément.

Tableau 12-10 Caractéristiques générales de la population mutualiste de la MGEN

	Effectif au 31/12/1995	1974 – 1975
Actifs du régime général	121 864	
Actifs du régime fonctionnaire	972 992	
Retraités (R.g. + R.f.)	375 185	
Régimes divers	23 489	
Adhérents « maintenus »	7 346	
Total	1 500 876	
Membres associés « b »	342 492	
Total général	1 843 368	
Proportion d'hommes (%)	36,70 %	38,85 %
Proportion de femmes (%)	63,30 %	61,15 %
Proportion des moins de 30 ans	11,18 %	33,28 %
Proportion des moins de 35 ans	19,52 %	48,00 %
Proportion des plus de 65 ans	15,19 %	7,53 %

On dénombrait, au 31 décembre 1995, près de 1 500 000 membres participants de la MGEN. Parmi eux, 64,8 % sont soumis au régime des fonctionnaires. Il existe par ailleurs 342 492 membres associés « b », pour la plupart des conjoints ou des étudiants, ce qui représente 18,6 % de l'effectif total des mutualistes MGEN.

Les mutualistes MGEN sont, pour 63,30 % d'entre eux, de sexe féminin. On observe, si l'on compare les statistiques de 1974 et de 1995, un vieillissement de la population, les moins de 30 ans ne représentant plus, en 1995, que 11 % des mutualistes (pour 33 % en 1974).

Résultats

On constate, dans l'échantillon de 173 dossiers ainsi constitué, que 69 % des demandes de remboursement émanent d'individus de sexe féminin. Cette proportion, quoique légèrement supérieure, demeure comparable à celle des femmes dans l'ensemble des mutualistes MGEN. L'âge moyen est de 50,6 ans (51,7 ans pour les hommes; 50,1 ans pour les femmes) avec un minimum à 8 ans et un maximum à 84 ans.

**Tableau 12-11 Montants financiers à charge des différents acteurs
(en francs 1996 par patient)**

Sexe	Dépenses engagées	Remboursement S S	Remboursement MGEN		Reste à charge du patient
			prest. statutaires	soins coûteux	
Masculin	5 111,6	606,4	338,9	598,0	3 568,3
Féminin	3 654,4	420,7	115,3	550,7	2 567,7
Moyenne	4 106,0	478,2	184,6	565,4	2 877,8

**Tableau 12-12 Part de la dépense engagée à charge des différents acteurs
(en %)**

Sexe	Remboursement S S	Remboursement MGEN		Reste à charge du patient
		prest. statutaires	soins coûteux	
Masculin	11,9 %	6,6 %	11,7 %	69,8 %
Féminin	11,5 %	3,2 %	15,1 %	70,2 %
Moyenne	11,6 %	4,5 %	13,8 %	70,1 %

Comme l'indiquent les tableaux 12-11 et 12-12, le montant moyen des dépenses engagées est de l'ordre de 4 100 francs par fiche de remboursement (minimum : 500 francs; maximum : 51 700 francs); 11,6 % de ce débours est pris en charge par la Sécurité sociale et 4,5 % par la MGEN dans le cadre des prestations statutaires (couverture de 95 % du tarif Sécurité sociale). Au titre des soins coûteux, la MGEN prend à sa charge, en plus des dépenses légales mentionnées ci-avant, 13,8 % du débours total.

La somme moyenne restant à la charge du patient après les interventions financières de la Sécurité sociale et de la mutualité, est de 2 877,80 francs par demande de remboursement, correspondant à près de 70 % du débours total. En l'absence de prise en charge spécifique pour soins coûteux, le patient aurait payé, en moyenne, 3 443,20 francs, soit 83,9 % du montant initial.

Le montant total des dépenses engagées est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (5 112 vs 3 654 francs). Le faible nombre de dossiers examinés ne permet toutefois pas de se prononcer sur le caractère statistiquement significatif de cette différence.

Cette enquête présente un certain nombre de limitations méthodologiques. Outre le faible nombre de dossiers inclus, on ne dispose, en effet, que de peu d'informations quant aux caractéristiques des individus qui bénéficient de l'intervention de la MGEN pour soins coûteux. Il est, par ailleurs, impossible de savoir si la population étudiée est représentative de la population française. Au vu des caractéristiques spécifiques des assurés et ayants droit de la MGEN, on peut toutefois en douter. Signalons enfin que

les fiches de recueil de coûts ont été remplies avec une qualité variable, qui ne permet pas de garantir l'exactitude des données.

Pour tout cet ensemble de raisons, cette étude ne peut fournir de chiffres précis quant aux montants financiers à charge des différents intervenants. Elle permet néanmoins de souligner l'importance des dépenses à la charge du patient, après intervention de la Sécurité sociale et de la mutualité (près de 70 % du montant total), ainsi que l'ampleur des dépenses en lien avec le traitement des parodontopathies (4 100 francs par demande de remboursement). Soulignons cependant, concernant ce second point, que les dépenses sont inégalement réparties : pour 63 % des dossiers, le débours total est inférieur à 3 500 francs; en revanche, pour 9 % d'entre eux (mais ceux-ci ont une influence sur le débours moyen), la dépense totale excède 9 500 francs.

RÉFÉRENCES

- BLINKHORN AS. Factors affecting the compliance of patients with preventive dental Regimens. *Int Dent J* 1993 **43** : 294-8
- CNAMTS. *Enquête nationale sur les actes bucco-dentaires*. Mai 1995
- CREDES. *Enquête décennale sur la santé et les soins médicaux 1991-1992*. Actes du Colloque. CREDES Biblio n° 1046, 1994, 194 p.
- DOLAN TA, ATCHISON KA. Implications of access, utilization and need for oral health care by the non-institutionalized and institutionalized elderly on the dental delivery system. *J Dent Educ* 1993 **57** : 876-887
- GALLET JP. L'exercice libéral de la chirurgie dentaire. France 1987. CREDES, Biblio n° 829bis, 1989, 176 p.
- LOCKER D, LEAKE JL. Inequities in health : dental insurance coverage and use of dental services among older ontario adults. *Can J Public Health* 1993 **84** : 139-140
- MENDOZA AR, NEWCOMB GM, NIXON KC. Compliance with supportive periodontal therapy. *J Periodontol* 1991 **62** : 731-736
- MIZRAHI AN, MIZRAHI AR. Soins et état de santé bucco-dentaire : premiers résultats de l'enquête nationale auprès des chirurgiens dentistes, France 1987. Colloque Économie, Géographie, Sociologie et Santé Bucco-Dentaire, Chinon, 8-9 septembre 1988. CREDES, Biblio n° 775, 1988
- MIZRAHI AN, MIZRAHI AR. Évolution de la consommation bucco-dentaire et renoncement aux soins. In : *Situation de la santé dentaire en France : état des lieux, orientations stratégiques*. COME, 1995a, pp. 85-95
- MIZRAHI AN, MIZRAHI AR. *Recours aux soins et état de santé bucco-dentaire : graphiques commentés*. CREDES, Biblio n° 1087, 1995b
- RIZK SP, CHRISTEN AG. Falling between the cracks : oral health survey of school children ages five to thirteen having limited access to dental services. *J Dentist Childr* 1994 : 356-360

Annexe : Actes réalisés par les parodontologues et leur cotation

Le lecteur pourra confronter la liste des actes pratiqués par les parodontologues avec les thérapeutiques développées dans les chapitres 9 et 10.

Traitements du parodonte malade (HN : hors nomenclature)	Cotation
<i>Gingivites</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • motivation • détartrage • irrigations • gingivectomies (hyperplasies) 	C ou pas de cotation (HN) SC 5 (max. 2 séances) SC 4 (max. 9 séances) DC 20 par quadrant DC 5 si quadrant incomplet
<i>Parodontites</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • motivation • radiographies 	C ou HN Z 3,8 * nombre de rx
Examens complémentaires :	
<ul style="list-style-type: none"> • sondes • cultures bactériologiques • surfaçages • réévaluation • interventions à lambeaux • avec ostéectomie • amputations ou hémisections • RTG 	HN HN HN HN DC 20 par quadrant DC 20 + HN HN DC 20 + HN
Maintenance	
<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation correspondant à une période de 3 à 6 mois en fonction du patient. 	SC5 + SC4 radiographies Z3,8 * nombre de clichés
Traitements préprothétiques	
<i>Parodonte sain ou assaini</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • élongations coronaires avec ou sans ostéectomies • chirurgie mucogingivale • hémisections • amputations 	HN HN HN HN
Chirurgie muco-gingivale	
<i>Parodonte sain mais de quantité ou de qualité non satisfaisante</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • greffe épithélio-conjonctive • greffe conjonctive • lambeau déplacé latéralement <li style="padding-left: 20px;">coronairement <li style="padding-left: 20px;">apicalement • RTG avec membrane • frénectomie • vestibuloplastie • dégagement de dent incluse 	HN HN HN HN HN HN Dc 10 Dc 10 Dc 30

Chirurgie osseuse

- | | |
|----------------------------------|----|
| • greffes conjonctives | HN |
| • greffes épithélio-conjonctives | HN |
| • comblements | HN |
| • ROG avec membrane | HN |
-

Dans la même collection

La Grippe : Stratégies de vaccination. 1994

Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque cardiovasculaire. 1994

Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention? 1995

Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996

Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement. 1996

Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention. 1996

Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996

Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement. 1997

Grande prématurité : Dépistage et prévention du risque. 1997

Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. 1997

Ecstasy : Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998

Insuffisance rénale chronique : Étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998

La Migraine : Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998

Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé? 1999

Carences nutritionnelles : Étiologies et dépistage. 1999

Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. 1999



Expertise Collective
INSERM

M

Maladies parodontales

Thérapeutiques et prévention

Sortir les maladies parodontales de leur statut de « parent pauvre » des pathologies bucco-dentaires, tel est l'enjeu de santé publique qui a conduit la Mutuelle générale de l'Education nationale à demander une expertise collective à l'Inserm sur ce thème. En effet, bien que ces maladies affectent, à des degrés divers, une proportion importante de la population française et interviennent pour 30 à 40% dans les causes d'extraction dentaire, la nomenclature officielle de prise en charge des parodontopathies est paradoxalement très déficiente.

Après avoir fait le point sur les étiologies et les modalités de traitement, de l'antibiothérapie aux techniques plus sophistiquées de greffes et de restaurations tissulaires, le groupe d'experts réuni par l'Inserm a souligné deux faits majeurs : l'importance de la prévention précoce des parodontopathies, en particulier l'intérêt de détartrages réguliers pour éviter l'installation de gingivites qui constituent le point de départ de la plupart des maladies parodontales ; l'intérêt d'une thérapeutique de « maintenance », pratiquée avec succès dans d'autres pays européens, visant au contrôle de la plaque bactérienne pour éviter les récidives.

Fruit d'une réflexion scientifique collégiale, cet ouvrage constitue un document de référence pour tous les acteurs de la santé bucco-dentaire.



ISBN 2-85598-709-1
ISSN 1264-1782




LES ÉDITIONS
INSERM