

Le rôle de l'inflammation



Reconsidérer l'apparition et l'évolution des maladies parodontales

Catherine Mattout

Rubrique Gepi coordonnée par C. et P. Mattout

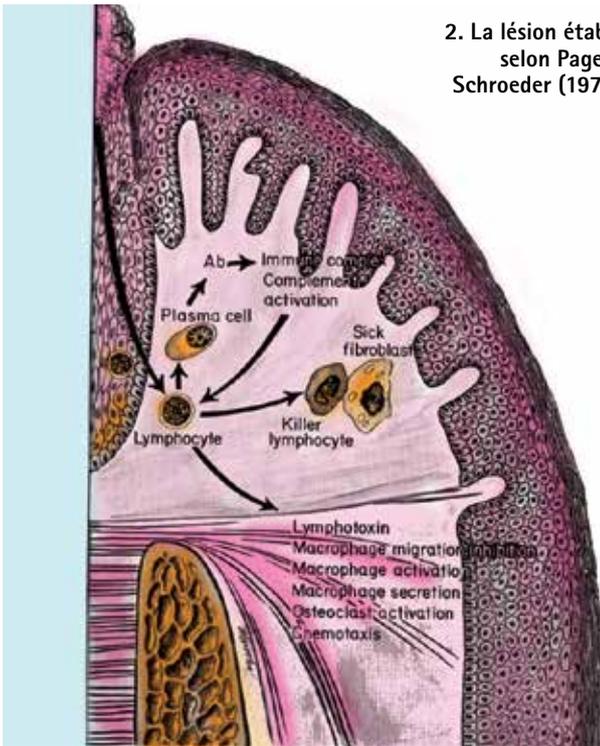
Quelques voix s'élèvent aujourd'hui pour dire « oubliez les bactéries, traitez ou mieux, prévenez l'inflammation » [22]. L'étiologie bactérienne des maladies parodontales ne saurait être remise en cause, mais la majorité des destructions tissulaires serait due à la réponse inflammatoire déclenchée par l'agression bactérienne.

Il y a de plus, une évidence croissante que l'inflammation peut être transférée de la cavité buccale à d'autres régions du corps et vice versa, expliquant ainsi l'association possible entre les maladies parodontales et d'autres maladies inflammatoires chroniques [6].

Il existe un intérêt énorme dans la recherche médicale au sujet des processus inflammatoires. Le nombre de publications scientifiques parues sur le sujet en un an (de mai 2007 à mai 2008) s'élève à 16 500 dont 161 sur les relations entre inflammation et maladie parodontale [33].

Nous allons, après une revue historique des concepts étiopathogéniques des maladies parodontales, étudier le rôle des mécanismes inflammatoires dans la destruction du tissu conjonctif et du tissu osseux.

2. La lésion établie
selon Page et
Schroeder (1976).



Pathogénie des maladies parodontales : concept initial

Notre conception de l'origine et de l'évolution des maladies parodontales repose sur des découvertes et des théories établies depuis le milieu des années 60. Des premières études chez l'homme et l'animal ont mis en évidence à cette époque, le rôle clé des bactéries dans l'initiation de la gingivite et de la parodontite [17, 18] (fig. 1). La plaque bactérienne se révélait alors être le facteur direct et primaire à l'origine de la parodontite, éliminant ainsi d'autres facteurs comme le trauma occlusal ou les conditions systémiques.

À la même époque Keyes et Jordan (1964) [16] démontrèrent que la maladie parodontale pouvait être transmise chez le hamster (en contaminant un animal sain avec de la plaque bactérienne prélevée sur un animal malade). Puis la différenciation de la flore prélevée sur des sites parodontaux sains de celle prélevée dans des poches profondes par Socransky et son équipe [25], caractérisa « l'âge d'or de la microbiologie buccale ». Enfin, dans les années 90, seules quelques bactéries furent identifiées comme pathogènes, responsables des destructions parodontales, sur plus de 500 espèces rencontrées dans la cavité buccale, entre autres *Actinobacillus* (aujourd'hui renommée *Aggregatibacter*) *Actinomyces comitans* (Aa) et *Porphyromonas gingivalis* (Pg). Des bactéries spécifiques gram négatives anaérobies étaient donc directement incriminées.

Les réactions de défense

En parallèle, les réactions de l'hôte étaient, à côté des bactéries, très bien étudiées. Elles semblaient être modifiées au cours de la parodontite. Une étude fit date. Ce fut celle d'Ivany et Lehner (1970) [13] qui montra que les lymphocytes issus du sang périphérique de patients atteints de maladie parodontale répondaient mieux à la plaque bactérienne que des lymphocytes issus de patients sains.

Cette publication sur la réponse immunitaire cellulaire fut la première d'une longue série de travaux sur la réponse de l'hôte. Peu après Goodson (1972) [10] mit en évidence en quantité, dans les tissus parodontaux malades, des prostaglandines jouant un rôle certain sur la résorption osseuse. Puis on parla de l'O.A.F. (Ostéoclast Activating Factor), cytokine sécrétée par les leucocytes du sang périphérique de patients atteints de parodontite induisant en culture la résorption osseuse [11].

Par ailleurs, on rapporta, sur des sujets atteints de parodontite agressive un défaut de chimiotactisme des polynucléaires [4]. Cette observation, à l'inverse des précédentes, tendait à prouver un rôle protecteur des réactions de défense. Finalement en 1976, Page et Schroeder [26], synthétisant l'ensemble des connaissances de l'époque sur la pathogénie des maladies parodontales, définirent la lésion initiale, précoce, établie et avancée liant ainsi observations histologiques et réactions immunitaires (fig. 2).

Donc, dans la plupart des modèles établis à la fin des années 80, les bactéries spécifiques activaient les réponses de l'hôte qui pouvaient être soit bénéfiques, soit destructrices. Dans les années 90, l'amélioration des techniques d'immunocytochimie, a permis de mieux comprendre le rôle des réactions de défense. Les médiateurs de l'inflammation et les cytokines étaient systématiquement rapportés. Les prostaglandines produites dans les tissus parodontaux étaient liées à la résorption osseuse [12]. Les cytokines telles que l'Interleukine (IL) 1 ou Tumor Necrosing Factor (TNF) étaient largement étudiées [8]. Elles déclenchaient la libération d'enzymes comme les métalloprotéinases (MMP) dégradant tissu conjonctif et tissu osseux, qui allaient dans les années à venir être largement rapportées. Les destructions osseuses observées au cours des maladies parodontales semblaient donc résulter de mécanismes tissulaires activés comme les métalloprotéinases, l'Interleukine 1 et les prostaglandines.

En l'absence de ces facteurs de risque, il semblait que les réponses de l'hôte protégeaient plutôt l'individu de l'agression bactérienne pour limiter la destruction parodontale



3. Parodontite agressive chez un patient atteint de diabète de type 2. Aspect clinique et radiographique

Facteurs génétiques et facteurs extérieurs

Cependant, de 1985 à 1995, on notait déjà des variations dans la réponse de l'hôte et les manifestations cliniques de la maladie [15] comme si l'agression bactérienne ne déclenchait pas toujours une réponse de l'hôte standard. La publication la plus frappante fut celle de Loe et coll. [18, 19, 20] portant sur des planteurs de thé au Sri Lanka. Chez tous ces sujets sans pratique d'hygiène buccale régulière la gingivite était présente, mais chez certains elle ne s'accompagnait pas de parodontite. De plus, furent mises en évidence des conditions génétiques différentes pouvant affecter l'intensité de la pathologie parodontale, en particulier chez des jumeaux hétérozygotes [23]. À côté du facteur génétique, d'autres facteurs pouvant expliquer les variations de la pathologie parodontale d'un individu à l'autre (avec la même exposition bac-

térienne) furent mis en évidence, comme le tabac [29] et le diabète [7].

Des études cliniques et fondamentales montrèrent que ces facteurs de risque pouvaient altérer la réponse de l'hôte [30] (fig. 3). Ces derniers ne causaient pas la maladie, mais avant les années 80 ils n'étaient pas évoqués dans la pathogénie parodontale.

En l'absence de ces facteurs de risque, il semblait que les réponses de l'hôte protégeaient plutôt l'individu de l'agression bactérienne pour limiter la destruction parodontale.

Par contre, en présence de tabac, les réactions de l'hôte pouvaient s'emballer ou certains mécanismes s'altérer, majorant ainsi les destructions tissulaires. C'est ainsi que fut établi un modèle non linéaire de conception de pathogénie parodontale en 1997 [28], (fig. 4).

Évolution des concepts

Bien que le modèle établi en 1997 reste valable aujourd'hui plusieurs avancées ont modifié notre conception de la pathogénie des maladies parodontales [15]. On sait que le diabète, le génotype et le tabac sont à l'origine de différences dans la susceptibilité des patients, face à l'agression des bactéries. Une étude récente [32] a montré que deux tiers de sujets de 23 à 32 ans atteints de parodontites étaient des fumeurs. D'autre part, de nombreuses études ont associé maladie parodontale et autres maladies comme les pathologies cardiovasculaires par le biais de mécanismes inflammatoires [31].

Ces mécanismes peuvent être impliqués dans des phénomènes comme l'âge, l'obésité, les pathologies cardiovasculaires et les maladies parodontales, ces pathologies ayant en commun des facteurs génétiques et environnementaux.

Les médiateurs inflammatoires

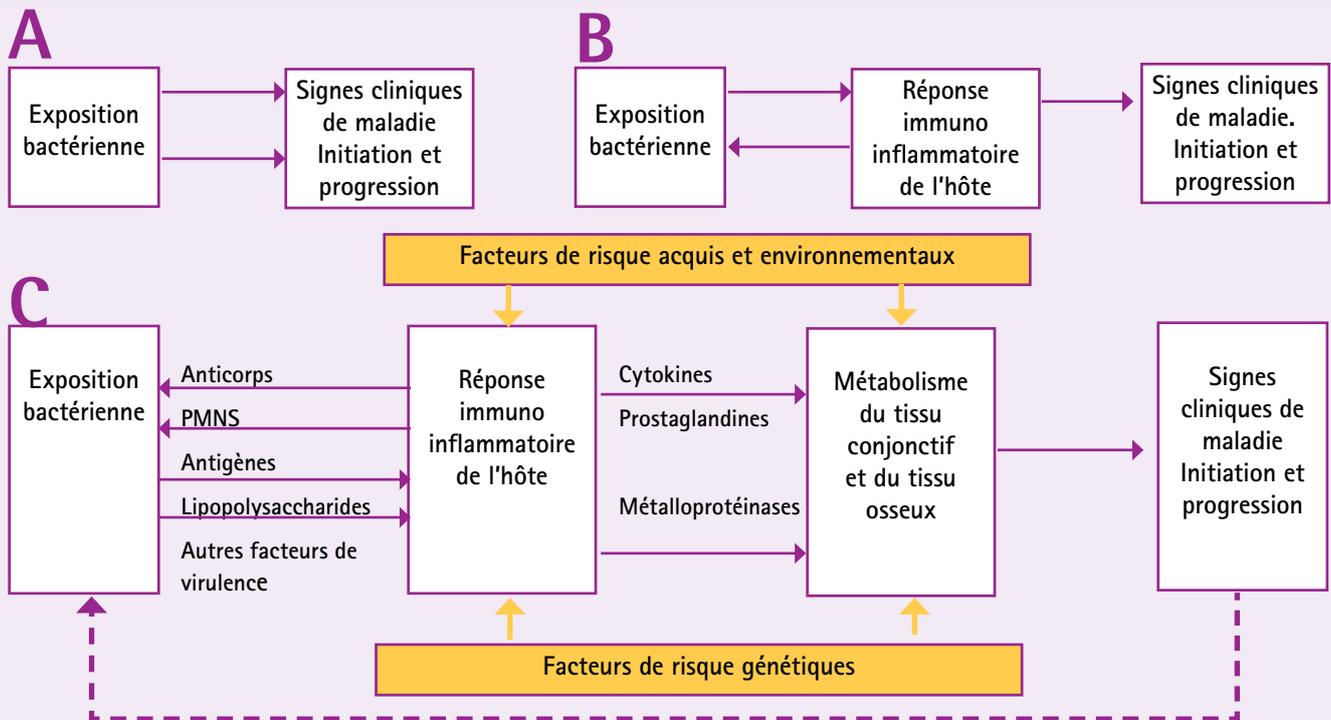
On constate que contrairement aux 20 dernières années où l'accent était mis sur l'infection bacté-

rienne, il y a maintenant un intérêt croissant de la communauté scientifique en parodontologie pour les réactions de l'hôte. Cette composante inflammatoire associée à l'altération du métabolisme osseux ouvre de nouvelles perspectives [5]. On parle « d'ostéoimmunologie » intégrant l'immunologie et la biologie osseuse. Pour que la réaction inflammatoire entraîne la résorption osseuse il faut que la concentration des médiateurs inflammatoires soit suffisante et que ces médiateurs puissent envahir le tissu gingival et se trouver à une distance critique de l'os [9, 27].

Les médiateurs sont des cytokines pro-inflammatoires comme l'Interleukine (IL) 1, 6, 11 et 17 et le TNF (Tumor Necrosis Factor) qui stimulent la résorption osseuse. À l'opposé, il existe des cytokines anti-inflammatoires comme l'Interleukine (IL) 4, 10, 12, 13 et 18 et l'Interferon (IFN) et qui inhibent la résorption osseuse. Les cytokines pro-inflammatoires assurent la propagation de l'inflammation dans les régions proches de l'os [1].

Les médiateurs sont des cytokines pro inflammatoires comme l'interleukine

4 - Évolution des modèles étiopathogéniques des maladies parodontales (Kornman 2008)



- A) Modèle initial linéaire basé sur le rôle étiologique principal des bactéries
- B) Modèle des années 80 basé sur le rôle de la réponse immuno-inflammatoire
- C) Modèle de 1997 mettant en jeu des facteurs variés

Sur un modèle animal contaminé par *Porphyromonas gingivalis* l'injection d'IL1 et de TNF augmente l'infiltration inflammatoire et la formation des ostéoclastes. À l'opposé, l'inhibition de ces cytokines se traduit par une diminution de la perte osseuse.

Il existe une cytokine appelée RANKL (= Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) jouant un rôle important dans la régulation du métabolisme osseux. Elle est produite par les ostéoblastes, mais aussi par les fibroblastes et les lymphocytes T et B. Avec l'ostéoprotégine (OPG) RANKL fait partie de la famille TNF. RANKL favorise l'activation des ostéoclastes et OPG a l'effet inverse. Si RANKL se lie à son récepteur RANK (exprimé par les cellules précurseurs des ostéoclastes) les cellules précurseurs des ostéoclastes se différencient en ostéoclastes actifs.

Alors que si OPG se lie à RANK le processus de différenciation est stoppé et les ostéoclastes meurent. On parle de système RANK/RANKL/OPG régulant la différenciation des ostéoclastes à partir des cellules progénitrices des ostéoclastes ou des macrophages.

La résorption et la formation osseuse sont régulées par les concentrations de RANKL produite par différents types de cellules, de RANK sur les cellules précurseurs des ostéoclastes et d'OPG [3].

L'axe RANKL/RANK/OPG

Dans des conditions physiologiques normales il existe une balance entre la résorption et la formation osseuse. Dans certaines conditions osseuses inflammatoires, la balance est altérée soit dans le sens d'une augmentation de la résorption osseuse (ostéoporose, parodontite), soit d'une augmentation de la formation osseuse.

Une diminution de la concentration d'OPG ou une augmentation de celle de RANKL, ou une augmentation du ratio RANKL/OPG sont associées à une résorption osseuse pathologique.

Les cytokines pro-inflammatoires comme IL 1, 6, 11 et 17 et TNF peuvent induire l'ostéoclastogénèse en augmentant RANKL et en diminuant OPG [24]. Au contraire des cytokines anti-inflammatoires comme IL 13, et IFN, diminuent RANKL et/ou augmentent OPG et de ce fait inhibent l'ostéoclastogénèse.

Sur la souris inoculée par Aa [9] on observe un infiltrat leucocytaire dans le tissu conjonctif gingival puis une résorption osseuse rapide, trente jours après l'inoculation puis plus lente. Cette résorption osseuse est associée à une augmentation de la concentration

de RANKL, ainsi que de métalloprotéinase (MMP). Lorsque la résorption osseuse diminue, le taux de ces cytokines diminue et la concentration des cytokines anti-inflammatoires, ainsi que celle des inhibiteurs de MMP et de RANKL augmente.

Plusieurs études cliniques ont montré que le ratio RANKL/OPG était plus élevé chez les patients atteints de parodontite, que chez les patients sains [14, 21] aussi bien dans le tissu gingival que dans le fluide gingival. Ce ratio est plus élevé chez les patients atteints de parodontite chronique ou agressive, que chez les sujets atteints de gingivite ou sains [2]. Ces observations conduisent peut-être à de nouvelles options thérapeutiques visant à augmenter OPG ou à diminuer RANKL pour rétablir une balance où la formation osseuse serait égale à la résorption osseuse. Il est donc évident que les réponses immunitaires et inflammatoires jouent un rôle fondamental dans la pathogénie des maladies parodontales. Leurs relations avec le métabolisme osseux ouvrent un champ d'investigation nouveau « l'ostéo-immunologie ».

L'axe RANKL-RANK-OPG est largement impliqué dans la régulation du métabolisme osseux au cours des parodontites. Une augmentation de RANKL ou une diminution d'OPG fait pencher la balance en faveur d'une ostéoclastogénèse et d'une résorption osseuse qui caractérise la parodontite.

Conclusion

De nouvelles orientations thérapeutiques interférant avec cet axe pourraient avoir un effet protecteur sur la résorption osseuse caractérisant les maladies parodontales. Les recherches actuelles s'orienteraient plutôt vers une résolution de l'inflammation, et non une thérapeutique anti-inflammatoire [33] par l'utilisation de combinaison associant aspirine et acides gras Omega 3.

Evaluation

réponses en ligne sur notre site

www.information-dentaire.com

1. Le concept de l'infection est aujourd'hui le seul concept étiopathogénique des maladies parodontales. V F
2. Il existe des interrelations entre maladie parodontale et certaines affections systémiques. V F
3. L'Interleukine 1 et les Prostaglandines peuvent participer à la destruction osseuse. V F
4. Une augmentation du ratio RANKL/OPG est associée à une résorption osseuse. V F

BIBLIOGRAPHIE

1. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 1998; 160: 403-409.
2. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: Implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 370-376.
3. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-342.
4. Clark RA, Page RC, Wilde G. Defective, neutrophil chemotaxis in juvenile periodontitis. *Infect Immun* 1977; 79: 18: 694-700.
5. Cochran D.L. Inflammation and bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol* 2008; 79: 1569-1576.
6. Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 12-20.
7. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996; 67 (10 Suppl.); 1040-1049.
8. Graves DT. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 482-490.
9. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003; 74: 391-401.
10. Goodson JM. Prostaglandins: Potential mediators of periodontal disease. *J Dent Res* 1972; 51: 375.
11. Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 1972; 177: 793-795.
12. Howell TH, Williams RC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 177-196.
13. Ivanyi L, Lehner T. Stimulation of lymphocyte transformation by bacterial antigens in patients with periodontal disease. *Arch Oral Biol* 1970; 15: 1089-1096.
14. Kawai T, Matsuyama T, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol* 2006; 169: 987-998.
15. Kenneth S. Kornmann. Napping the Pathogenesis of Periodontitis: A new look. *J Periodontol* 2008; 79: 1560-1568.
16. Keyes PH, Jordan HV. Periodontal lesions in the Syrian hamster. III. Findings related to an infectious and transmissible component. *Arch Oral Biol* 1964; 32: 377-400.
17. Lindhe J, Hamp S, Loe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. *J Periodontol Res* 1973; 8: 1-10.
18. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177-187.
19. Loe 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.
20. Loe H, Anerud A, Boyssen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 431-445.
21. Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MY. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 2006; 41: 354-360.
22. Mc Guire M. K. Should Our Focus on Inflammation Change the Way We Practice? *J Periodontol* 2008; 79: 2016-2020.
23. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Periodontol* 2000; 71: 1699-1707.
24. Nakashima T, Kobayashi S, et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: Modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 768-775.
25. Newman MG, Williams RC, Crawford A, Mangianella A, Socransky SS. Predominant cultivable microbiota of periodontitis and periodontosis. *J Dent Res* 1973; 52: 290.
26. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976; 34: 235-249.
27. Page RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J Periodontol* 1981; 52: 477-491.
28. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontol* 2000 1997; 14: 9-113.
29. Preber H, Bergstrom J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 102-108.
30. Proceedings of the 1996 World Workshop in Periodontics. Mansdowne, Virginia, July 13-17, 1996. *Ann Periodontol* 1996; 1: 1-947.
31. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 38-53.
32. Thomson R. Cigarette smoking and periodontal disease among 32-year-olds: A perspective study of a representative birth cohort. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 828-834.
33. van Dyke T.E. Inflammation and Periodontal Diseases: A Reappraisal; *J Periodontol* 2008; 79: 1501-1502.

Auteur : Catherine Mattout
 GEPI 224 avenue du Prado 13008 Marseille