



Université de Poitiers
UFR Sciences Fondamentales & Appliqués
IUP Génie Physiologique Informatique



***Licence Professionnelle en formation continue
de l'Université de Poitiers***

Domaine : *Science et Technologie*
Mention : *Industrie Chimiques et Pharmaceutiques*
Spécialité : *Essais Cliniques et Validation en formation continue
sur le thème « physiologie et micronutriments »*

ANNEE 2008

Les effets d'une supplémentation en acides gras
polyinsaturés oméga-3 dans le traitement des parodontites

EPPE Pascal

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	0
I. INTRODUCTION	3
1. Epidémiologie des parodontites	3
2. Parodontite non traitée, un enjeu de santé publique	3
3. Association entre maladies cardio-vasculaires et maladie parodontale	4
4. Nouveaux concepts et nouveaux paradigmes en parodontologie.....	4
5. Dysfonction des Polymorphonucléaires (PMN).....	5
6. Sévérité de la parodontite, PGE2 et Leukotriènes B4 (LTB4) dans les tissus gingivaux. ..	6
7. Dysfonction des fibroblastes et destruction du tissu conjonctif.....	7
8. Perte d'attache et déminéralisation son liés aux processus inflammatoires	7
9. L'inhibition de l'enzyme COX-2, une nouvelle voie thérapeutique	8
10. Premiers travaux sur les AGPI oméga-3 dans les parodontites	9
11. Hypothèse et objectifs de ce travail.....	10
II. METHODES ET RESULTATS	11
1. Etudes cliniques.....	11
a) Etude n°1.....	11
b) Etude n°2.....	12
c) Etude n°3.....	13
2. Etudes épidémiologiques :.....	15
a) Etude n°1.....	15
b) Etude n°2.....	16
3. Etudes in vivo (études pré-cliniques réalisées sur l'animal)	18
a) Etudes effectuées sur le rat	18
b) Etudes effectuées sur le lapin.....	22
III. DISCUSSION.....	27
1. Action anti-inflammatoire par une redistribution des eicosanoïdes	28
2. La Résolution de l'inflammation, un processus actif	29
3. De nouvelles molécules endogènes pour terminer l'inflammation	29
4. Régulation de la fonction des PMN et de la défense immunitaire	32
5. Un nouveau rôle des PMN	33
6. Régulation du système immunitaire par les AGPI omega-3	33
7. Biofilm et parodontite inflammatoire, un nouveau paradigme	35

8. Régulation de l'homéostasie osseuse	36
9. Ostéoporose et parodontite, deux pathologies inflammatoires	38
10. Oméga-3 et intégrité squelettique des personnes âgées.....	39
11. Oméga-3 et régulation du système Rank/RankL.....	39
12. Effets des oméga-3 sur l'homéostasie du tissu conjonctif parodontal	42
13. Similitudes entre l'arthrose et la maladie parodontale	43
14. Oméga-3 et protection contre les radicaux libres.....	44
15. Omega-3 et modulation de l'expression des gènes via les PPARs	46
16. Oméga 3 et modulation de NFκB.....	47
IV. OBSERVATIONS DE CAS CLINIQUES	48
CONCLUSION	52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	54

I. Introduction

Les effets bénéfiques d'une optimisation nutritionnelle pour la prévention et le traitement des parodontites sont maintenant publiés et reconnus (Richie et al. 2003; Schifferle 2005). Depuis quelques années, un grand intérêt est porté sur la supplémentation nutritionnelle en acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 dans le cadre du traitement des principales pathologies inflammatoires chroniques. L'objectif de ce travail est d'étudier les effets potentiels d'une supplémentation nutritionnelle en AGPI oméga-3 dans le cadre du traitement d'une inflammation chronique encore méconnue par le monde médical : les parodontites.

1. Epidémiologie des parodontites

Les parodontites font partie des maladies inflammatoires chroniques avec la particularité de conduire à la destruction des tissus de soutien des dents. La prévalence des maladies parodontales (ou parodontites) est d'environ 80 % dans les populations adultes occidentales. On estime que 10 à 15 % de la population sont atteints d'une parodontite agressive à progression rapide, aboutissant à la perte complète des dents.

2. Parodontite non traitée, un enjeu de santé publique

Ces maladies, qui existent sous une forme chronique et souvent agressive, aboutissent à la destruction du système d'attache de la dent – le parodonte. Cette destruction du parodonte a des conséquences importantes sur le plan fonctionnel (douleurs, mobilités dentaires, diminution des fonctions masticatoires et phonatoires) et sur le plan esthétique (rétraction de la gencive, migrations dentaires...). Elle constitue la cause principale de la perte des dents chez l'homme. La forte prévalence de ces maladies, leurs conséquences cliniques et les coûts importants liés à leurs traitements ou à ceux de leurs séquelles (prothèses par des implants) en font un problème sérieux de santé publique.

La maladie parodontale se caractérise par un état inflammatoire et infectieux chronique qui peut avoir des conséquences locales et à distance. Le passage de cellules bactériennes, de lipopolysaccharides (LPS), d'enzymes dans la circulation sanguine et lymphatique, et la production de médiateurs de l'inflammation peuvent avoir des conséquences systémiques et focales. De nombreuses études documentent les conséquences focales de la maladie parodontale. La parodontite a notamment été associée à des problèmes cardiovasculaires, à

l'athérosclérose, aux accidents cérébrovasculaires, aux endocardites, aux abcès cérébraux, aux infections pulmonaires, au diabète, aux naissances prématurées et aux enfants de faible poids à la naissance (Page RC et al 1997 ; Gendron R et al. 2000 ; Paquette DW et al.2002).

Trois mécanismes expliquent les conséquences systémiques des infections orales :

- les métastases infectieuses (conséquence directe de la bactériémie avec fixation des bactéries sur un organe),
- les métastases toxiques (liées aux toxines microbiennes circulantes),
- les inflammations métastatiques par réaction immunitaire (avec intervention de réactions croisées, de complexes immuns, etc.).

3. Association entre maladies cardio-vasculaires et maladie parodontale

De nombreuses études menées chez l'homme semblent démontrer que la maladie parodontale et certaines maladies cardio-vasculaires ont un certain nombre de caractéristiques communes. Ainsi, les parodontites et l'athérosclérose partagent non seulement certains facteurs de risque mais aussi certains mécanismes étiopathogéniques. Le lien entre les maladies cardio-vasculaires et la sévérité accrues de parodontites suggèrent en outre que ces deux maladies partagent des voies inflammatoires communes, dans lesquelles, les médiateurs lipidiques jouent un rôle majeur (Beck JD et al. 2001).

On sait maintenant que ce sont les réactions inflammatoires de l'hôte, et non les signes cliniques de la parodontite, qui sont associées à des accidents cardiaques, à des coronaropathies subcliniques (formations d'athéromes) et à des naissances prématurées (Beck JD et al. 2001 ; Offenbacher et al. 2002). La radio panoramique dentaire et/ou un bilan radiologique dentaire rétroalvéolaire permettant de suspecter la présence éventuelle d'une parodontite, devrait faire partie du dossier cardiologique (Laurent F et al. 2007).

4. Nouveaux concepts et nouveaux paradigmes en parodontologie

La parodontologie s'est beaucoup développée durant ces dernières décennies. L'approche exclusivement chirurgicale est progressivement remise en cause et délaissée pour être remplacée par une approche plus médicale et biologique. La « parodontie médicale » a évolué ces dernières années avec l'apparition de nouveaux concepts tels que :

- la compréhension de l'étiologie et des mécanismes biochimiques du développement des parodontites,
- le développement de la notion de risque et de prédisposition,

- l'étude des répercussions systémiques des maladies parodontales,
- le développement de nouveaux moyens de diagnostic microbiologiques, immunologiques et génétiques,
- le développement du concept du traitement non chirurgical en tant que traitement en soi et son orientation vers les traitements médicamenteux adjuvants tels que les suppléments nutritionnels,
- l'évolution des connaissances sur les processus de cicatrisation des tissus parodontaux et le développement des techniques régénératrices,
- l'émergence de nouvelles thérapeutiques de modulation de la réponse de l'hôte.

Trois espèces bactériennes à Gram négatif retrouvées dans la plaque dentaire, soit *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, ont pu être fortement associées à ces maladies. Ces bactéries possèdent différents facteurs de virulence leur permettant de coloniser les sites sous-gingivaux, d'échapper au système de défense de l'hôte et de créer des dommages tissulaires.

Bien que la présence de bactéries Gram-négatif soit essentielle à l'initiation de la parodontite, celle-ci n'est pas suffisante pour faire progresser la maladie. Il est actuellement reconnu que les principaux dommages tissulaires sont causés par un déséquilibre dans la réponse de l'hôte face à l'infection et non directement par les agents infectieux (Van Dycke TE et al. 2003).

En effet, la réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte joue un rôle déterminant dans le déclenchement, l'évolution et la progression de la parodontite (Van Dycke TE 2007; Kornman KS et al. 1997; Kinane et al. 2001).

L'objectif de ce travail est de vérifier si les AGPI oméga-3 peuvent prendre une place thérapeutique en vue de moduler et optimiser la réponse de l'hôte ?

5. Dysfonction des Polymorphonucléaires (PMN)

Les agents infectieux sont capables de contourner les mécanismes de défense de l'hôte lorsqu'il existe une défaillance du système immunitaire. Ce défaut peut être inné ou acquis (tabagisme, maladie systémique, difficulté de gestion du stress, déséquilibre nutritionnel,...).

Les lipopolysaccharides (LPS) - composantes de la membrane externe des bactéries à Gram négatif - constituent de puissants antigènes qui ont la propriété de stimuler la production de cytokines et de médiateurs inflammatoires. Lors de la défaillance des mécanismes de l'hôte, une réponse anormale aux LPS bactériens est capable de provoquer des pertes d'attache en altérant profondément les fonctions des Polymorphonucléaires (PMN) : inhibition de

l'adhérence, de la diapédèse, de la chimiotaxie, de la phagocytose, et de la bactéricidie. Utilisant un modèle in vivo de l'infiltration leucocytaire, il a été démontré que *Porphyromonas gingivalis* pouvait stimuler un afflux massif de PMN suivi de l'activation de l'enzyme Cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et d'une augmentation des niveaux de Prostaglandines E2 (PGE2) (Pouliot et al. 2000). Ces résultats montrent que les PMN peuvent devenir une importante source de production de PGE2 dans les tissus parodontaux.

Les principaux événements physiopathologiques qui se produisent dans les maladies parodontales peuvent s'expliquer dans une large mesure par les activités de médiateurs lipidiques. Une production accrue de médiateurs lipidiques favorise l'inflammation et amplifie la réponse. Parmi ces médiateurs, les cytokines qui ont été fortement associées à la progression des parodontites, sont l'Interleukine 1 Béta (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8), le Tumor-Nécrosis-Factor α (TNF- α) et PGE2.

L'IL-1 β , IL-6 et TNF- α favorisent le processus inflammatoire et la résorption osseuse. L'IL-8 est une molécule chimiotactique qui favorise la destruction du collagène et qui est exprimée à des niveaux variables dans les tissus (Okada H et al. 1998). La prostaglandine PGE2 est un médiateur de l'inflammation fortement associé à la parodontite. Elle est reconnue pour ses propriétés vaso-actives, mais peut également favoriser la résorption osseuse.

6. Sévérité de la parodontite, PGE2 et Leukotriènes B4 (LTB4) dans les tissus gingivaux.

La relation entre prostaglandines et maladies parodontales a été mise en évidence dès les années 1974 par Goodson qui avait constaté que les tissus gingivaux enflammés contenaient 10 fois plus de PGE2 que les tissus sains. Ceci a été confirmé par le fait que les tissus gingivaux enflammés synthétisent plus de prostaglandines que les tissus sains si le milieu est enrichi en Acide Arachidonique (AA), (Medianta C et al. 1985; Dewhrist FE et al.1983; Offenbacher S et al. 1984). La plupart des PGE2 sont produites par les cellules inflammatoires et possèdent une valeur prédictive des futures pertes d'attache (Offenbacher et al. 1986). Les taux de PGE2 et de LTB4 sont en étroite corrélation avec le degré de sévérité de la maladie parodontale. Les auteurs suggèrent que les taux de PGE 2 et LTB4 peuvent être de bons indicateurs de l'inflammation gingivale. Actuellement, il y a suffisamment de preuves évidentes que les produits du métabolisme de l'AA jouent un rôle pivot en déclenchant et en entretenant l'inflammation observée dans les parodontites (Genco RJ 1992 ; Heasman P et al. 1993). En plus, Tsai CC et al. (1998) ont démontré que PGE2 et LTB4 peuvent maintenir l'état inflammatoire et refléter la susceptibilité et l'activité de la maladie parodontale.

7. Dysfonction des fibroblastes et destruction du tissu conjonctif

Les protéines de la matrice extra-cellulaire (MEC) gingivale, comme le collagène et l'élastine, sont synthétisées puis dégradées après vieillissement, par le fibroblaste sous l'action des métalloprotéinases (MMP). Ces MMP sont capables de dégrader la plupart sinon tous les constituants du tissu conjonctif extra-cellulaire. La production et la sécrétion des MMP par les cellules de l'hôte, se font suite à l'action de cytokines et de médiateurs inflammatoires (IL-1, TNF α , des facteurs de croissances et PGE2). Les LPS bactériens sont capables d'induire chez les macrophages et les PMN, une surproduction d'IL-1 β , de TNF α , de PGE2 et de MMP. (Page et al. 1997).

Les fibroblastes gingivaux et desmodontaux sécrètent à leur tour des PGE2 après stimulation par l'IL1 β et le TNF α (Offenbacher et al. 1989, 1992 et 1993). C'est ainsi que les fonctions des fibroblastes seront également perturbées en produisant en excès des collagénases alors que la synthèse de collagène sera diminuée. La régulation de l'activité des MMP est exercée par des inhibiteurs spécifiques, les Tissue Inhibitor of Metalloprotéinases (TIMP). Les TIMP sont souvent produits et sécrétés par les mêmes types cellulaires que ceux qui produisent les MMP et se retrouvent donc à leur côté sur le site inflammatoire tissulaire. Les TIMP ont pour rôle de limiter l'extension des processus de destruction tissulaire causés par les MMP ou même de les prévenir. Les nombreuses études cliniques et fondamentales sur les MMP et TIMP, montrent que des anomalies ou dysfonctions de cette homéostasie où interviennent, des enzymes, des cellules et des cytokines peuvent aboutir à des destructions tissulaires par excès d'activité des MMP et/ou manque d'activité des TIMP.

Au cours des parodontites, il y a diminution de la synthèse de collagène et augmentation de la destruction de celui-ci se traduisant cliniquement par des pertes d'attache. C'est pourquoi les molécules capables de moduler l'expression des MMP et TIMP constituent des stratégies thérapeutiques d'avenir (Ryan et al. 2000).

8. La perte d'attache et la déminéralisation osseuse sont liées aux processus inflammatoires

Parmi les tissus lésés, la destruction de l'os alvéolaire est particulièrement problématique, en raison de son caractère irréversible.

Les LPS bactériens stimulent la production de PGE2 et des cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α qui sont les principaux facteurs responsables de la résorption osseuse parodontale. PGE2 a été identifié comme un médiateur clé impliqué dans la résorption osseuse en favorisant

la formation d'ostéoclastes (Shoji et al. 2006). Les niveaux de TNF α , IL1 β et de PGE2 sont augmentés dans les sites actifs.

La persistance d'une inflammation chronique conduit à la destruction des tissus parodontaux par un déséquilibre du turn-over tissulaire, et ceci souvent de manière irréversible (Figure 1).

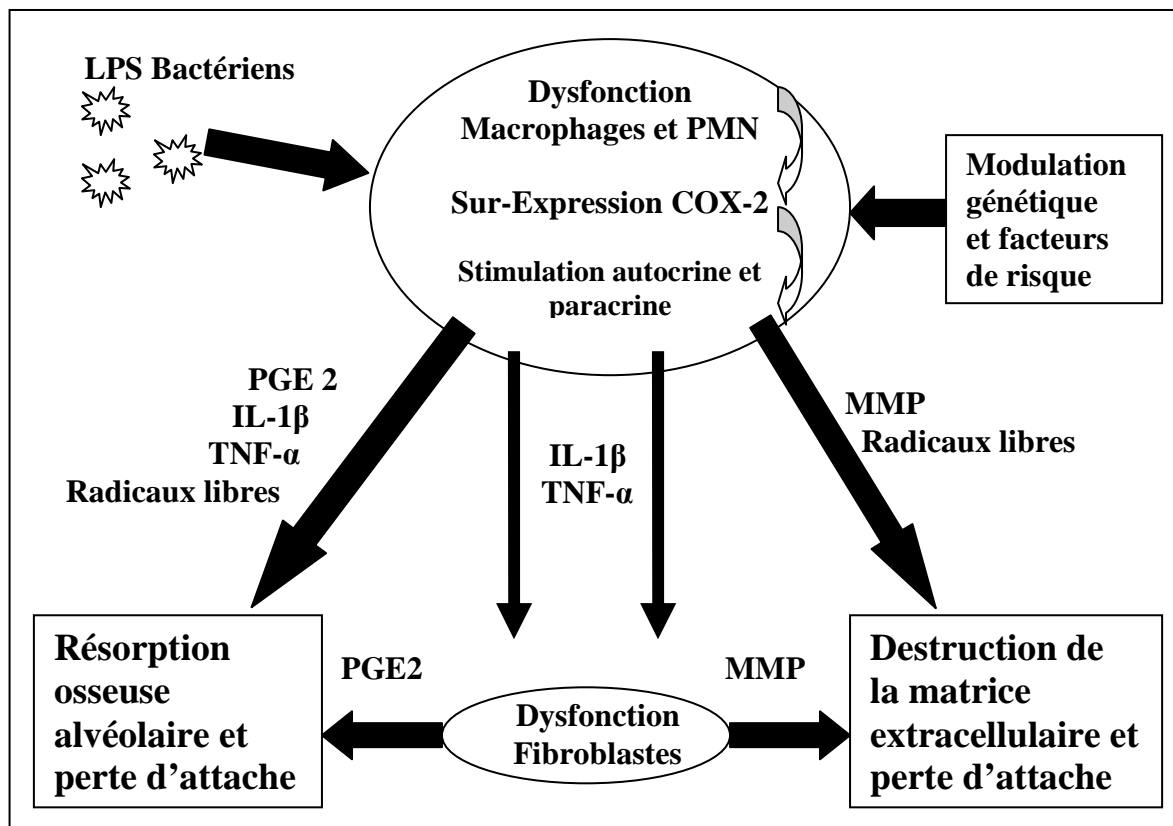


Figure 1 : Résumé de la physiopathologie des parodontites montrant le rôle des médiateurs de l'inflammation.

9. L'inhibition de l'enzyme COX-2, une nouvelle voie thérapeutique

Gaffer et al. (1995) ont montré que toutes les molécules capables d'inhiber la production des prostaglandines, inhibent la résorption osseuse au cours des parodontites expérimentales chez l'animal. Les patients soumis à des traitements anti-inflammatoires pour des raisons médicales (arthrite rhumatoïde par exemple) présentent moins de perte d'attache (Ryan 1996 et Mercado 2000). La prescription d'inhibiteurs de PGE2, de leukotriènes et /ou de thromboxanes ralentit transitoirement l'inflammation gingivale et la progression des pertes d'attache chez l'homme (Gemmel et al. 1997 ; Howell Th 1993 ; Yen CA et al. 2008).

Les thérapeutiques permettant de réduire la synthèse de LTB4, PGE2, et d'autres eicosanoïdes, par l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et

principalement les inhibiteurs de COX2, ont prouvé leur effet bénéfique dans le traitement des gingivites expérimentales et des parodontites cliniques chez l'homme (Offenbacher S et al. 1993; Heasman PA et al. 1993 ; Howell TH. 1993; Williams RC. 1999 ; Salvi GE et al. 1997). Cependant les effets secondaires indésirables de ces molécules anti-inflammatoires, notamment sur le système cardio-vasculaire et gastro-intestinal, sont mis en évidence par une abondante littérature (Jackson LM. et al. 2000 ; Mamdani M, et al. 2003; Mengle-Gaw LJ et al. 2002). A cause des multiples effets secondaires associés à la prise chronique d'AINS, ces thérapies restent peu utilisées.

Par contre, le rôle clé des AGPI oméga-3 sur l'inflammation, via une redistribution des eicosanoïdes produits par la COX-2 est aujourd'hui bien documenté. Les AGPI oméga-3 peuvent-ils avoir des effets sur la réponse de l'hôte au niveau de la COX-2, en évitant les effets secondaires des AINS ?

10. Premiers travaux sur les AGPI oméga-3 dans les parodontites

Les effets bénéfiques de la supplémentation en AGPI oméga-3 dans les pathologies inflammatoires chroniques telles que l'artériosclérose, la polyarthrite, le psoriasis, l'asthme, les inflammations digestives, sont clairement reconnus et étayés dans la littérature scientifique (Calder PC. 2003). Un enrichissement des membranes en AGPI oméga-3, tels que l'acide docosahéxaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA), réduit la proportion d'AA, entraînant une diminution de la production de PGE2. Ces AGPI inhibent aussi la formation du TNF- α et d'autres interleukines pro-inflammatoires par les monocytes, les macrophages, les PMN ou les cellules endothéliales. Par ailleurs, l'EPA constitue un substrat pour les COX et les lipoxgénases (LOX) conduisant ainsi à la synthèse de prostaglandines alternatives ayant des propriétés non-inflammatoires (Calder 2006).

Plusieurs études ont montré que la supplémentation nutritionnelle avec des AGPI oméga-3 peut :

- réguler la fonction des neutrophiles,
- réduire la synthèse des principales cytokines pro-inflammatoires,
- diminuer la production des radicaux libres,
- diminuer la prolifération et la réactivité de lymphocytes T.

(Endres S et al. 1989 ; Santoli D et al. 1889 ; Meydani SN. 1992 ; Endres et al. 1993 ; Cooper AL et al. 1993 ; Shapiro AC et al. 1993; Pouliot M et al. 2000).

Alam SQ et al. (1991) ont été les premiers à réaliser une étude sur des gencives de rats nourris avec un régime alimentaire riche en AGPI oméga-3. Les rats nourris avec un régime

riche en AGPI oméga 3 ont montré qu'une diminution du taux d'AA entraînait également une réduction de production de PGE et de leukotriènes C4 (LTC4) dans les tissus gingivaux et les glandes submandibulaires des rats traités. La même équipe de chercheurs a montré qu'un régime riche en AGPI oméga-3 provoquait une diminution du niveau d'AA et une élévation de la concentration en EPA dans l'os alvéolaire du maxillaire et de la mandibule des rats (Alam SQ et al. 1993). Offenbacher et al. (1990) ont montré, qu'une fois ajoutée aux tissus parodontaux humains, l'EPA et le DHA pouvaient empêcher la production de PGE2 autant que par la prise d'Ibuprofène. Les ostéoblastes sont riches en AGPI, en particulier en AA, et ils peuvent produire une quantité substantielle de prostaglandines (Xu H et al. 1995; Raisz LG et al. 1993). Des études précédentes sur les rats avaient déjà montré qu'un traitement avec des AGPI oméga-3 réduisait de manière significative l'activation des ostéoclastes et pré-ostéoclastes après exposition pulpaire (Indahyani DE et al. 2002). En fait, l'administration d'AGPI oméga-3 réduit la production de PGE2, réduit le mouvement dentaire ainsi que la résorption de l'os alvéolaire dans les expériences animales (Watkins BA et al. 2003).

Une étude chez le rat montre qu'une alimentation riche en AGPI oméga-3 réduit l'activité ostéoclastique, et par conséquent la résorption de l'os alvéolaire (Iwami-Morimoto Y, 1999).

11. Hypothèse et objectifs de ce travail

Les parodontites peuvent être décrites comme la conséquence d'un déséquilibre dans les mécanismes de défenses de l'hôte. Il y a une incapacité à obtenir une résolution de l'inflammation chronique responsable des dégâts tissulaires. Dans une maladie telle que la parodontite, la résolution de l'inflammation en temps utile, protégera l'hôte contre les dommages tissulaires.

L'hypothèse de ce travail est que les AGPI oméga-3 peuvent jouer un rôle clé dans la gestion de l'incapacité de l'hôte à résoudre l'inflammation parodontale chronique. Les effets bénéfiques des AGPI oméga-3 sur les pathologies inflammatoires sont-ils transposables aux parodontites? Y a-t-il un intérêt à une supplémentation nutritionnelle en AGPI oméga-3 dans le traitement complémentaire des maladies parodontales ?

L'objectif de ce travail est d'évaluer à travers une revue de la littérature scientifique, les effets thérapeutiques de suppléments en acides gras oméga-3 sur les parodontites.

II. METHODES ET RESULTATS

Pour faire un état des lieux des connaissances actuelles sur le sujet, nous proposons une revue de la littérature scientifique.

1. Etudes cliniques

a) Etude n°1

Campan et al. (1996 et 1997) ont étudié les effets des AGPI oméga-3 dans le traitement de la gingivite expérimentale. C'est la première étude clinique réalisée chez l'homme.

Méthode utilisée :

C'est une étude randomisée en double aveugle, versus placebo (huile d'olive), qui a examiné l'effet potentiel d'une supplémentation en AGPI oméga-3 pendant 8 jours à la dose de 1,8 g/jour chez 27 volontaires Français, sains et présentant une gingivite expérimentale. La gingivite expérimentale a été induite par l'absence de toute manœuvre d'hygiène bucco-dentaire pendant 3 semaines. A la fin de l'expérimentation, les auteurs ont prélevé un échantillon de papille interdentaire afin d'effectuer une analyse biochimique des acides gras présents dans les échantillons de gencive.

Les auteurs ont étudié la corrélation entre le dosage biologique des oméga-3 (DHA, EPA) et de l'AA dans les membranes des cellules gingivales prélevées en parallèle aux effets cliniques observés et mesurés (Indice gingival, Indice de Plaque et Indice de saignement papillaire).

Les résultats sur le plan biochimique :

Il y avait une intégration d'EPA et de DHA dans les membranes des cellules gingivales attestant de la présence des oméga-3 dans les tissus gingivaux. Le taux d'AA dans les échantillons augmente dans le groupe placebo et diminue dans le groupe expérimental.

Les résultats sur le plan clinique :

Le groupe traité a montré une diminution significative de l'indice gingival ($p=0,008S$). Les auteurs ont constaté une amélioration de l'état inflammatoire gingival dans ce modèle de gingivite expérimentale. Les auteurs proposent la supplémentation en AGPI oméga-3 comme

traitement adjuvant pour diminuer l'inflammation gingivale au début du traitement parodontal et au moment de la longue phase de maintenance.

b) Etude n°2

Eberhard et al. (2002) ont réalisé une étude clinique pour évaluer les effets de l'application topique d'AGPI oméga-3 ou oméga-6 chez des patients souffrant d'une gingivite expérimentale.

Méthode utilisée

Chez chaque sujet, des dents semblables ont servi de sites tests et contrôlés durant une phase sans hygiène buccale de 21 jours et une phase de retour à la normale de 9 jours. L'efficacité a été mesurée sur base de la fréquence du saignement au sondage (BOP) et le volume de fluide gingivale (GCF). Le GCF a été déterminé en insérant des papiers filtres pendant 30 secondes et les mesures ont été lues à l'aide du Périotron 8000. La concentration de leucotriènes LTB4 a été analysée.

Group	Amount/g	Compound	Formula
<i>n</i> -3	33.3	fish oil	
	6	eicosapentaenoic acid (EPA)	20:5n3
	4	docoeicosapentanoic acid (DHA)	22:6n3
	1	Tween 80, emulgator	
	1	Ol. Menth. Pip.	
	0.5	Vit.E 1000IE/g	
		aqua cons.ad 50.0 ml	
<i>n</i> -6	33.3	soya oil	
	3.7	palmitinic acid	16:02
	1	stearinic acid	18:00
	17.7	linoleic acid	18:2n6
	8.3	oleic acid	18:01
	2.7	α -linolenic acid	18:3n3
	1	Tween 80, emulgator	
	1	Ol. Menth. Pip.	
	0.5	Vit.E 1000IE/g	
		aqua cons.ad 50.0 ml	

Tableau 1 : Composition des solutions de bains de bouche utilisées dans l'étude de Eberhard et al (2002).

Résultats obtenus

Après 21 jours d'accumulation de plaque dentaire, les niveaux de BOP, GCF et LTB4 ont augmenté significativement dans tous les groupes sans aucune différence entre les sites testés et les sites contrôles.

Le rinçage par voie locale d'une zone avec gingivite établie durant une période de 9 jours a provoqué une diminution du volume de fluide gingival (GCF) dans le groupe traité avec des oméga-6. L'application topique d'AGPI oméga-3 ou oméga-6 n'a pas permis d'inhiber le développement de la gingivite expérimentale.

c) Etude n°3

Rosenstein et al. (2003) ont cherché à prolonger les recherches de Campan par une étude sur la supplémentation en acides gras, mais cette fois dans le traitement de la parodontite chez l'adulte. Le but de cette étude était d'examiner les effets potentiels anti-inflammatoires de la supplémentation en AGPI, par l'administration d'EPA (comme source d'oméga-3), et d'huile de bourrache (comme source d'acide gammalinoléique (GLA) oméga-6), aux adultes atteints de parodontite.

Méthode utilisée :

Trente sujets adultes atteints de parodontites ont été répartis en 4 groupes qui ont reçus pendant 12 semaines, respectivement :

Groupe 1 = groupe placebo (huile d'olive).

Groupe 2 = EPA à 3000 mg / jour (« Fish Oil »)

Groupe 3 = EPA à 1500 mg/jour + huile de bourrache à 1500 mg/jour («Fish Oil/Borage Oil »)

Groupe 4 = huile de bourrache à 3000 mg / jour (« Borage Oil »)

La modification de l'indice gingival (IG), l'indice de plaque (PI) et la profondeur de sondage des poches ont été mesurés au niveau de référence et après 12 semaines de traitement.

Les résultats cliniques obtenus :

- Une amélioration de l'inflammation gingivale a été observée dans le groupe 4 traité avec huile de bourrache ($P < 0,016$), et une légère amélioration dans le groupe 2 traité avec l'huile de poisson (EPA) ainsi que dans le groupe 3 traité avec huile de bourrache et huile de poissons (EPA).

- Il n'y a pas eu d'amélioration statistiquement significative dans la mesure de l'indice de plaque, même si une amélioration a été observée dans le groupe 4 qui a reçu de l'huile de bourrache.

- Une amélioration de la profondeur de sondage a été observée dans les groupes 2 et 4, mais une amélioration statistiquement significative n'a été observée que pour la comparaison entre le groupe 4 et le groupe placebo ($P < 0,044$) (Tableau 1 et Figure 2).

	Placebo = Huile olive	Huile Poisson	Huile Poisson + Huile Bourrache	Huile Bourrache
<u>Indice Gingival (IG)</u>				
Départ	2.27	2.50	2.43	2.97
Après 12 semaines	2.95	2.81	2.36	1.93
Modification	0.68	0.31	- 0.07	-1.04
<u>Indice de Plaque (PI)</u>				
Départ	2.07	1.40	2.22	2.24
Après 12 semaines	1.77	0.73	1.53	1.33
Modification	- 0.30	- 0.67	-0.69	- 0.91
<u>Profondeur de Poche</u>				
Départ	3.85	3.56	3.24	4.00
Après 12 semaines	3.87	3.15	3.07	3.50
Modification	0.02	- 0.41	- 0.17	-0.50

Tableau 2 : Résultats dans les 4 groupes selon les 3 critères d'analyse.

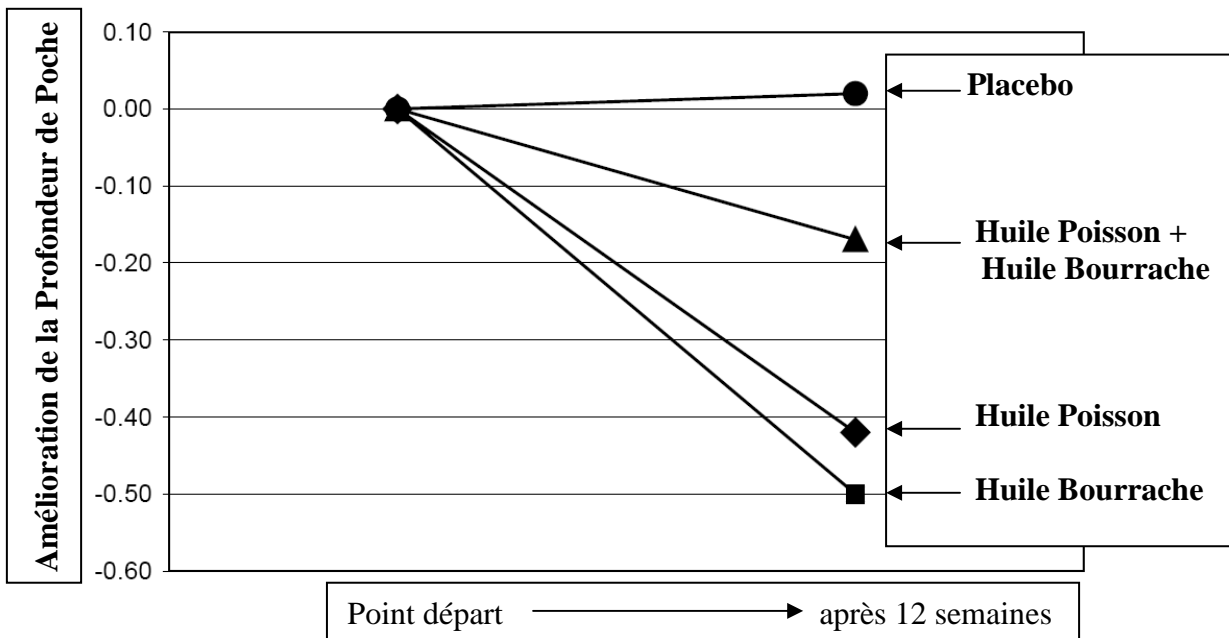


Figure 2 : Résultats dans les 4 groupes, montrant l'amélioration de la mesure de profondeur de poche après 12 semaines de traitement.

2. Etudes épidémiologiques :

a) Etude n°1

Requirand et al. (2000) de l'Université de Montpellier ont réalisé une étude épidémiologique sur 105 patients Français. Cette étude consistait en la mesure quantitative des acides gras dans le sérum et dans les phospholipides chez des patients atteints de parodontite et chez des patients avec un parodonte sain.

Méthode :

Les 105 sujets ont été séparés en deux groupes. Le premier groupe (groupe contrôle) était composé de 27 patients adultes avec un parodonte sain (5 hommes et 22 femmes, âge moyen de $43,4 \pm 6,6$ ans). Le second groupe était composé de 78 patients atteints de parodontite avec perte osseuse (18 hommes et 60 femmes, âge moyen de $41,1 \pm 2,6$ ans). Le second groupe présentait des pertes osseuses d'au moins 3 mm sur plusieurs dents. Les pertes osseuses étaient évaluées par l'examen clinique et confirmées par des clichés radiologiques. La moyenne des pertes osseuses était de $3,99 \pm 0,79$ mm pour le maxillaire et de $3,59 \pm 0,79$ mm pour la mandibule.

Résultats (Tableau 3)

Les patients présentant une perte osseuse alvéolaire avaient un taux global d'AGPI oméga-6 plus élevé que ceux dans le groupe contrôle. L'inverse a été trouvé dans le groupe avec des taux élevés d'AGPI oméga-3 dans les phospholipides du sérum.

La perte osseuse était reliée à un déséquilibre entre les deux voies oméga-6 et oméga-3, surtout avec une élévation du taux d'AA et une diminution du taux d'EPA et de DHA. Le groupe présentant une perte osseuse présentait un taux total d'oméga-3 moindre que le groupe contrôle. Les ratios AA/EPA et AA/DHA montraient également une différence significative entre les deux groupes.

Acides gras dosés dans phospholipides membranaires	Groupe contrôle En % mol	Groupe avec perte osseuse alvéolaire En % mol
Acide Linoléique (C18:2) Oméga- 6	22,42 ± 1,56	22,81 ± 1,04
Acide Gamma Linoléique (C18:3) Oméga-6	0,10 ± 0,03	0,10 ± 0,03
Acide Dihomogamalinoléique (C20:3) Oméga-6	2,23 ± 0,28	2,48 ± 0,26
Acide Arachidonique (C20:4) Oméga-6	8,06 ± 1,65	9,62 ± 0,76
Acide alpha-Linolénique (C18:3) Oméga-3	0,26 ± 0,13	0,28 ± 0,09
EPA (C 20:5) Oméga-3	0,74 ± 0,14	0,77 ± 0,16
DHA (C22:6) Oméga-3	3,09 ± 0,81	2,67 ± 0,31
Total des oméga-6 (C18:3 + C20:3 + C20:4)	10,38 ± 1,25	12,25 ± 0,90
Total des Oméga-3 (EPA + DHA)	3,83 ± 0,30	3,43 ± 0,38
Ratios : Total Oméga-6/Total Oméga-3	2,70 ± 0,95	3,57 ± 0,81
Ratios : AA/EPA	10,84 ± 5,25	20,24 ± 7,20
Ratios : AA/DHA	2,61 ± 0,89	3,60 ± 0,82

Tableau 3 : Résultats de la comparaison des dosages des AGPI dans les phospholipides membranaires entre le groupe avec un parodonte sain (groupe contrôle) et le groupe présentant une perte osseuse alvéolaire.

Les auteurs ont également réalisé un dosage chez un sujet de 29 ans atteint de parodontite progressive rapide. Chez ce patient, la prescription de faibles doses d'oméga-3 (360 mg/jour d'EPA et 240 mg/jour de DHA 10 jours/mois) a été capable de provoquer une nouvelle redistribution des eicosanoïdes. Les auteurs ont également observé un retour de PGE2 et LTBA du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire.

Après 8 mois de traitement chez ce patient, avec des faibles doses d'oméga-3, les auteurs ont observé un arrêt de la perte osseuse alvéolaire, associé à une réduction du ratio AA/EPA de 13,5 à 6,6 dans le sérum du patient.

b) Etude n°2

Hamazaki et al. (2006) ont réalisé une autre étude épidémiologique en étudiant la corrélation possible entre la quantité de dents perdues et le dosage sanguin en EPA et DHA des patients testés.

Méthode :

Deux cent cinquante-six hommes (moyenne : 41ans, entre 22-59) et 95 femmes (moyenne 39 ans, entre 22-66) ont été recrutés dans 7 hôpitaux locaux (essentiellement des infirmières) et dans 10 sociétés situées dans la ville de Toyama au Japon.

Les auteurs ont compté leur nombre de dents restantes, en excluant les dents de sagesse.

Des échantillons de sang des sujets ont été prélevés. La composition en acides gras de la fraction totale des phospholipides après lavage des globules rouges a été analysée par chromatographie en phase gazeuse.

Tous les sujets ont été interrogés sur leurs habitudes de consommation en tabac et alcool, sur leurs antécédents de maladie, leur mode de vie et leur statut social au travail. L'indice de masse corporelle a été mesuré.

Résultats :

Les concentrations d'EPA, DHA, AA et acide linoléique dans la fraction totale des phospholipides des globules rouges ont été respectivement de :

- Moyenne de 1,7 (0.2-5.1) pour EPA
- Moyenne de 6,9 (1.3-10.4) pour DHA
- Moyenne de 10,8 (7.2-15.9) pour AA
- Moyenne de 9,7 (5.0-15.0) pour l'acide linoléique,

La moyenne du nombre total de dents résiduelles de tous les sujets était de $25,5 \pm 0,2$ (moyenne \pm SEM).

Les auteurs ont calculé les coefficients β entre le nombre dents restantes et le taux d'EPA, de DHA, et d'EPA + de l'Acide Docosapentaénoïque (DPA) + du DHA, dans la fraction totale des phospholipides dans les globules rouges (Tableau 4).

	Model 1		Model 2	
	$\beta \pm SE$	<i>P</i>	$\beta \pm SE$	<i>P</i>
EPA, + 1 %	0,96 \pm 0,32	< 0,004	0,89 \pm 0,33	< 0,007
DHA, + 1 %	0,43 \pm 0,18	< 0,02	0,37 \pm 0,19	< 0,06
EPA + DPA + DHA, + 1%	0,36 \pm 0,12	< 0,003	0,32 \pm 0,12	< 0,01

Tableau 4 :

Coefficients de corrélation entre le nombre de dents restantes et les taux d'AGPI oméga-3

- Model 1 : Après ajustage de l'âge et du sexe.
- Model 2 : Après ajustage de l'âge, du sexe, de la consommation éventuelle d'alcool, du tabagisme éventuel, de l'indice de masse corporelle, de la présence éventuelle de maladies systémiques (cholestérol, diabète et hypertension), du mode de vie et du statut social au travail.

Les auteurs ont observé une forte corrélation entre le taux d'EPA et le nombre de dents résiduelles en bouche des sujets étudiés. Une augmentation d'1% en teneur d'EPA dans les membranes des globules rouges se traduisait par l'observation de 0,96 dents supplémentaires dans le modèle 1, c'est-à-dire après ajustage selon l'âge et le sexe.

Dans le modèle 2, après ajustage pour 8 paramètres de confusion possible, le coefficient β était de 0,89, c'est-à-dire qu'une augmentation d'1 % en EPA se traduisait par 0,89 dents supplémentaires chez les sujets.

La conclusion de cette étude, est que le taux d'EPA a été significativement associé au nombre de dents restantes, car 1% en plus d'EPA dans le sang était associé à la rétention supplémentaire de près d'une dent chez les patients.

3. Etudes in vivo (études pré-cliniques réalisées sur l'animal)

a) Etudes effectuées sur le rat

i. Etude n°1

Kesavalu et al. (2006) ont émis l'hypothèse que la supplémentation alimentaire avec des AGPI oméga-3 pouvait moduler les pertes alvéolaires osseuses résultant de la maladie parodontale.

Méthode :

Des rats ont été nourris avec de l'huile de poisson (oméga-3) ou de l'huile de maïs (oméga-6) pendant 22 semaines et ont été infectés par deux souches différentes de la bactérie *Porphyromonas gingivalis* (381 et A7A1-28).

Résultats :

Les rats alimentés en oméga-3 ont montré des taux sériques élevés de niveaux d'EPA et de DHA, attestant les changements de régime alimentaire.

Les analyses PCR ont démontré que les rats ayant été colonisés oralement par *P.gingivalis* avaient une augmentation des taux d'anticorps IgG, étayant cette infection. Les résultats de l'infection par *P.gingivalis* montraient une augmentation significative de la résorption osseuse alvéolaire.

Les rats infectés par *P.gingivalis* et traités avec des oméga-3 ont eu une diminution significative de la quantité totale de résorption osseuse alvéolaire au maxillaire et à la mandibule en comparaison avec les rats nourris avec de l'huile de maïs (Tableau 5).

Les rats traités avec des oméga-3 présentaient des niveaux osseux alvéolaires comparables à ceux des rats du groupe contrôle (non-infectés).

SOUCHE Bactérienne	REGIME Alimentaire	Perte au Maxillaire	Perte à la Mandibule	Total des pertes
Aucune	Standard	4.89 ± 0.82	4.53 ± 0.65	9.43 ± 1.37
381	Huile Maïs	7.22 ± 0.76	7.66 ± 0.79	14.88 ± 1.18
381	Huile Poisson	5.02 ± 0.74	5.42 ± 1.11	10.44 ± 1.64
A7A1-28	Huile de Maïs	5.31 ± 0.93	5.13 ± 0.81	10.44 ± 1.55
A7A1-28	Huile de Poisson	3.92 ± 0.55	3.43 ± 0.48	7.75 ± 0.93

Tableau 5 : Résultats indiquant la quantité de perte osseuse en mm, par la somme de deux sites par dents (site mésial et site distal) en prenant 3 dents dans chaque quadrant.

ii. Etude n°2

Kesavalu et al. (2007) ont reproduit, une année plus tard, le même modèle animal pour étudier les effets anti-inflammatoires des AGPI oméga-3 dans les tissus gingivaux des rats.

Méthode :

Les rats ont été nourris, soit avec de l'huile de poisson ou, soit de l'huile de maïs à volonté pendant 22 semaines et infectés avec *P. gingivalis*.

Après sacrifice, les tissus gingivaux des rats ont été excisés et l'ARN en a été isolé avec analyse des médiateurs pro-inflammatoires IL-1 β , TNF- α , IL-6, TH1 et TH2, IFN- γ , IL-4, IL-10, les enzymes antioxydantes Catalase (CAT) et Superoxyde Dismutase (SOD).

Les auteurs ont également analysé les gènes critiques pour la production de médiateurs d'eicosanoïdes (COX-2) et la 5-lipoxygénase.

Résultats:

Les rats alimentés avec des AGPI oméga-3 présentaient une diminution de l'expression des gènes des cytokines proinflammatoires IL-1 β et TNF- α ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'ARN messager de l'IFN- γ , la CAT et de la SOD par rapport aux rats nourris avec un régime alimentaire à base d'huile de maïs.

La relation entre les analyses de quantité de résorption de l'os alvéolaire chez le rat et les profils d'expression des gènes a démontré une corrélation significativement positive avec l'IL-1 β , IL-6, TNF- α et la COX-2 et des corrélations négatives avec la CAT et la SOD.

iii. Etude n° 3

Vardar et al. (2004 et 2005) de l'Université d'Izmir en Turquie ont voulu étudier les effets des AGPI oméga-3 sur les tissus parodontaux chez le rat.

Méthode :

Les auteurs ont utilisé comme modèle expérimental, des injections de LPS d'Escherichia Coli répétées pour provoquer une parodontite expérimentale chez le rat.

Résultats :

Après 15 jours de traitement, les auteurs ont sacrifié les animaux et ils ont analysé les échantillons de tissus gingivaux. Les deux protocoles d'études ont montré que l'administration d'oméga-3 chez le rat - en usage thérapeutique et préventif - diminuait de manière significative les taux de PGE2, PGF2alpha, PAF et LTB4 analysés dans les tissus gingivaux, après des injections répétées de LPS d'Escherichia Coli.

iv. Etude n° 4

Vardar et al. (2006) ont étudié les effets des oméga-3 sur des cytokines responsables de l'homéostasie osseuse du parodonte chez le rat : la Protéine C Réactive (CRP), l'IL-1 β et l'Ostéocalcine.

Méthode :

39 rats mâles ont été divisés en 4 groupes expérimentaux comme suit :

- groupe «saline» : groupe contrôle, non infectés et nourris avec une solution saline (N=12)
- groupe «LPS» : rats infectés avec LPS et nourris avec une solution saline (N=9)
- groupe «TO3» : rats infectés avec LPS et nourris selon le protocole THERAPEUTIQUE, pendant 14 jours avec des AGPI oméga-3 (40mg/kg ; 60 % EPA et 40 % DHA), N=10
- groupe «P+TO3 » : rats infectés avec LPS et nourris selon le protocole PREVENTIF ET THERAPEUTIQUE, 14 jours avant et 14 jours après l'infection, avec des AGPI oméga-3 (40mg/kg), N=8.

Résultats :

Après 14 jours d'expérimentation, les auteurs ont sacrifié les rats et mesuré la perte osseuse. La méthode ELISA a été utilisée pour mesurer les taux des médiateurs inflammatoires. Le niveau de perte osseuse au maxillaire et à la mandibule a été mesuré à 22 sites différents en

utilisant le stéréomicroscope (Figure 2 et 3 et tableau 6). Ils n'ont pas observé de modification significative du niveau de la CRP.

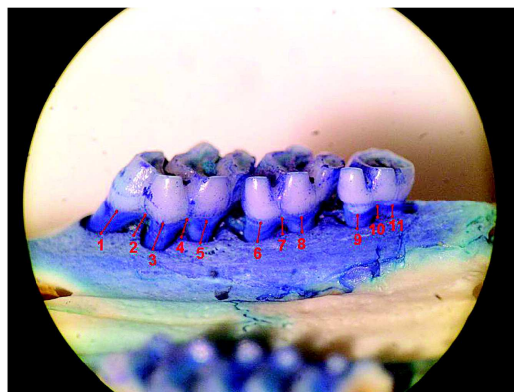


Figure 2 : Vue de l'échantillon avant infection.

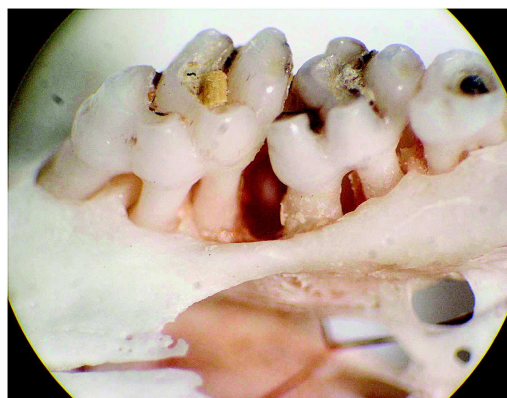


Figure 3 : Vue de l'échantillon après infection avec LPS démontrant la sévérité des pertes osseuses

Groupes	Perte osseuse alvéolaire (en mm)
Groupe contrôle (N= 12)	0,28 ± 0,0007
Groupe LPS (N=9)	0,45 ± 0,060
Thérapeutique avec AGPI oméga-3 (N=10)	0,39 ± 0,028
Prévention + Thérapeutique avec AGPI oméga-3 (N= 8)	0,38 ± 0,0013

Tableau 6 : Les différences de perte osseuse dans le groupe TO3 et P+TO3 sont moindres que dans le groupe LPS, mais pas de manière significative.

Par contre, le taux d'Ostéocalcine dosé dans les échantillons gingivaux prélevés, a augmenté de manière significative par l'administration d'AGPI oméga-3 et cela aussi bien en usage préventif que thérapeutique (Figure 4).

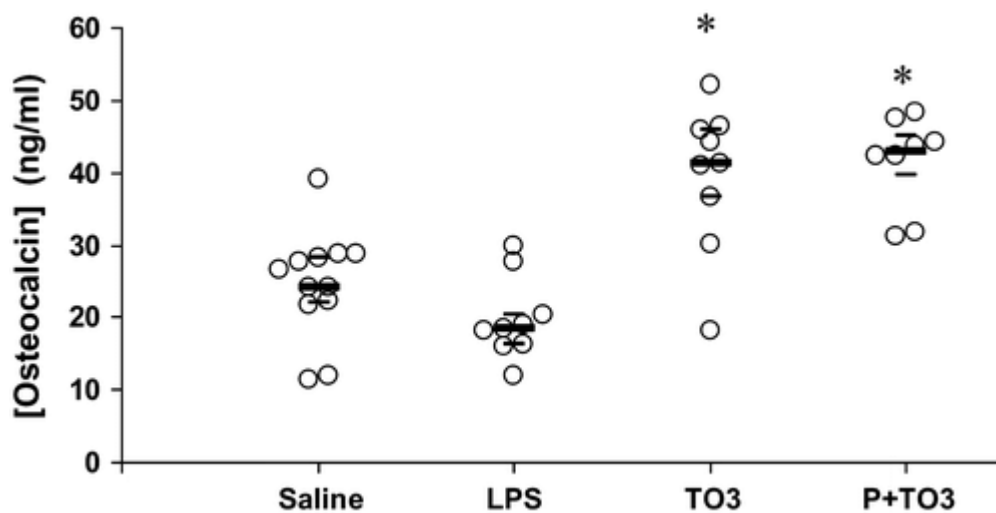


Figure 4 : Résultat du taux d'Ostéocalcine, augmenté par l'administration d'oméga-3.

v. Etude n°5

Vardar et al. (2008) ont récemment étudié les effets des oméga-3 sur le tissu conjonctif parodontal. Toujours avec le même modèle expérimental, ils ont constaté que l'administration préventive d'AGPI oméga-3 permettait de réduire l'expression de la MMP-8. De plus, l'administration en protocole thérapeutique permettait une augmentation significative ($P < 0,05$) de l'expression de l'Inhibiteur de Metalloprotéinase TIMP-1.

Par contre, les auteurs n'ont pas observé de modification de l'expression de MMP-8, MMP-13, et MMP-14. La perte osseuse alvéolaire était moindre dans le groupe préventif et le groupe thérapeutique avec AGPI oméga-3 que dans le groupe traité avec un inhibiteur sélectif de la COX2 et le groupe avec les deux thérapeutiques combinées (Oméga-3 + Inhibiteur COX2) (Figure 5).

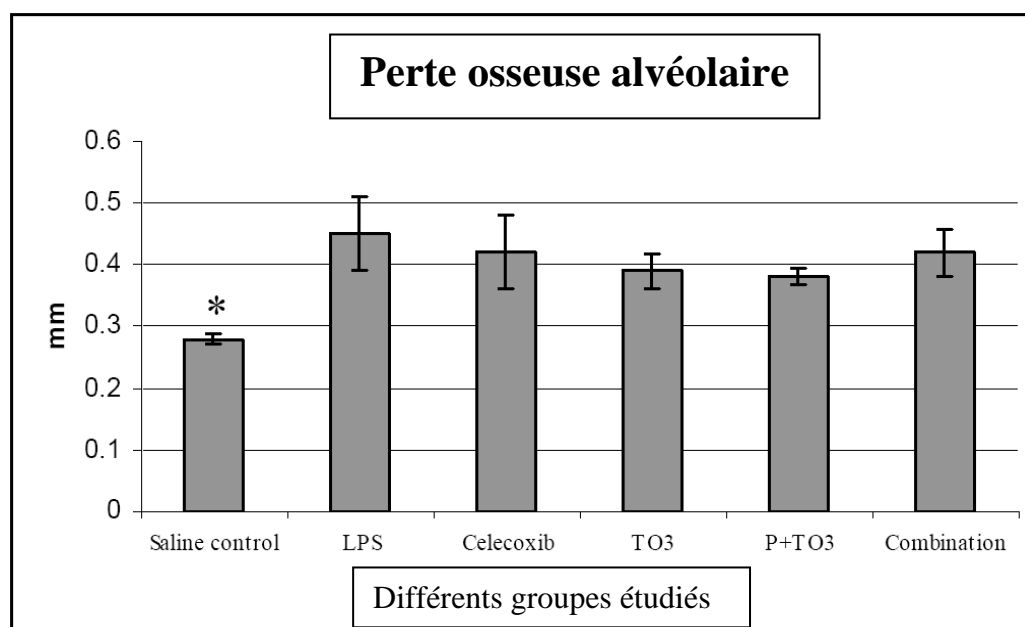


Figure 5 : Quantité de perte osseuse alvéolaire dans les différents groupes.

b) Etudes effectuées sur le lapin

Hasturk et al, de l'Ecole de Médecine Dentaire de l'Université de Boston, ont voulu tester l'hypothèse selon laquelle une résolution insuffisante de l'inflammation pourrait jouer un rôle clé dans la pathogénèse de la parodontite. Ils ont étudié l'effet des Résolvines de la famille E (un puissant anti-inflammatoire dérivé de l'EPA) en application locale, sur le contrôle de l'amplitude et la durée de l'inflammation chronique dans les parodontites.

Méthode utilisée :

Le modèle expérimental choisi par les auteurs était la bactérie *Porphyromonas gingivalis* avec une parodontite induite par des ligatures chez le lapin Blanc de Nouvelle-Zélande.

La parodontite était induite dans ce modèle animal en appliquant un fil de soie 3-0 comme ligature autour de la deuxième prémolaire mandibulaire suivie par trois applications hebdomadaires de 10^{13} colonies de *P. gingivalis* pendant 6 semaines.

Fait intéressant, la ligature à elle seule n'était pas suffisante pour provoquer la maladie parodontale dans ce modèle et la progression de la maladie induite par *P. gingivalis* pouvait par contre, être inhibée par l'administration systémique de Métronidazole.

Deux protocoles expérimentaux ont été utilisés, l'un en prévention et l'autre en thérapeutique.

- Dans le protocole de prévention, **Hasturk et al. (2006)** comparent l'application de Résolvines trois fois par semaine (appliqué en même temps que *P. gingivalis*) à l'application de placebo (éthanol) pendant les 6 semaines de la période expérimentale.

L'effet « prévention » de la parodontite induite par *P. gingivalis*, par l'application topique de Résolvines a été évaluée après 6 semaines d'expérience. Au point de départ, les dents ont été ligaturées et *P. gingivalis* a été appliqué à la ligature (10^{13} colonies de *P. gingivalis*), trois fois par semaine aux deux groupes d'animaux.

Un groupe recevant 5 µl à 1 µg / ml de solution de Résolvine E1 (RvE1) dans l'éthanol et l'autre recevant l'éthanol seul (= placebo). A la fin des 6 semaines de la période traitement, les animaux ont été sacrifiés et la progression de la maladie parodontale a été quantifiée morphologiquement et histologiquement.

Résultats :

1. Dans le groupe placebo, une progression significative de la maladie parodontale, avec une perte d'attache, y compris au niveau des os, a été observée.
2. La production de superoxydes par les PMN issus de la parodontite locale agressive a été bloquée de plus de 90% par l'application de RvE1.
3. RvE1 se caractérise par des sites de liaisons spécifiques sur les neutrophiles humains.
4. Le traitement topique avec RvE1 à 4 µg par dent sur le site de la ligature a empêché la maladie parodontale ainsi que la perte osseuse et tissulaire de plus de 95%.

5. L'évaluation radiographique a révélé une protection 4 fois supérieure contre la perte osseuse par la RvE1; et ces données sont supportées par des observations cliniques et histomorphométriques.
6. Les analyses histologiques ont montré une infiltration leucocytaire et une perte osseuse dans les prélèvements d'animaux traités par placebo, alors que pratiquement aucune infiltration de PMN ou de lésions des tissus n'a été notée dans les animaux traités par RvE1.
7. L'analyse des échantillons colorés avec le test «Tartrate Resistant Acid Phosphatase» (TRAP) a révélé de nombreuses lacunes dans l'os résorbé par les ostéoclastes chez les animaux infectés par *Porphyromonas gingivalis* (placebo), tandis que les échantillons traités avec RvE1 contenaient peu de cellules TRAP positives (donc peu d'ostéoclastes différenciés).

Dans le groupe traité par RvE1, *P. gingivalis* et *A. actinomycetemcomitans* ont disparu complètement du biofilm et la flore résiduelle est revenue dans une situation normale sur le plan quantitatif et qualitatif (Tableau 7).

Bactérie du biofilm	Avant traitement	Groupe Placebo	Groupe RvE1
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0	1,5 ± 0,7	0
<i>P. gingivalis</i>	0	4,7 ± 1,3	0

Tableau 7 : Résultats de l'analyse microbiologique par sonde ADN, de la flore buccale dans les 3 groupes, montrant la disparition des germes *P. gingivalis* et *A. actinomycetemcomitans* dans le groupe RvE1, par rapport au groupe placebo.

- Dans le protocole thérapeutique, **Hasturk et al. (2007)** ont induit la maladie parodontale pendant 6 semaines avec l'application de *P. gingivalis* chez tous les animaux. Cette induction a été suivie par 6 semaines de traitement avec l'application topique de Résolvines ou un placebo. La bactérie *P. gingivalis* n'a pas été appliquée pendant la phase de traitement.

Après 6 semaines, l'application de *P. gingivalis* a été suspendue et les animaux ont été divisés en trois groupes.

- Le groupe 1 a été sacrifié à 6 semaines pour déterminer la destruction parodontale de base.
- Le groupe 2 a commencé un traitement avec trois fois par semaine l'application de Résolvine E1 (5 µl dans 1 µg / ml de solution dans l'éthanol) pour un traitement de 6 semaines.
- Le groupe 3 (groupe placebo) a reçu le traitement pendant 6 semaines avec l'éthanol seul.

Résultats :

À la fin de la deuxième période de 6 semaines, les animaux ont été sacrifiés et la destruction parodontale a été quantifiée.

Une destruction parodontale importante a été observée par rapport au point de départ (6 semaines) et la progression des destructions parodontales a été observée dans la deuxième période de 6 semaines pour le groupe placebo. La progression de la maladie est significative avec l'approfondissement de la profondeur de poche et d'autres pertes de crêtes osseuses avec des poches infra-osseuses. La mobilité dentaire a également augmenté de manière significative. Par contre, dans le groupe traité avec la Résolvine E1, l'inflammation a été complètement éliminée; la profondeur de poche a été réduite à sa normale et les tissus mous ont retrouvé leur architecture d'avant la pose de ligatures. L'évaluation de l'os a révélé une régénération osseuse complète avec rétablissement de la hauteur d'os crestal (Figures 6 a et 6 b) comme avant la ligature, l'élimination des défauts infra-osseux, et la régénération d'un nouveau ciment et de l'os avec un ligament parodontal organisé (Figures 7 et 8).

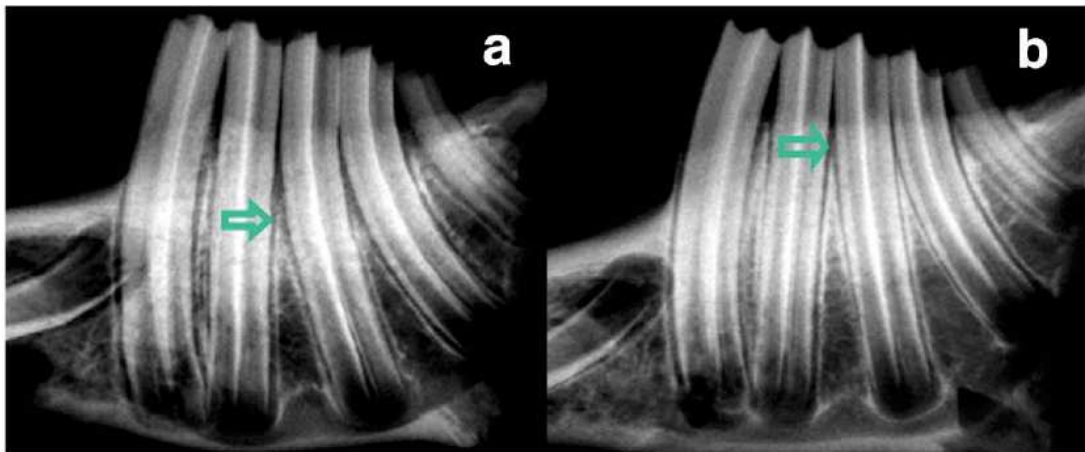


Figure 6 a : Radiographie montrant le niveau d'os crestal (flèche verte) après ligature et infection par *P. gingivalis*.

Figure 6 b : Radiographie montrant le niveau d'os crestal (flèche verte) après traitement avec RvE1.

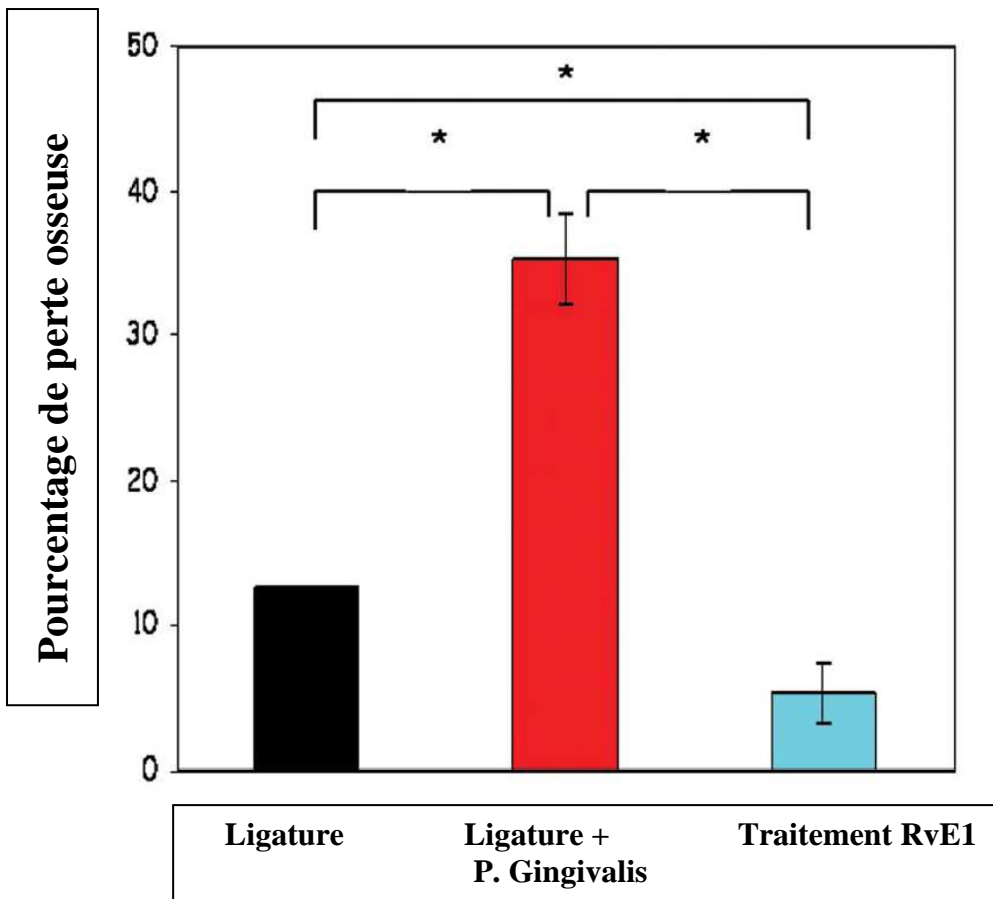


Figure 7 : Pourcentage de perte osseuse dans les 3 groupes.

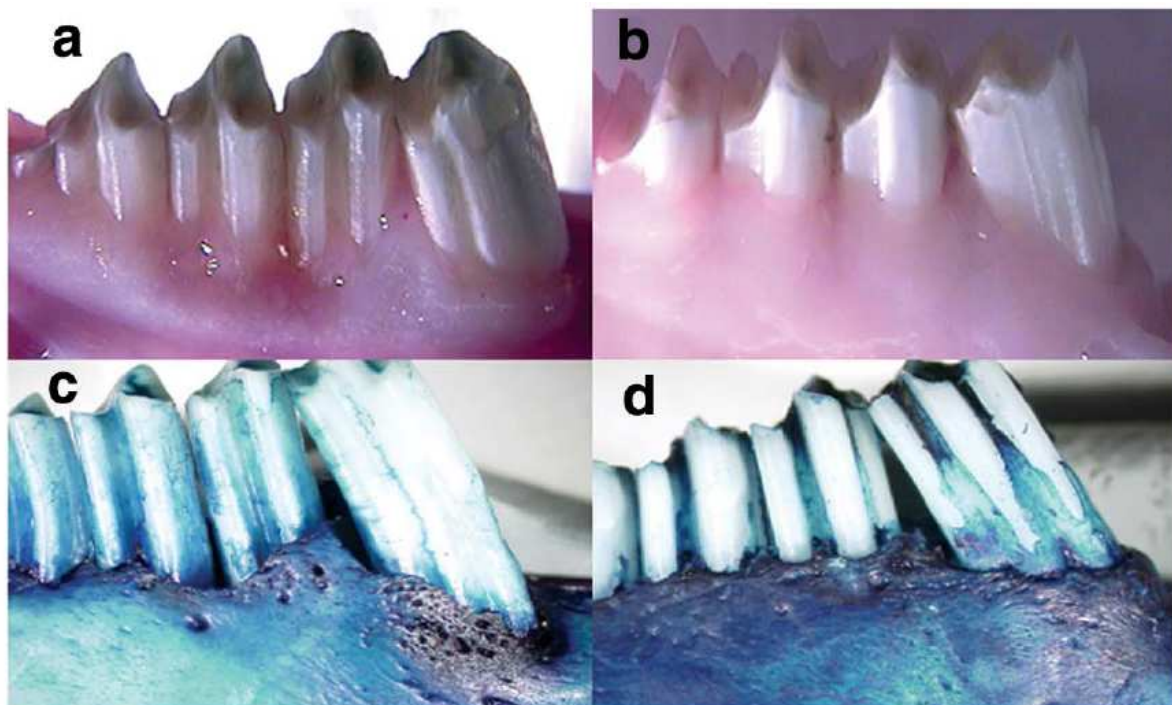


Figure 8 : Photos montrant l'architecture des tissus mous et osseux avant traitement (a et c), et après traitement avec application de RvE1 (b et d).

III. Discussion

Les effets anti-inflammatoires des AGPI oméga-3 ont été démontrés et documentés dans de nombreux états pathologiques inflammatoires.

Campan et al. (1996 et 1997) ont montré que les oméga-3 et oméga-6 végétaux peuvent réduire l'inflammation dans la gingivite expérimentale chez l'homme. Cette étude a prouvé l'incorporation des différents AGPI oméga-3 dans les membranes des cellules gingivales prélevées. Par contre, le traitement est de courte durée et le nombre de volontaires utilisés pour l'étude est assez restreint.

Les posologies utilisées, la durée et le nombre de sujets devraient être améliorés dans d'autres études cliniques. D'autre part, il s'agit d'une étude clinique sur la gingivite expérimentale qui présente une physiopathologie moins complexe et moins grave que la parodontite. Ensuite la gingivite est provoquée de manière expérimentale par l'absence d'hygiène bucco-dentaire. Cette approche expérimentale ne prend pas en considération les mécanismes de défense du patient ni l'état de son système immunitaire au moment de l'étude.

Rosenstein et al. (2003) ont montré que l'utilisation de suppléments à base d'huile de bourrache comme source de GLA oméga-6 peut avoir des effets bénéfiques sur l'inflammation du parodonte. La supplémentation en AGPI oméga-6 d'origine végétale semble offrir des résultats plus impressionnants par rapport à la supplémentation en AGPI oméga-3 ou la combinaison de faibles doses de deux suppléments. Il faut remarquer que la supplémentation en AGPI oméga-3 était limitée à de l'EPA (sans DHA). Et l'absence de DHA peut expliquer les résultats limités dans le groupe « Oméga-3 ». La durée de traitement thérapeutique est également très courte et des études supplémentaires au plus long terme seront nécessaires pour mieux évaluer le potentiel de ces AGPI oméga-3. Le placebo utilisé n'était pas complètement neutre, puisque les auteurs ont utilisé de l'huile d'olive qui est un AGPI oméga-9, possédant aussi des propriétés anti-inflammatoires.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique par la mesure de la profondeur de poche est un marqueur intéressant mais il n'a pas la même puissance que la quantification de la perte osseuse (= perte d'attache) qui caractérise la parodontite.

Il faut aussi relever que l'indice de plaque et l'indice gingival peuvent être élevés par la présence d'une gingivite réversible avec l'absence d'une parodontite. Les patients dans l'étude ont reçu également des instructions de brossage à domicile et cela peut minimiser l'impact thérapeutique des produits testés.

Eberhard et al (2002) ont utilisé des solutions de rinçages de bouche avec de l'huile de poisson (solution « oméga-3 ») et de l'huile de soja (solution « oméga-6 »). Il faut remarquer que l'huile de soja - solution « oméga-6 » - contenait de l'acide palmitique et de l'acide stéarique qui sont des Acides Gras Saturés possédant des propriétés proinflammatoires et pouvant interférer avec les résultats. L'huile de soja ne constitue pas un AGPI oméga-6 idéal car elle contient 14 % de graisses saturées, 23 % de graisses monoinsaturées et 58 % de graisses polyinsaturées. Il faut aussi noter que l'huile de soja contient également de l'acide alpha linoléique de la famille oméga-3. De plus les concentrations en EPA, DHA dans la solution « oméga-3 » et en acide α -linoléique semblent très faibles et donc sans doute insuffisante pour obtenir des effets thérapeutiques mesurables.

1. Action anti-inflammatoire par redistribution des eicosanoïdes

L'EPA et le DHA inhibent de façon compétitive l'oxygénation de l'AA par la cyclo-oxygénase. De plus, l'EPA est un substrat de cette enzyme, mais il favorise la formation de la prostaglandine PGE3 et du leucotriène LTB5 dont la capacité inflammatoire est plus faible que celle des dérivés correspondants, dont les AGPI oméga-6 sont les précurseurs.

L'action anti-inflammatoire des oméga-3 n'est pas due essentiellement à l'action inhibitrice de la COX2 comme pour les AINS, mais plutôt à une redistribution des différents eicosanoïdes, au niveau de leur cascade de dégradation par les enzymes Désaturases.

Il s'agit surtout d'un effet anti-inflammatoire lié à la substitution d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (PGE2 et LTB4) par des eicosanoïdes anti-inflammatoires (PGE3 et LTB5). L'ingestion d'AGPI oméga-3 à longue chaîne diminue aussi la teneur membranaire en AA et donc sa disponibilité pour la synthèse des eicosanoïdes, par l'action de l'enzyme Phospholipase A2. A ceci s'ajoute la diminution du taux d'AA dans le sérum et les tissus parodontaux enflammés (Calder et al. 1997). C'est ainsi que l'efficacité thérapeutique des AGPI oméga-3 au niveau parodontal pourrait être évaluée notamment en quantifiant non seulement la diminution des prostaglandines PGE2 et des leucotriènes LTB4, mais aussi l'augmentation des prostaglandines PGE3 et leucotriènes LTB5.

2. La Résolution de l'inflammation, un processus actif

Quand un événement inflammatoire est initié par des bactéries, l'objectif de la réponse de l'hôte est de revenir rapidement à l'homéostasie par l'élimination rapide des leucocytes neutrophiles ayant envahi les tissus. Ce retour à l'homéostasie ne peut pas toujours se produire parce que les neutrophiles restent dans la lésion.

Après l'infiltration des tissus par les leucocytes, la résolution complète est l'issue idéale avec la phagocytose des débris cellulaires, et l'élimination des organismes envahissants.

Si le processus est lent ou s'il y a destruction de la matrice extracellulaire, les cicatrices et la fibrose peuvent se produire. Cela aboutit à une guérison incomplète avec une inflammation chronique. Par conséquent, un contrôle sur le sort des neutrophiles peut avoir un impact sur la conversion possible d'une gingivite vers une parodontite chronique. Les cicatrices et la fibrose dans la parodontite empêchent le retour à l'homéostasie, et ainsi la régénération des tissus parodontaux.

Les médicaments anti-inflammatoires peuvent bloquer ou inhiber les médiateurs endogènes et exogènes proinflammatoires, comme la prostaglandine PGE2 et les leucotriènes LTB4. Les inhibiteurs de la cyclooxygénase, tels l'Ibuprofène, sont efficaces parce qu'ils bloquent la production de la prostaglandine PGE2 et les signes cliniques de l'inflammation (Simopoulos et al. 1999). Par contre, ces drogues sont toxiques pour la phase de résolution (Gilroy et al. 1999) parce qu'elles prolongent le temps nécessaire pour résoudre la lésion et en fait, elles prolongent le temps de l'inflammation des tissus. Pour qu'une molécule favorise la résolution, elle doit être un récepteur agoniste cible pour les cellules et les événements biologiques nécessaires au retour à l'homéostasie tissulaire.

La résolution active de l'inflammation aiguë constitue une interface dynamique entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif ; celle-ci était auparavant méconnue. Une fois perçue comme un processus actif, la résolution de l'inflammation peut être étudiée comme l'implication de programmes biochimiques capables de retourner à l'homéostasie des tissus enflammés (Serhan et al. 2008).

3. De nouvelles molécules endogènes pour terminer l'inflammation

Les Lipoxines ont été les premières molécules découvertes comme médiateurs endogènes ayant une activité anti-inflammatoire. Ces médiateurs sont susceptibles de jouer des rôles clés dans les différents tissus et organes, car ils sont impliqués dans les processus physiologiques et pathologiques. La production de Lipoxines est déclenchée par la prise d'aspirine à partir de

l'AA. Le rôle de ces médiateurs lipidiques dans la réponse des PMN face à *P. gingivalis* a été caractérisé dans un modèle animal (Pouliot et al. 2000). Lorsque *P. gingivalis* a été introduit dans des poches dorsales d'animaux marins, l'infiltration leucocytaire a été initiée. L'élévation de PGE2 dans l'exsudat cellulaire et l'augmentation de l'expression de la COX-2 dans les leucocytes infiltrés ont accompagné l'accumulation de PMN. L'administration de Lipoxines a été capable de bloquer le trafic des PMN après infection par *P. gingivalis*. Les auteurs ont observé également une chute du taux de PGE 2 dans les exsudats tissulaires.

Ces résultats renforcent la notion que les Lipoxines peuvent avoir un rôle protecteur dans les parodontites en limitant le recrutement des PMN et donc les dégâts tissulaires provoqués par ceux-ci. Ces dégâts peuvent être responsables de la perte de l'intégrité des barrières tissulaires, et de l'invasion systémiques des agents microbiens pathogènes.

Les Résolvines constituent une nouvelle classe de lipides, issus cette fois des AGPI oméga-3, qui pourrait expliquer leur action thérapeutique anti-inflammatoire. Les Résolvines sont synthétisées à partir des oméga-3 par des enzymes cellulaires et sont des puissants agents contre l'inflammation. La principale molécule a été nommée Résolvine E1 (RvE1).

La RvE1 se lie à un récepteur et une protéine G, appelé ChemR23. Ce récepteur est exprimé sur les leucocytes et les PMN. La RvE1 est un anti-inflammatoire puissant dérivé de l'EPA. Au site inflammatoire, l'aspirine stimule la conversion de l'EPA en RvE1.

Par contre, les Résolvines de la famille D ainsi que les Protectines, dérivent du DHA et elles n'ont pas besoin de la présence d'aspirine pour déclencher leur synthèse (Figure 7)

Les Lipoxines, les Résolvines et les Protectines, sont formées *in vivo* durant l'inflammation et agissent comme une sorte de signal « Stop » pouvant réguler les étapes clés du trafic leucocytaire. Elles peuvent servir de modèle comme nouvelles armes thérapeutiques anti-inflammatoires dans le traitement de la parodontite.

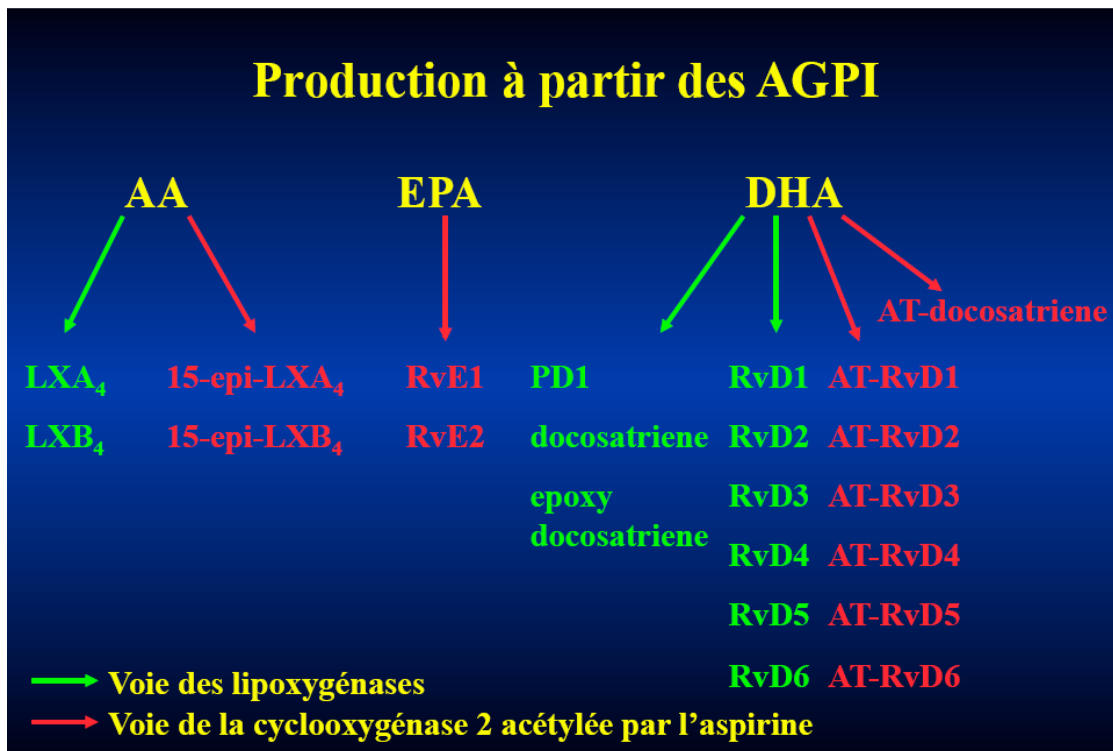


Figure 7 : Production des médiateurs issus de l'EPA (RvE1 et RvE2) et du DHA (Résolvines de la famille D et Protectines – PD1). Selon le cours donné par Thierry Coste – Lic. Pro. Poitiers.

Pour tester l'hypothèse selon laquelle une résolution insuffisante joue un rôle clé beaucoup plus important dans la pathogénèse de la parodontite, que l'inhibition de l'inflammation, une série d'interventions expérimentales ont été conçues. Dans un modèle animal, en utilisant des molécules issues du métabolisme des AGPI oméga-3, les Résolvines E1 ont été utilisées pour contrôler l'amplitude et la durée de l'inflammation. Les chercheurs de l'Université de Boston ont montré que les Résolvines E1 empêchaient l'apparition et la progression des destructions parodontales (Van Dyke TE et al. 2007 ; Hasturk et al. 2006 et 2007) (Figure 8).

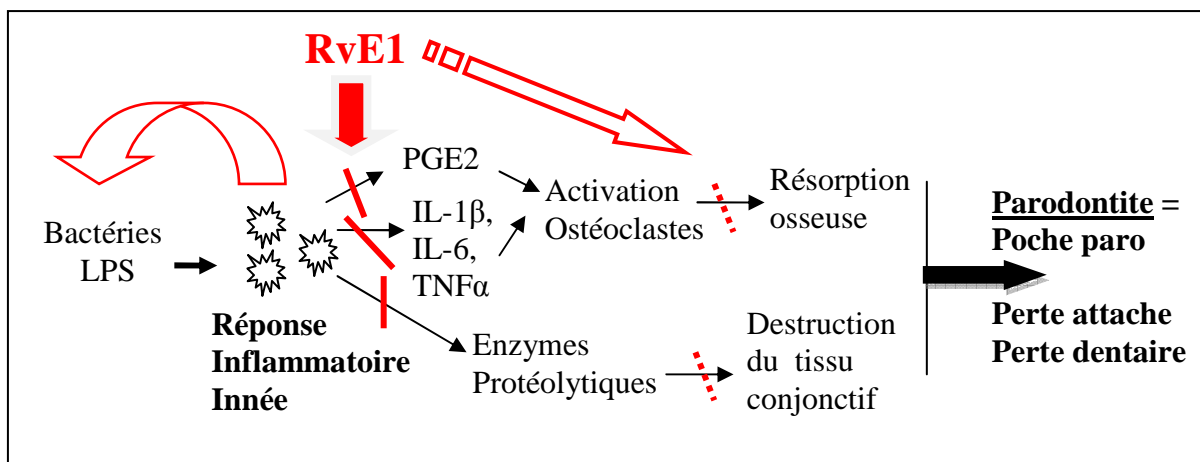


Figure 8 : Action des RvE1 prévenant le déclenchement et la progression des parodontites (Selon Hasturk et al. 2006).

Ces nouveaux médiateurs lipidiques ont des propriétés anti-inflammatoires et favorisent la résolution de l'inflammation, protégeant ainsi les organes des dégâts collatéraux. Ils stimulent l'élimination des débris résultant de l'inflammation et peuvent promouvoir la défense antimicrobienne assurée par l'intégrité des muqueuses gingivales (Kantarci et al. 2005).

4. Régulation de la fonction des PMN et de la défense immunitaire

Les résultats de l'étude de Hasturk et al. (2006) ont montré que

- RvE1 affiche des sites de liaison spécifiques sur les neutrophiles humains
- La production de superoxydes par les PMN issus de la parodontite locale agressive a été bloquée à plus de 90% par la RvE1, d'une manière similaire à l'inhibition obtenue avec les donneurs en bonne santé sans maladie parodontale, ce qui indique que la RvE1 est un puissant régulateur de la fonction PMN.

Les neutrophiles constituent la première ligne de défense contre les infections bactériennes et, à ce titre, ils jouent un rôle important dans la maladie parodontale. Ils constituent les cellules immunitaires les plus abondantes recrutées dès le début des lésions parodontales inflammatoires et les cellules les plus nombreuses de l'hôte dans les tissus parodontaux.

La Parodontite Agressive Localisée (PAL) est un exemple de lésions tissulaires où les PMN sont les déclencheurs avec des niveaux élevés de production de superoxydes qui conduisent à l'augmentation de la réponse aux stimuli secondaires.

Par conséquent, l'excès de recrutement de PMN suivi par un excès de libération de médiateurs inflammatoires pourrait contribuer à l'apparition de la maladie parodontale et semble être associé à l'évolution rapide et généralisée de la destruction des tissus.

Cette activité destructrice des tissus peut également être amplifiée par la libération d'un éventail de médiateurs de l'inflammation par les PMN dans le parodonte.

5. Un nouveau rôle des PMN

Au sein de la phase de résolution, les oméga-3 permettent aux PMN de changer leur phénotype et d'exprimer des médiateurs lipidiques protecteurs permettant le retour à l'homéostasie tissulaire (Figure 9).

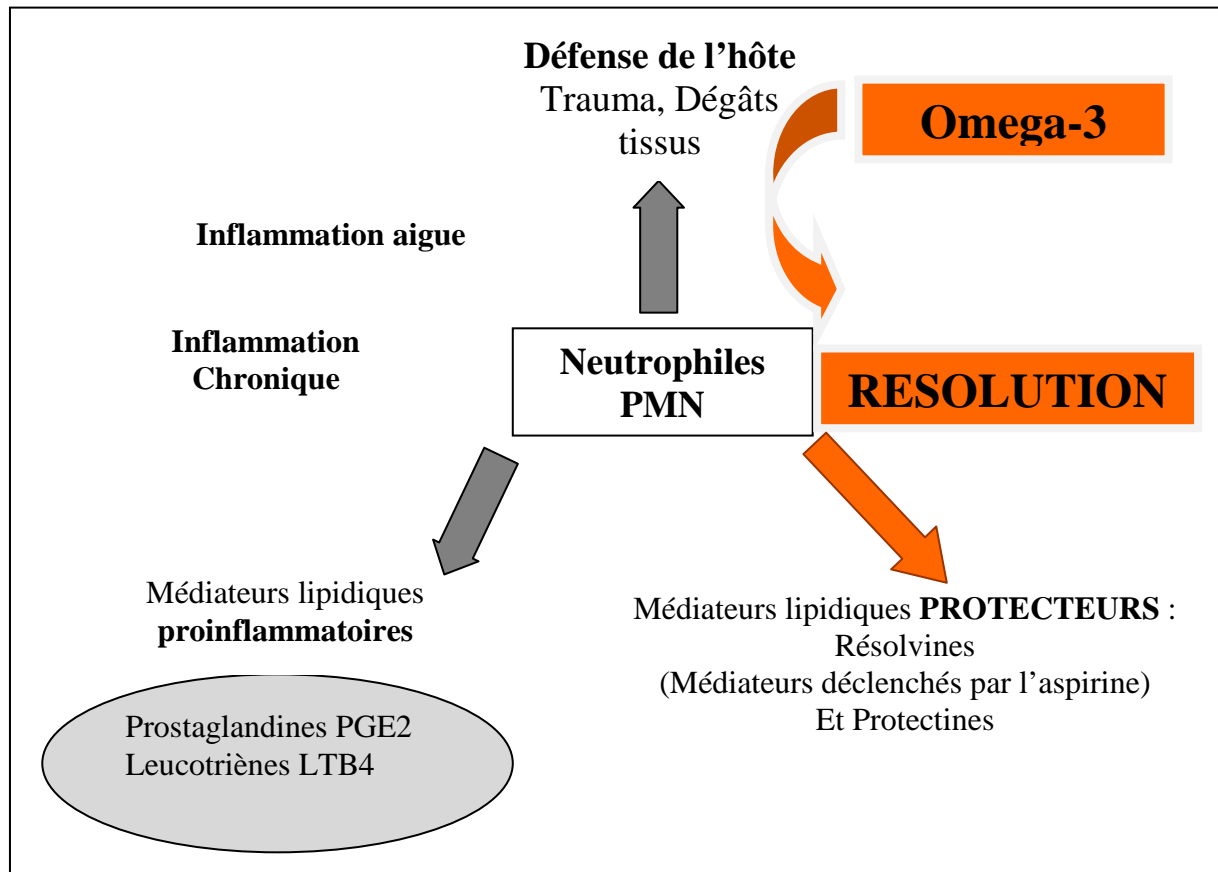


Figure 9 : Modification du phénotype des PMN, vers un rôle protecteur, grâce aux AGPI oméga-3

6. Régulation du système immunitaire par les AGPI oméga-3

En présence d'une parodontite, la régulation du système immunitaire est fondamentale dans les défenses de l'hôte face aux agressions des agents microbiens pathogènes. Les eicosanoïdes dérivés de l'EPA et du DHA possèdent des propriétés particulières vis-à-vis des cellules du système immunitaire. D'une part, via la redistribution de ces eicosanoïdes, la production de Résolvines et de Protectines, mais aussi par le changement de la composition en acides gras des membranes des cellules immunitaires. Il y a une modification des fonctions de ces cellules dans :

- le pouvoir de phagocytose (figure 10),
- la signalisation des lymphocytes,
- la capacité de présentation des antigènes. (Calder 2007).

Ces principales fonctions sont étroitement reliées à la fluidité des membranes des cellules immunitaires. Cette fluidité membranaire assure une communication optimale inter et intra-cellulaire. Or, cette fluidité n'est possible que si suffisamment d'oméga-3 entrent dans la composition de la bicouche phospholipide des membranes cellulaires. Kew et al. (2003) ont montré que la prise de 1,5 g d'EPA et de DHA par jour pendant 6 mois, chez des sujets humains en bonne santé, permet d'augmenter d'environ 40% l'activité de phagocytose des neutrophiles, et d'environ 200 % l'activité de phagocytose des monocytes.

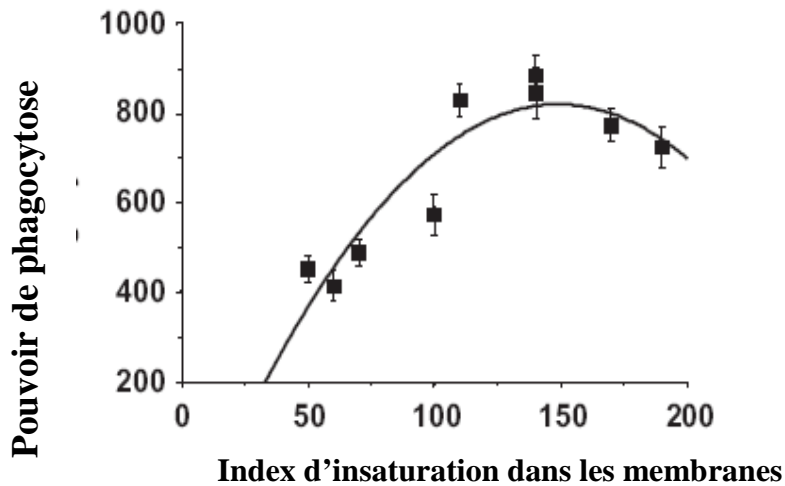


Figure 10 : Schéma de Calder (2007) montrant la relation entre la proportion d'APGI et le nombre de doubles liaisons dans les phospholipides des macrophages et leur pouvoir phagocytaire.

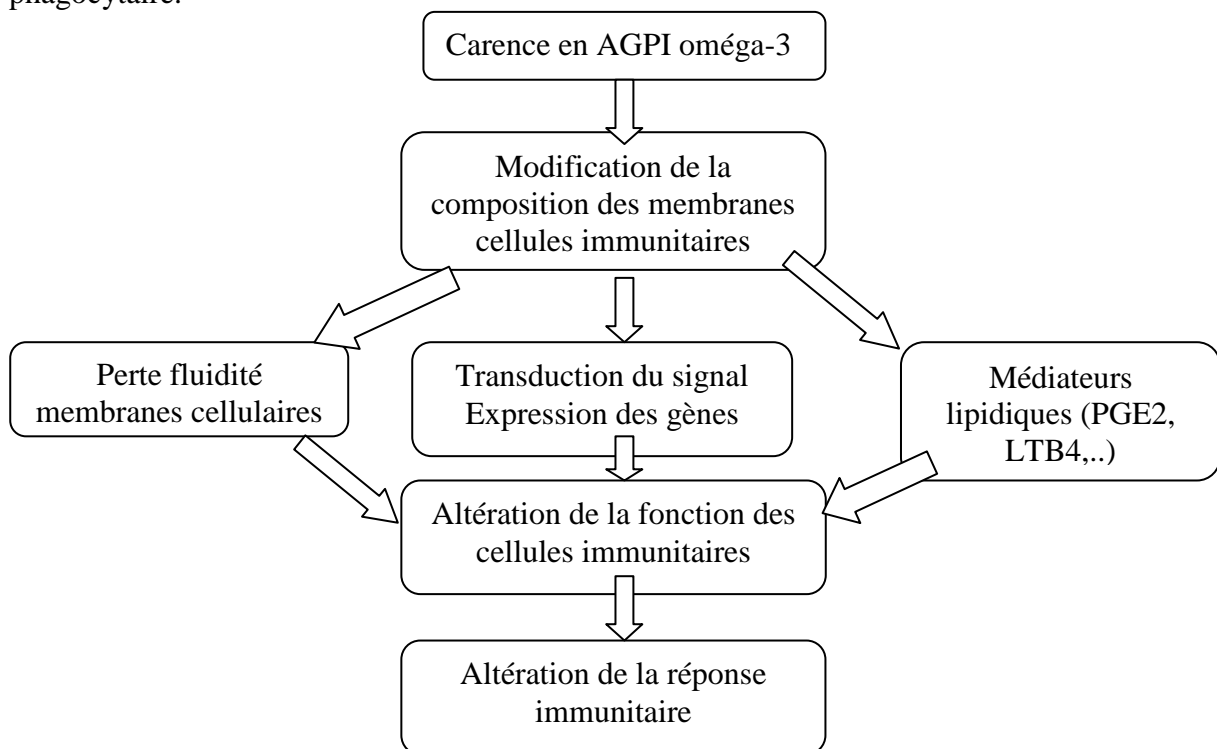


Figure 11 : Schéma montrant les altérations du système immunitaire en cas de carence en AGPI oméga-3 (selon Calder 2007).

7. Biofilm et parodontite inflammatoire, un nouveau paradigme

Dans les expériences thérapeutiques utilisant la Résolvine E1, Hasturk et al. (2006) ont quantifié les micro-organismes du biofilm parodontal, en utilisant l'analyse par sonde ADN. Comme on pouvait s'y attendre, la détection de *P. gingivalis* a augmenté suite à l'application pendant les 6 premières semaines de cette expérience, parce qu'elle était appliquée dans le parodonte trois fois par semaine.

Fait intéressant, en présence de *P. gingivalis*, les autres bactéries dans le biofilm parodontal du lapin ont augmenté en nombre et en complexité. Il y a un précédent pour cette observation dans les travaux publiés par Marsh et al. (1990). Ceux-ci ont montré qu'un nombre plus important de *P. gingivalis* dans le biofilm a causé la prolifération d'autres organismes résidents. D'autre part, dans l'expérience de Hasturk sur le lapin, après l'arrêt de l'application de *P. gingivalis* dans la phase de traitement, les micro-organismes ont persisté (bien qu'en moindre nombre) dans le groupe placebo et la maladie a continué sa progression.

Dans le groupe traité par la RvE1, *P. gingivalis* a disparu du biofilm et la flore résiduelle est revenue dans une situation normale sur le plan quantitatif et qualitatif.

Quelle est l'explication de l'élimination spontanée de l'agent pathogène et le retour d'un biofilm normal ? La réponse peut se situer dans la physiologie de *P. gingivalis*. Comme tout micro-organisme asaccharolytique, *P. gingivalis* dépend des acides aminés essentiels comme source de substrat pour son développement. Il est bien établi que l'organisme possède un arsenal d'enzymes protéolytiques, les gingipaines, qui sont en mesure de scinder des peptides en acides aminés essentiels (Travis et al. 1997).

En l'absence d'inflammation, la destruction des tissus et du collagène est minime et la source de peptides qui permettent le développement des micro-organismes disparaît.

Une explication de cette observation est que *P. gingivalis* disparaît parce que sa source de nourriture disparaît. **Nous pouvons émettre l'hypothèse que c'est le niveau de l'inflammation qui détermine la composition de la microflore plutôt que l'inverse. Et ceci est un nouveau paradigme en parodontologie.**

L'organisation des microorganismes en biofilm à la réponse inflammatoire peut être considérée comme la cause et l'effet. Et les études d'intervention, démontrent de toute évidence, qu'en l'absence d'un biofilm bactérien, l'inflammation ne se produit pas.

Toutefois, l'initiation de la parodontite par les agents pathogènes a été déclarée par une approche basée sur «le poids de l'évidence».

En d'autres termes, toutes les investigations microbiennes qui associent *P. gingivalis* avec une profonde poche parodontale sont des études par recoupement et il n'y a jamais eu d'étude longitudinale publiée démontrant que la prolifération de l'agent pathogène précède la perte d'attache et l'apparition d'une poche parodontale.

Sur la base des données disponibles, une deuxième explication des observations est que les germes *P. gingivalis* sont présents en grand nombre dans les parodontites en raison de la profondeur des poches.

Les expériences montrant l'efficacité de la résolution de l'inflammation dans le traitement de la parodontite suggèrent qu'un réexamen de la théorie admettant les agents pathogènes parodontaux comme cause initiale, pourrait être décidé.

8. Régulation de l'homéostasie osseuse

L'intérêt de l'étude de **Requirand et al. (2000)** est d'avoir effectué une corrélation entre des signes cliniques facilement mesurables (perte osseuse) et les dosages biologiques dans le sérum, des différents acides gras. Les auteurs ont observé un retour de PGE2 et LTB4 du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Nous savons maintenant que les eicosanoïdes sont situés dans le milieu intracellulaire dans les tissus sains et qu'ils deviennent extracellulaires en cas de perte osseuse (Bons-Sicard C, et al 1998).

Cette étude, sur une population Française, montre qu'il y a bien une corrélation positive, entre le rapport oméga-6/oméga-3 dans le sang et la quantité de perte osseuse parodontale des sujets.

Kesavalu et son équipe ont montré que la supplémentation alimentaire par les AGPI oméga-3 pouvait diminuer l'expression des gènes de IL-1 β et TNF α , et donc les pertes alvéolaires osseuses résultant de la maladie parodontale.

Selon Vardar, l'administration d'AGPI oméga-3 permet la réduction significative des niveaux de médiateurs lipidiques inflammatoires (de PGE2, PGF2 α , PAF et LTB4) dans les tissus gingivaux du rat après une parodontite expérimentale induite par les LPS.

L'étude de **Vardar et al. (2006)** sur des tissus parodontaux infectés par *P. gingivalis*, montre avec d'autres études portant sur d'autres tissus comme les articulations (Kremer JM et

al, 1996) et le rein (Chandrasekar B et al, 1994) que l'expression de l'ARNm d'IL-1 β , et TNF- α est diminuée par la supplémentation en huile de poissons. On sait maintenant que l'EPA et le DHA sont capables d'inhiber la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, TNF- α , en culture (Calder et al. 2002). Ces mêmes cytokines sont connues pour stimuler la résorption osseuse.

L'équipe de Vardar a montré également que le taux d'ostéocalcine a augmenté de manière significative par l'administration d'oméga-3 et cela aussi bien en usage thérapeutique que préventif. L'ostéocalcine est un petit peptide de 49 acides aminés, synthétisé uniquement par les ostéoblastes et déposé sur la matrice osseuse avec le collagène. L'ostéocalcine est spécifique du tissu osseux et de la dentine. C'est un marqueur du turn-over osseux lorsque le remodelage est couplé, c'est-à-dire lorsque la formation et la résorption osseuse sont elles-mêmes couplées. L'ostéocalcine est donc un marqueur de l'activité ostéoblastique et du remodelage osseux. L'étude de Vardar montre que la supplémentation en AGPI oméga-3 peut influencer le métabolisme osseux. Les mesures morphométriques de la perte osseuse alvéolaire ont révélé une légère différence mais non significative.

Il est probable que de plus longues périodes d'administration d'AGPI oméga-3 pourraient fournir des effets cliniques plus importants.

Hasturk et son équipe de Boston ont montré qu'une application locale de RvE1 confère une protection locale contre l'inflammation et la destruction osseuse régulée par les ostéoclastes chez le lapin atteint de parodontite.

L'administration de RvE1 a permis une régénération osseuse avec rétablissement de la hauteur d'os crestal comme avant la ligature, l'élimination des défauts infra-osseux, et la régénération d'un nouveau ciment et de l'os avec un ligament parodontal organisé.

La mesure de la perte osseuse alvéolaire est une méthode facile à quantifier pour apprécier l'effet des oméga-3 sur l'homéostasie osseuse.

L'étude de Hamazaki et al (2006) sur une population Japonaise est une recherche épidémiologique qui a pris en compte l'influence de facteurs de risque. Le plus important facteur de risque pourrait être le manque de prise de conscience de l'importance de la santé buccale. Les patients plus attentifs et conscients de leur santé dentaire prennent davantage soin de leurs dents que ceux qui sont moins conscients de leur santé.

Fait intéressant, ce facteur de risque n'a pas été bien adapté dans la plupart des autres études épidémiologiques sur le lien entre la nutrition et les parodontites.

Cette étude transversale n'est pas de grande envergure, mais pourrait donner une impulsion à l'avenir à d'autres études à plus long terme sur l'effet des AGPI oméga-3, avec l'ajout d'un nouveau critère final : la perte des dents.

Des études à long terme sur les effets de la supplémentation avec de l'huile de poisson, prévues dans l'avenir, devraient être en mesure d'ajouter un critère très simple d'évaluation dans les études : la quantification de la perte des dents au cours de la période expérimentale.

Sun et al. (2003) ont montré que la supplémentation alimentaire en DHA et EPA pouvait diminuer l'activation des ostéoclastes et la perte osseuse, in vitro chez la souris.

Watkins et al. (2001), proposent d'explorer deux principaux mécanismes d'action des oméga-3 sur le système osseux. Le premier mécanisme concerne la recherche sur la manière dont les oméga-3 sont impliqués dans les processus de différenciation cellulaire lors du remodelage osseux. Le second axe de recherche concerne la capacité de ces compléments nutritionnels à maintenir le capital minéral osseux, grâce au contrôle de l'inflammation chronique.

9. Ostéoporose et parodontite, deux pathologies inflammatoires

Dans une étude (Kruger 1998), l'auteur a donné un supplément d'huile de bourrache, d'huile de poisson et de calcium à des femmes âgées (et souffrant de fragilité osseuse) pendant 18 mois, alors qu'un autre groupe de femmes prenait un placebo. Dans le groupe qui recevait l'huile de poisson, la densité osseuse au niveau du fémur a augmenté de 1,3% en moyenne, alors qu'elle reculait de 2,1% dans le groupe qui recevait le placebo. La densité osseuse au niveau des vertèbres a aussi baissé de 3,2% dans le groupe placebo, mais elle est restée inchangée dans le groupe qui prenait le supplément.

Térano (2001) a testé les effets de divers suppléments d'acides gras sur 40 femmes ostéoporotiques pendant 16 semaines : 4g d'huile d'olive ou 4 g d'huile de poisson, ou 4 g d'huile de bourrache, ou 4 g d'huile de poisson et d'huile de bourrache. Les seuls résultats favorables sur les os ont été observés dans les groupes qui prenaient les huiles de poisson.

Des études animales et des études in vitro, ont montré que lorsque l'EPA et le DHA sont ajoutés dans le régime alimentaire, ils exercent un effet bénéfique sur la structure de l'os à travers la réduction du taux de PGE2 (Watkins et al. 2003), et pourraient contribuer à la prévention de l'ostéoporose (Watkins et al. 1997).

Les acides gras oméga-3 réduisent la perte osseuse parce qu'ils s'opposent aux cytokines et autres médiateurs inflammatoires.

De nombreux auteurs (Mundy 1993; Boyan et al.1993; Aufdemorte et al. 1993), ont également proposé d'étudier l'ostéoporose et la maladie parodontale en parallèle parce qu'elles représentent deux aspects d'une même anomalie dans le remodelage osseux (Wactawski-Wende J. et al. 2001).

10. Oméga-3 et intégrité squelettique des personnes âgées

Chez l'homme aussi bien que chez la femme, la densité minérale osseuse de la hanche est plus faible lorsque le rapport oméga-6/oméga-3 est élevé (Weiss et al. 2005).

En ajoutant des noix et des graines de lin dans l'alimentation, il a été possible d'accroître le taux d'acide alpha-linolénique (ALA) dans le sang des sujets, et par conséquent de réduire leur ratio oméga-6/oméga-3. Ce régime a permis de réduire les taux de N-telopeptides - un marqueur de résorption osseuse - dans le sérum de sujets humains. Les auteurs ont montré que les réductions de N-telopeptides étaient significativement liées au taux d'ALA chez les sujets (Griel et al. 2007).

Une récente étude (Högström et al. 2007) a montré une corrélation significative entre la concentration en oméga-3, et principalement le DHA, dans les phospholipides du plasma de jeunes patients et leur densité minérale osseuse. Les auteurs ont montré une association positive entre le taux de DHA et le pic de densité minérale osseuse dans la totalité corporelle et la colonne vertébrale. Selon Fernandes et al. (2008), les données les plus récentes montrent que les oméga-3 peuvent diminuer la sévérité des pathologies auto-immunes, diminuer le risque de développer des pathologies cardio-vasculaires mais aussi, protéger contre la perte osseuse chez la femme post-ménopausée.

11. Oméga-3 et régulation du Système Rank/Rank-L

Le Receptor activator of NF-kappaB Ligand (RANK-L) est une cytokine de la famille des TNF, essentielle pour l'induction de l'ostéoclastogénèse. RANK-L a été identifié comme un facteur provenant des cellules dendritiques, spécifiquement les cellules T activées. Il active son récepteur spécifique RANK, situé sur les ostéoclastes.

RANK-L est une molécule intermédiaire importante entre les systèmes immunitaires et squelettiques.

L'Ostéoprotégérine (OPG) est un récepteur soluble produite essentiellement par les ostéoblastes et qui se lie à RANK-L. Dans cette triade, si RANK-L stimule la différenciation et

l'activation des ostéoclastes, l'OPG inhibe la fixation de RANK-L sur RANK et par voie de conséquence, les activités biologiques de RANK-L.

L'OPG agit comme un inhibiteur compétitif de la liaison RANK/RANK-L.

La dérégulation de l'équilibre fonctionnel de cette triade est en grande partie responsable de la destruction osseuse alvéolaire. La découverte de l'implication du système RANK/RANK-L dans l'activation des ostéoclastes a donné un nouvel élan à la compréhension des mécanismes impliqués dans la destruction de l'os alvéolaire (Doucet et al. 2006). Cette destruction tissulaire se produit selon deux voies : une voie directe et une voie indirecte (Figure 12).

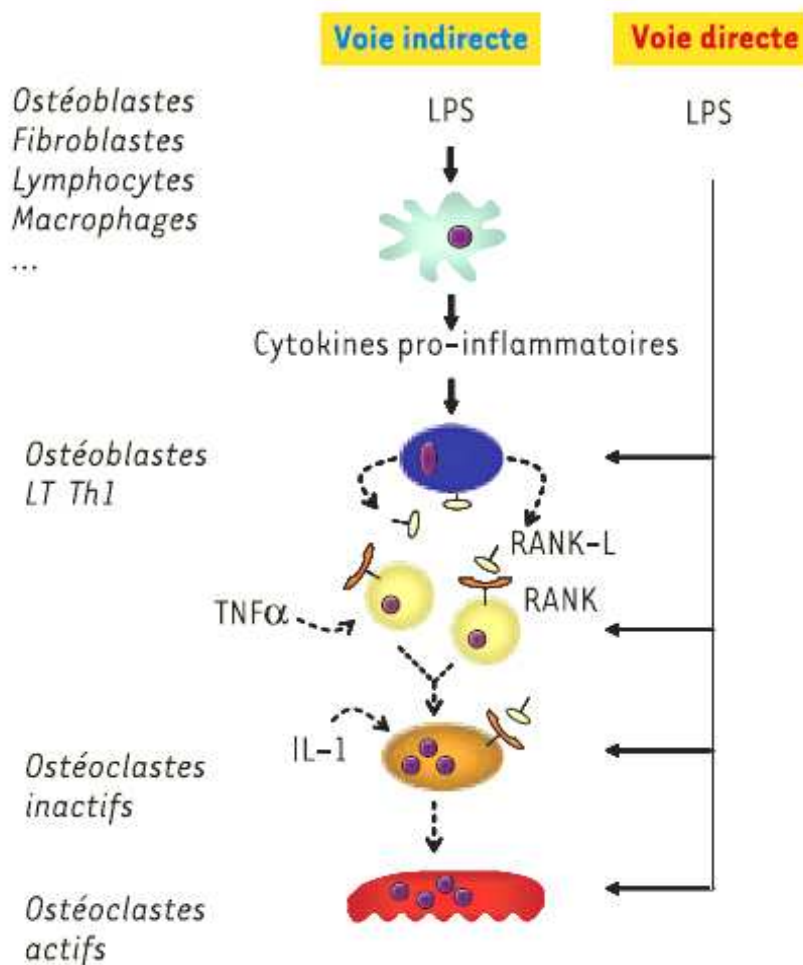


Figure 12 : Les voies directes et indirectes d'activation des ostéoclastes par les LPS bactériens issus de la flore buccale, selon Doucet et al. (2006).

Dans la voie indirecte, les LPS issus de la flore buccale induisent la sécrétion de cytokines proinflammatoires, par les cellules présentes sur le site de l'infection. Ces cytokines vont déclencher une chaîne de réactions menant à l'activation des ostéoclastes : elles agissent sur les ostéoblastes et les lymphocytes Th1 et induisent l'expression de RANK-L à leur surface: ce sont les interactions entre RANK-L et RANK, situé à la surface des préostéoclastes et des ostéoclastes inactifs, qui induisent la différenciation et l'activation des ostéoclastes.

Dans la voie directe, décrite plus récemment, il y a une action directe des LPS sur les ostéoblastes, les ostéoclastes et les pré-ostéoclastes de manière totalement indépendante des cytokines pro-inflammatoires. Cette voie vient amplifier la précédente.

Nous savons maintenant que les oméga-3 protègent de la perte osseuse par leur effet anti-inflammatoire et qu'ils peuvent réguler l'expression des gènes dans de nombreux types de cellules. L'une des conséquences majeures de l'inflammation chronique est la stimulation de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes. Les plus récentes études proposent que l'effet d'atténuation de l'ostéoclastogénèse semble être un des mécanismes par lequel les oméga-3 pourraient agir sur la protection de la perte osseuse.

RANK-L est connu pour être le principal agent de stimulation de l'ostéoclastogénèse et de la perte osseuse alvéolaire dans les parodontites. Une surexpression de RANK-L a été observée dans les tissus parodontaux infectés (Liu D et al. 2003). Une augmentation du ratio RANK-L/OPG a été découverte dans le fluide gingival des patients atteints de parodontites (Mogi et al. 2004).

Les oméga-3 agissent sur le dialogue entre ostéoblastes et ostéoclastes par le système RANK/RANK-L. **Rahman et al. (2008)**, ont étudié dans un modèle cellulaire, les effets des oméga-3 sur le système RANK/RANK-L et ont observé que le DHA était capable d'inhiber la différenciation des ostéoclastes. Le DHA s'est montré plus efficace que l'EPA dans la modulation de la signalisation intracellulaire et donc, dans la diminution de la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Ces récentes découvertes permettent d'affirmer que les oméga-3 agissent sur le dialogue entre ostéoblastes et ostéoclastes par régulation du système Rank/Rank-L.

12. Effets des oméga-3 sur l'homéostasie du tissu conjonctif parodontal

Le turn-over et l'homéostasie tissulaire parodontale concernent non seulement le tissu osseux mais aussi le tissu conjonctif et la matrice extra-cellulaire.

Le remodelage des tissus parodontaux est dirigé par des interactions cellules-cellules et cellules-matrice où les principaux acteurs sont les métalloprotéinases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs, les Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP). Lors de processus inflammatoires, on peut avoir une perturbation de cet équilibre. Une augmentation de l'expression MMP et une augmentation du rapport MMP/TIMP indiquent qu'un déséquilibre potentiel entre la dégradation et la synthèse de matrice extracellulaire persiste dans la parodontite dégradant les tissus gingivaux (Kubota, et al. 2008).

Le système de dégradation s'emballe, entraînant des pertes d'attaches et des résorptions osseuses. Ce processus est responsable de l'augmentation de la dégradation des tissus parodontaux.

Vardar et son équipe ont montré que l'administration d'oméga-3 pendant 15 jours chez le rat, en prévention, permettait de réduire l'expression exagérée de la MMP-8. De plus, l'administration thérapeutique permettait une augmentation significative ($P < 0,05$) de l'expression de TIMP-1. Cette étude est d'une durée très courte pour évaluer les effets des AGPI sur le turn-over de la matrice extra-cellulaire (MEC). Une expérimentation de 14 jours est probablement insuffisante pour permettre aux différentes enzymes et à leurs inhibiteurs de se réorganiser. Ces expérimentations animales nécessiteraient d'être validées et confirmées par des essais cliniques de plus longue durée chez l'homme.

McCabe AJ et al. (2005) ont montré qu'une supplémentation en DHA réduit in vitro l'invasion du carcinome dans les cellules rénales par un taux plus élevé de TIMP-1 et que cette réduction d'invasion du carcinome était corrélée à une diminution du taux de PGE2.

Les oméga-3 ont montré une efficacité sur l'inflammation de l'articulation du genou par une diminution de l'expression des MMP et une augmentation des TIMP chez le chien (Hansen et al, 2008).

Kim et al. (2006) ont étudié les effets de l'EPA sur le vieillissement de la peau induit par le soleil et les UV. Des applications topiques d'EPA peuvent réduire l'expression de MMP-1, induite par l'exposition aux UV, dans le fibroblaste du derme humain. Chez le sujet jeune et le sujet âgé, les applications topiques d'EPA permettent de réduire les dommages et le vieillissement cutanés induit par la lumière UV. Les auteurs ont également constaté une

réduction de la dégradation du collagène par une inhibition de MMP-1 et MMP-9. Ils ont également observé que l'EPA augmentait l'expression du collagène et des fibres élastiques.

De nombreuses études montrent que les parodontites peuvent être impliquées dans l'étiologie et l'aggravation de maladies neurologiques et notamment les scléroses multiples du Système Nerveux Central (SNC). Shapira et al. (2002) ont montré que les LPS de *Porphyromonas gingivalis* sont capables d'aggraver les scléroses neurologiques par une démyélinisation du système nerveux central.

Les auteurs ont découvert que les LPS de *P. gingivalis* augmentaient la sécrétion de PGE2 et d'oxyde nitrique (NO) par les cellules gliales du SNC. L'injection sous-cutanée de *P. gingivalis* dans un modèle animal a provoqué une aggravation de l'encéphalomyélite auto-immune. Les auteurs concluent que les pathologies parodontales sont capables de jouer un rôle dans la pathogénèse des inflammations du SNC telles que les scléroses multiples.

Dans le prolongement de ces observations, une équipe de l'Université de Bari en Italie (Liuzzi et al. 2007), a recherché les effets des oméga-3 dans le traitement des patients atteints de scléroses neurologiques multiples. Les auteurs ont étudié l'hypothèse que les oméga-3 peuvent moduler la production des MMP dans les cellules microgliales. Ces MMP sont reconnus comme des facteurs toxiques pour les gaines de myéline du SNC. En exposant des cultures de cellules microgliales à des LPS, les auteurs ont observé une augmentation de l'expression des MMP-9. L'ajout d'oméga-3 dans les cultures de cellules a inhibé l'expression de ces MMP-9 qui était induite par les LPS. Les auteurs suggèrent qu'un régime supplémenté en oméga-3 pourrait être recommandé pour le mieux-être des patients atteints de scléroses multiples du SNC.

Ces résultats indiquent que les oméga-3 sont capables de moduler l'expression des MMP et des TIMP en faveur d'une meilleure homéostasie des tissus conjonctifs.

13. Similitudes entre l'arthrose et la maladie parodontale

Le parodonte et le système ostéo-articulaire présentent beaucoup de similitudes.

Sur le plan anatomique, il s'agit dans les deux cas d'une articulation. : une diarthrose des membres, synoviale et mobile pour l'une, et une syndesmose dentaire, fibreuse et semi-mobile pour l'autre. Ces deux unités sont constituées de tissu conjonctif, issu du mésenchyme : le conjonctif cartilagineux articulaire et le conjonctif gingival. Le type cellulaire principal est le chondrocyte pour l'un et le fibroblaste pour l'autre. Ces cellules synthétisent et dégradent la

MEC. Ce métabolisme, dépendant des composants matriciels, des cytokines et de l'équilibre du système MMP/TIMP, assure ainsi un renouvellement continu des tissus.

Sur le plan physiopathologique, l'arthrose présente des mécanismes similaires à la maladie parodontale. L'inflammation provoque un déséquilibre métabolique par une prédominance du catabolisme déclenché par l'IL-1 β . La dégradation des composants de la MEC par les MMP s'emballent. Elle n'est plus compensée par l'inhibition régulatrice des TIMP sur les MMP, qui se retrouve dépassée. La conséquence est une destruction des surfaces articulaires par l'ulcération du cartilage et la sclérose de l'os sous-chondral pour l'un, et la formation de poches parodontales par la perte d'attaches épithéliales et la résorption osseuse pour l'autre.

La MMP-2 et la MMP-3 sont deux métalloprotéinases qui jouent un rôle important dans le remodelage et la cicatrisation tissulaire consécutifs aux parodontopathies. L'IL-1 β augmente la sécrétion de la MMP2 et de la MMP3.

En cas d'arthrite ostéo-articulaire, les indicateurs de l'inflammation et de la dégradation du cartilage humain tels que ADAMTS-4, MMP3, et MMP-13 sont supprimés par la supplémentation en oméga-3 (Curtis et al, 2002).

On sait que les oméga-3 provoquent une réduction de la sécrétion d'IL-1 β . C'est ainsi que l'effet stimulateur de l'IL-1 β sur les fibroblastes gingivaux est inhibé. Les oméga-3 diminuent l'expression des MMP et préservent les structures conjonctives en régulant l'IL-1 β . La destruction tissulaire parodontale résulte d'une rupture d'équilibre du système MMP/TIMP. On aura une augmentation de la production des MMP et une diminution de celle de leurs inhibiteurs (Soell M et al. 2002).

A la lecture de ces données, nous pouvons proposer d'autres études validant les mécanismes par lesquels les oméga-3 favorisent le retour à l'équilibre du système MMP/TIMP dans le cadre des parodontites.

14. Oméga-3 et protection contre les radicaux libres

Kesavalu et al. (2007) ont montré que la supplémentation en oméga-3 favorise la diminution de l'expression des gènes de cytokines pro-inflammatoire et l'augmentation de l'expression de CAT et SOD dans les tissus gingivaux suite à l'infection avec *P. Gingivalis*. Des résultats similaires ont été trouvés par Jolly CA et al. (2001) avec des tissus rénaux de souris qui montraient une augmentation de l'activité de SOD, CAT et GSH-Px après supplémentation en oméga-3.

Les radicaux libres produits par les cellules phagocytaires et la réponse inflammatoire constituent les deux principales causes des destructions parodontales. Des radicaux libres sont produits sur le site inflammatoire, essentiellement par la réaction primaire de défense des PMN (Chapple IL et al. 1997).

Il a été démontré récemment que les PMN des patients atteints de parodontites chroniques montraient non seulement une réactivité plus grande après stimulation par les LPS, mais aussi une augmentation de la libération de radicaux libres (Matthews et al. 2007).

Ces radicaux libres produits par les PMN au cours des infections parodontales peuvent être potentiellement toxiques pour les tissus parodontaux. Ils sont capables d'activer la fonction et la différenciation des ostéoclastes sur le site inflammatoire. Surtout si les mécanismes de contrôle par les antioxydants ne sont pas optimisés.

Les premières défenses anti-oxydantes sont d'origine endogène, avec principalement les enzymes catalase (CAT) et superoxyde dismutase (SOD). Celles-ci constituent les principales enzymes permettant de réguler une production excessive de radicaux libres. On sait maintenant que ces 2 enzymes endogènes sont capables de réduire et désactiver les radicaux libres responsables de la destruction des tissus parodontaux (Di Paola et al. 2005 ; Petelin M et al. 2000).

L'activité de la SOD est significativement augmentée chez les sujets atteints de parodontite chronique, témoignant d'une réponse de cette enzyme pour contrer la production de radicaux libres (Akalin FA et al. 2005).

Akalin et al. (2007) ont montré également que les taux de peroxydation lipidique augmentaient au sein des poches parodontales. Les résultats de ces recherches suggèrent que l'augmentation de la peroxydation lipidique totale et un faible statut anti-oxydant des patients jouent un rôle majeur dans la pathologie de la parodontite, en étant étroitement liés à la situation clinique parodontale.

Erdogan H et al. (2004) ont étudié les effets de la supplémentation alimentaire en oméga-3 sur l'index de peroxydation lipidique et le statut anti-oxydant du plasma chez le rat. Les niveaux plasmatiques des substances réactives d'acide thiobarbiturique (TBARS) et d'oxyde nitrique (NO), et les activités de la xanthine oxydase (XO), de la SOD et de la glutathion peroxydase (GSH-PX) ont été étudiées chez les rats mâles albinos Wistar. Ces mesures ont été réalisées après l'ingestion de 0.4 g/kg d'huile de poisson riche en acides gras omega-3, EPA et DHA, pendant 30 jours et comparés au groupe des rats non traités. Les rats dans le groupe traité ont eu une activité significativement plus élevée de SOD ($P < 0,001$), de

niveaux de NO ($P < 0,01$) et une diminution des niveaux de TBARS ($P < 0,05$) par rapport aux rats contrôles. Les auteurs concluent que la supplémentation nutritionnelle en acides gras oméga-3 peut augmenter la résistance à l'attaque des radicaux libres et réduire la peroxydation des lipides.

Les effets biologiques bénéfiques de l'EPA et du DHA sont probablement expliqués par l'activation et l'inhibition de différentes voies distinctes au niveau tissulaire et cellulaire. Ces effets incluent les interactions directes dans la modification de la composition des membranes cellulaires et la fonctionnalité membranaire, l'activation ou la suppression des molécules de signalisation, l'interaction directe avec l'ADN ainsi que des protéines qui ont une incidence sur le traitement des facteurs de transcription, et affectant les activités enzymatiques et le trafic des vésicules du réticulum endoplasmique de Golgi. Il a également été récemment suggéré que du fait de leur haute teneur en doubles liaisons, au lieu d'être pro-oxydants, l'EPA et le DHA peuvent effectivement agir comme des protecteurs contre les espèces réactives de l'oxygène. Certains des effets de l'EPA et du DHA peuvent ne pas être directement liés à la molécule d'acide gras lui-même, mais plutôt à leurs métabolites, tels que les eicosanoïdes (Deckelbaum et al. 2006). Les neuroprotectines et les résolvines ont montré un potentiel d'inhibition du stress oxydatif (Bazan 2005).

Ces résultats soutiennent la notion que les acides gras oméga-3 peuvent être des suppléments nutritionnels efficaces dans la gestion des diverses maladies dans lesquelles les mécanismes de défense antioxydants sont ralentis, et notamment la parodontite.

15. Omega-3 et modulation de l'expression des gènes via les PPARs

On sait que l'EPA et le DHA agissent par l'intermédiaire de facteurs de transcription. La fixation d'un oméga-3 à longue chaîne sur le facteur de transcription modifie la structure du facteur et sa capacité à activer ou inhiber le gène cible.

Deux facteurs de transcription sont connus pour interagir avec les AGPI oméga-3 à longue chaîne : le PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) et le SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein). L'effet des AGPI oméga-3 sur la régulation de l'expression de gènes codant des protéines de l'inflammation est assez bien établi et l'action anti-inflammatoire des PPARs a été très documentée (Chinetti et al. 2003). PPAR α et PPAR γ sont exprimés dans les macrophages dont ils régulent la réponse aux stimuli inflammatoires.

L'EPA et le DHA s'opposent à la stimulation de l'expression des gènes de COX-2, IL-1 β , ou TNF- α dans le cartilage arthritique humain (Curtis et al. 2002). L'EPA et le DHA freinent l'expression des gènes des principales enzymes et protéines proinflammatoires telles

que : NFκB, IkK, iNOS, IFN γ, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, E-selectines, VCAM1, MCP1, CRP, vWF, MMP9, TNFα et COX2 (Deckelbaum RJ et al 2006).

16. Oméga 3 et modulation de NFκB

Le facteur de transcription nucléaire NFκB est activé par les LPS provenant des germes responsables de la parodontite et ceci peut induire une apoptose des cellules épithéliales gingivales par l'activation de NFκB.

Ambili et al. (2005) ont montré que NFκB était surexprimé dans le site inflammatoire des parodontites chez l'homme en suggérant le rôle thérapeutique potentiel des molécules qui seraient capables de moduler NFκB.

NFκB joue un rôle important dans le contrôle de l'expression des gènes pro-inflammatoires, y compris les gènes de TNF-α. De nombreuses études ont montré que la supplémentation en huile de poisson inhibe la production de TNF-α chez la souris et chez l'humain.

Il est maintenant établi que les AGPI oméga-3 pourraient exercer leurs effets sur l'expression des gènes inflammatoires par le biais d'actions directes sur les voies de signalisation intracellulaires qui conduisent à l'activation d'un ou de plusieurs des facteurs de transcription tels que NFκB (Calder 2006).

NFκB est conservé sous une forme inactive dans le cytoplasme par IkB, la sous-unité inhibitrice. Novak et al. (2003) ont montré que l'EPA empêche l'induction de l'expression des TNF-α par les LPS, en empêchant l'activation de NFκB et ceci a été associé à une diminution de la phosphorylation de IkB (Zhao et al. 2004).

Les AGPI oméga-3 modulent la synthèse des eicosanoïdes dans de nombreux types de cellules et de tissus. Ils peuvent moduler également la transduction du signal et influencer l'expression des gènes. Les effets multiples (Tableau 8) des oméga-3 sont encore peu explorés dans le cadre des parodontites. D'autres études complémentaires pourront venir valider ces effets bénéfiques sur le système squelettique et sur la santé parodontale.

Physiopathologie des parodontites	Effets bénéfiques des AGPI oméga-3	Mécanismes d'action des AGPI oméga-3
Inflammation chronique	Action Anti-inflammatoire	Redistribution des eicosanoïdes Résolution de l'inflammation Modification phénotype PMN
Infection chronique	Stimulation du système immunitaire	Stimulation de la Phagocytose Fluidité membranaire et communication cellulaire améliorées
Déminéralisation osseuse alvéolaire	Reminéralisation osseuse	Régulation du dialogue entre ostéoblastes-ostéoclastes via RANK-RANKL Réduction de l'ostéoclastogénèse.
Destruction du tissu conjonctif et du collagène	Homéostasie du tissu conjonctif	Ralentissement de la production des MMP et stimulation de la production des TIMP
Production de radicaux libres	Stimulation des défenses anti-oxydantes	Stimulation des enzymes endogènes SOD et CATALASE
Présence d'un polymorphisme génétique	Régulation de l'expression des gènes	Régulation de NFkB par inhibition de la phosphorylation de Ikb

Tableau 8 : Récapitulatif des perturbations physiopathologiques rencontrées dans les parodontites et des effets bénéfiques respectifs des AGPI oméga-3 avec leurs mécanismes d'action associés.

IV. OBSERVATIONS DE CAS CLINIQUES

Pendant la rédaction de mon mémoire, j'ai observé avec davantage d'attention sur le plan nutritionnel, les patients atteints de parodontites qui se sont présentés à mon cabinet. J'ai sélectionné ci-dessous 3 patients atteints de parodontites sévères, appelées « réfractaires », c'est-à-dire ne répondant pas aux traitements classiques locaux de sanification parodontale, ni aux antibiotiques.

Chez ces 3 patients, j'ai pu réaliser un dosage des acides gras dans les membranes des érythrocytes

Signes cliniques constants chez les 3 patients observés :

Suppurations et abcès parodontaux chroniques, mobilités importantes, inflammation et gonflement des tissus gingivaux, présence de nombreuses poches supérieures à 7 mm.

Signes radiologiques constants chez les 3 patients observés :

Forte résorption osseuse alvéolaire et pertes d'attaches généralisées de 60 % à 70 %.

Résultats des profils d'acides gras :

Patiente 1 : Mme B. A-D.(Tableau 9) :

Acides gras dosés	Résultats et unités	Valeurs de référence
Acide Alpha Linoléinique	8,4 $\mu\text{mol/L}$	7,3 – 20,4
EPA	(-) 31,4 $\mu\text{mol/L}$	33,9 – 133,8
DHA	249,1 $\mu\text{mol/L}$	188,0 -132 ,0
Rapport Oméga6/Oméga3	3,99	1- 4
Rapport AA/EPA	(+) 9,98	1,5 -5,0

Tableau 9 : Résultats du statut en acides gras oméga-3 chez la patiente 1

- Carence importante en EPA
- Rapport AA/ EPA très élevé (profil inflammatoire)

La prescription d'AGPI oméga-3, à la dose de 1 g/jour d'EPA et DHA pendant plus de 3 mois, a permis d'observer une disparition complète des épisodes infectieux d'origine parodontale au niveau des sites 45 et 36 (Figure 13).



Figure 13 : Radio panoramique de la patiente montrant les nombreux foyers infectieux et les importantes pertes d'attaches.

Patient 2 : Mr T.S (Tableau 10) :

Acides gras dosés	Résultats en %	Valeurs de référence
Acide Alpha Linoléique	0,12 %	0,10 – 0,26
EPA	(-) 0,64 %	0,75 – 2,34
DHA	(-) 4,54 %	5,27 – 8,87
Rapport Oméga6/Oméga3	(+) 4,29	1 - 4
Rapport AA/EPA	(+) 17,23	5,0 - 10
Indice Oméga-3 (taux combiné d'EPA et DHA par rapport aux acides gras totaux des membranes érythrocytaires).	(-) 5,18	7,5 – 10,0

Tableau 10 : Résultats du statut en acides gras oméga-3 chez la patiente 2

- Carence importante en EPA et DHA
- Rapport AA/ EPA très élevé (profil inflammatoire)

Je dois revoir le patient 3 mois après la prescription d'AGPI oméga-3 pour évaluer les résultats cliniques obtenus.

Ces résultats convergent vers ceux obtenus par Requirand et al. (2000) et Hamazaki et al. (2006) qui observaient une corrélation entre la carence en oméga-3 et la sévérité de l'expression de la parodontite.

J'ai décidé de prescrire de manière plus systématique un statut d'acides gras afin d'augmenter le nombre de mes observations. Chez ces 2 patients, j'ai prescrit une supplémentation en AGPI oméga-3 à raison de 1 g d'EPA et DHA par jour, pendant minimum 3 mois et j'ai proposé de revoir les patients pour réévaluation clinique et radiologique.

Patient 3 : Mme H.A.

Cette patiente m'a consulté pour une parodontite à la limite du stade terminal, avec 7 dents résiduelles au maxillaire supérieure, et maintenues par un dispositif de prothèses fixes.

La mobilité importante des dents résiduelles amenaient mes confrères à proposer l'extraction des 7 dents résiduelles avec pose d'une prothèse amovible complète. La patiente refusait ces extractions et me consultait pour me demander la possibilité de prolonger la situation actuelle pendant quelques années. J'ai réalisé une sanification parodontale non-chirurgicale, qui a permis de stopper la progression de la maladie. Mais les dents restaient toujours mobiles et devant mon inquiétude, la patiente a évoqué des problèmes personnels d'ostéoporose : « Mon

médecin m'a prescrit du Calperos D3 (Carbonate de calcium 1250 mg + Vit.D3 400 UI) deux fois par jour ; est-ce que mon ostéoporose pourrait expliquer mon déchaussement dentaire ? ». J'ai répondu par l'affirmative et j'ai proposé un bilan IOMET à la patiente. Ce bilan a révélé, sans aucune équivoque, un terrain carencé en Acides Gras Polyinsaturés. J'ai donc conseillé une supplémentation du produit « Synerbiol » (association d'huiles de poissons sauvages riches en EPA et DHA, d'huile de bourrache vierge riche en GLA et de vitamine E naturelle), à raison de 2 gélules deux fois par jour pendant 4 mois.

Après 4 mois, j'ai revu la patiente et, à ma grande surprise, les 7 dents résiduelles au maxillaire supérieur étaient redevenues complètement immobiles. L'attache dentaire résiduelle s'était totalement reminéralisée. La patiente m'a dit qu'elle pouvait ressentir beaucoup plus de forces dans ses dents pour mastiquer. La patiente venait également de réaliser chez son médecin un nouveau contrôle des marqueurs de l'ostéoporose (Cross Laps du collagène). Ceux-ci étaient diminués à 262 pg/ml au lieu de 314 pg/ml, attestant d'une moindre dégradation du collagène. Le médecin de la patiente n'a pas voulu la croire lorsqu'elle a évoqué les effets positifs probables de la supplémentation que je lui avais conseillée. Il a répondu que c'était impossible et qu'il s'agissait certainement d'une erreur technique du laboratoire d'analyse....

CONCLUSION

Tout au long de ce travail, mon objectif a été de vérifier l'effet bénéfique potentiel de la supplémentation en AGPI oméga-3 dans le traitement des parodontites. Il devient de plus en plus évident que l'inflammation chronique est l'un des principaux facteurs causal de la parodontite. Cependant, la compréhension du rapport entre les agents étiologiques de la parodontite et la pathogenèse n'est pas aussi claire qu'on peut le penser. Il est maintenant raisonnable d'affirmer que l'amplitude de la réponse inflammatoire de l'hôte détermine la susceptibilité à la destruction parodontale.

Les affections parodontales sont très fréquentes et exposent les patients à des risques locaux et généraux. Actuellement, la parodontite ne peut plus être considérée comme une simple infection chronique localisée car elle est également associée à plusieurs pathologies systémiques. Les effets de l'infection parodontale sur la réaction inflammatoire et immunitaire systémique sont maintenant bien établis. Il est important de constater que les pathologies systémiques sont très souvent améliorées par la supplémentation en AGPI oméga-3, et qu'elles partagent des voies physiopathologiques très proches de la parodontite.

En se basant sur les données disponibles dans la littérature scientifique, les effets d'une supplémentation en AGPI oméga-3, par voie générale, montrent une efficacité dans la prévention et le traitement des parodontites. Par contre, l'utilisation des AGPI oméga-3 par voie locale, ne semble pas avoir d'efficacité significative. Certains mécanismes moléculaires par lesquels les AGPI oméga-3 peuvent prévenir ou ralentir la progression de la maladie parodontale commencent à être clairement caractérisés. La découverte récente de nouvelles molécules, telles que les Résolvines, et leur utilisation dans un modèle de maladie inflammatoire ont fourni de nouveaux aperçus pour mieux comprendre les mécanismes biologiques de la parodontite. Ces mécanismes impliquent la résolution de l'inflammation, la modulation de l'homéostasie tissulaire, l'optimisation des défenses de l'hôte, et la régulation de l'influence génétique.

De futures études pourraient donner plus de consistance à cette hypothèse sur les bénéfices potentiels des oméga-3 dans le traitement des parodontites. Ces études devraient prendre en considération les paramètres suivants :

- S'étaler sur un long terme (minimum 3 à 6 mois de supplémentation) afin de laisser le temps nécessaire à l'incorporation des oméga-3 dans les membranes cellulaires.

- Utiliser un échantillon de population humaine plus grand, afin de valider les résultats obtenus.

- Utiliser des doses adéquates d'EPA et DHA (1 g d'EPA et DHA/ jour).

- Utiliser des critères d'évaluation prenant en considération des paramètres facilement mesurables et indiscutables comme le nombre de dents perdues et la quantité de perte osseuse alvéolaire.

- Quantifier davantage les AGPI des membranes érythrocytaires par des profils d'acides gras avant et après traitement, en corrélation avec les résultats cliniques obtenus.

La supplémentation en AGPI oméga-3 ne saurait en aucun cas se substituer aux thérapeutiques locales consistant en l'élimination des dépôts de tartre par des surfaçages et des soins locaux de désinfection. Par contre, elle constitue un complément thérapeutique d'appoint très important. Cette supplémentation devrait également être complétée par des anti-oxydants pour lutter contre les radicaux libres produits lors de la réponse inflammatoire. En ajoutant dans son arsenal thérapeutique une optimisation nutritionnelle de ses patients, le dentiste pourra développer des outils thérapeutiques supplémentaires lui donnant une efficacité accrue. Le risque de récurrences sera éloigné et les soins de maintenance parodontale seront facilités et réduits.

Les dentistes vont devoir élargir leurs connaissances en micronutrition pour pouvoir traiter leurs patients d'une manière plus globale et plus holistique. Cette vision nous fait entrer dans une ère nouvelle pour la pratique dentaire. Le diagnostic et la gestion thérapeutique des parodontites reposent de plus en plus sur les explorations biologiques et biochimiques, telles que l'exploration des cytokines, des médiateurs lipidiques et des marqueurs biochimiques de la réaction inflammatoire et immunitaire. Celles-ci peuvent fournir des informations diagnostiques et pronostiques importantes sur le risque infectieux.

Actuellement, les dentistes sont amenés à prendre davantage en compte la santé générale des patients et ils deviendront de plus en plus de véritables médecins de la bouche. J'espère que ce travail constituera une invitation pour d'autres confrères à se former en micronutrition afin d'utiliser les bienfaits de celle-ci dans la pratique de la médecine dentaire de tous les jours, pour le bien-être global des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Akalin FA, Baltacioğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007 ; 34 : 558-65.
- Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol.* 2005 ; 32 : 238-43.
- Alam SQ, Bergens BM, Alam BS. Arachidonic acid prostaglandin E2 and leukotriene C4 levels in gingiva and submandibular salivary glands of rats fed diets containing n-3 fatty acids. *Lipids.* 1991 ; 26 : 895-900.
- Alam SQ, Kokkinos PP, Alam BS. Fatty acid composition and arachidonic acid concentrations in alveolar bone of rats fed diets with different lipids. *Calcif Tissue Int.* 1993 ; 53 : 330-332.
- Ambili R, Santhi WS, Janam P, Nandakumar K, Pillai MR. Expression of activated transcription factor nuclear factor-kappaB in periodontally diseased tissues. *J Periodontol.* 2005 ; 76 :1148-53.
- 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 ; 8 : 529-534.
- Bazan NG. Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol.* 2005 ; 15 : 159-66.
- Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness, the atherosclerosis risk in community (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 ; 21 : 1816-22.

- Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol.* 2001 ; 6 : 9–15.

- Bons-Sicard C, Choquet A, Escola R. Localization and quantification of TXB2 in human healthy and inflammatory gingival mucosa. *J. Periodont Res.* 1998 ; 33 : 27-32.
- Boyan D, Schwartz Z. Diagnostic tools and biologic models for studying osteoporosis and oral bone loss. *J Bone Min Res.* 1993 ; 8 : 557-562.

- Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007 ; 77 : 327–335.

- Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Ann Nutr Metab.* 1997 ; 41 : 203-234.

- Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006 ; 75: 197–202.

- Campan P, Planchand PO, Duran D. Pilot study on n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of human experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1997 ; 24: 907–913.

- Campan P, Planchand PO, Duran D. Polyunsaturated omega-3 fatty acids in the treatment of experimental human gingivitis. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 1996 ; 39 : 25–31.

- Chandrasekar B, Fernandes G. Decreased pro-inflammatory cytokines and increased antioxidant enzyme gene expression by omega-3 lipids in murine lupus nephritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994 ; 200 : 893–898.

- Chapple IL, Mason GI, Garner I. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem.* 1997 ; 34: 412–421

- Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors : new targets for the pharmacological modulation of macrophage gene expression and function. *Curr Opin Lipidol.* 2003 ; 14 : 459-68.

- Cooper AL, Gibbons L, Horan MA, Little RA, Rothwell NJ. Effect of dietary fish oil supplementation on fever and cytokine production in human volunteers, *Clin Nutr.* 1993 ; 12 : 321–328.

- Curtis CL, Rees SG, Little CB, Flannery CR, Hughes CE, Wilson C, Dent CM, Otterness IG, Harwood JL, Caterson B. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum.* 2002 ; 46 : 1544-53.

- Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. N-3 Fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr.* 2006 ; 83 : 1520–5.

- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ.* 1993 ; 306 : 688–91.

- Dewhrist FE, Moss DE, Offenbacher S, Goodson J Max. Levels of prostaglandin E2, thromboxane, and prostacyclin in periodontal tissues. *J Periodont Res.* 1983 ; 18 : 156-163.

- Di Paola R, Mazzon E, Rotondo F et al. Reduced development of experimental periodontitis by treatment with M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Eur J Pharmacol.* 2005 ; 516 : 151–157.

- Doucet P, Lowenstein M. Activation de l'ostéoclasie par les endotoxines bactériennes au cours des maladies parodontales. *Médecine/Sciences.* 2006 ; 22 : 614-9.

- Eberhard J, Heilmann F, Acil Y, Albers HK, Jepsen S. Local application of n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids in the treatment of human experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2002 ; 29 : 364–369.

- Endres S, Ghorbani R., Kelley VE et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med.* 1989 ; 320 : 265–271.

- Endres S, Meydani SN, Dinarello CA. Effects of omega-3 fatty acid supplements on ex vivo synthesis of human voluneers. *World Rev Nutr Diet.* 1991 ; 66 : 401-406.

- Erdogan H, Fadillioglu E, Ozgocmen S, Sogut S, Ozyurt B, Akyol O, Ardicoglu O. Effect of fish oil supplementation on plasma oxidant/antioxidant status in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 ; 71 : 149-152.

- Fernandes G, Bhattacharya A, Rahman M, Zaman K, Banu J. Effects of n-3 fatty acids on autoimmunity and osteoporosis. *Front Biosci.* 2008 ; 13 : 4015-4020.

- Gaffar A, Scherl D, Afflito J, Coleman EJ. The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation. *J Clin Peridontol.* 1995 ; 22 : 480-4.

- Gemmel E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1997 ; 14 : 112-143.

- Genco RJ. Host responses in periodontal diseases : current concepts. *J Periodontol.* 1992 ; 63 : 338–355.

- Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect.* 2000 ; 2 : 897–906.

- Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG , Corwin RL. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutr J.* 2007 ; 6 : 2.

- Hamazaki K, Itomura M, Sawazaki S, Hamazaki T. Fish oil reduces tooth loss mainly through its anti-inflammatory effects ? *Med Hypotheses.* 2006 ; 67 : 868–870.

- Hansen RA, Harris MA, Pluhar GE, Motta T, Brevard S, Ogilvie GK, Fettman MJ, Allen KG. Fish oil decreases matrix metalloproteinases in knee synovia of dogs with inflammatory joint disease. *J Nutr Biochem.* 2008 ; 19 : 101-108.

- Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN, Van Dyke TE. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol.* 2007 ; 179 : 7021–7029.

- Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, Petasis NA, Levy BD, Serhan CN, Van Dyke TE. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J.* 2006 ; 20 : 401-403.

- Heasman P, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1b, leukotriene-B4, prostaglandin-E2, thromboxane-B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontal Res.* 1993 ; 28 : 241–247.

- Högström M, Nordström P, Nordström A. N-3 fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men : the NO2 Study. *Am J Clin Nutr.* 2007 ; 85 : 803-807.

- Howell TH. Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J Periodontol.* 1993 ; 64 : 828–833.

- Indahyani DE, Pudyani PS, Santoso AL, Jonarta AL, Sosroseno W. The effect of fish oil on bone resorption following pulp exposure in rats. *Dent Traumatol.* 2002 ; 18 : 206-211.

- Iwami-Morimoto Y, Yamaguchi K, Tanne K. Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 1999 ; 69 : 365-371.

- Jackson LM, Hawkey CJ. COX-2 selective nonsteroidal antiinflammatory drugs: do they really offer any advantages ? *Drugs.* 2000 ; 59 : 1207–1216.

- Jolly CA, Muthukumar A, Avula CP, Troyer D, Fernandes G. Life span is prolonged in food-restricted autoimmune-prone (NZB · NZW)F(1) mice fed a diet enriched with (n-3) fatty acids. *J Nutr.* 2001 ; 131: 2753–2760.

- Kantarci A, Van Dyke TE. Lipoxin signaling in neutrophils and their role in periodontal disease. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids.* 2005 ; 73 : 289–299.

- Kesavalu L, Bakthavatchalu V, Rahman MM, Su J, Raghu B, Dawson D, Fernandes G, Ebersole JL . Omega-3 fatty acid regulates inflammatory cytokine/mediator messenger RNA expression in *Porphyromonas gingivalis* induced experimental periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2007 ; 22 : 232–239.

- Kesavalu L, Vasudevan B, Raghu B, Browning E, Dawson D, Novak JM, Correll MC, Steffen MJ, Bhattachary A, Fernandes G, Ebersole JL. Omega-3 fatty acid effect on alveolar bone loss in rat. *J Dent Res*. 2006 ; 85 : 648-652.

- Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Muggli R, Albers R, Williams CM, Calder PC. Lack of effect of foods enriched with plant- or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function. *Am J Clin Nutr*. 2003 ; 77 : 1287–1295.

- Kim HH, Cho S, Lee S, Kim KH, Cho KH, Eun HC, Chung JH. Photoprotective and anti-skin-aging effects of eicosapentaenoic acid in human skin in vivo. *J Lipid Res*. 2006 ; 47 : 921-30.

- Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand*. 2001 ; 59 : 154–60.

- Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis : assembling the players. *Periodontol 2000*. 1997 ; 14 : 33–53.

- Kremer JM. Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids. *Lipids*. 1996 ; 31 : 243–247.

- Kruger MC, Coetzer H, de Winter R, Gericke G, van Papendorp DH. Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging*. 1998 ; 10 : 385-394.

- Kubota T, Itagaki M, Hoshino C, Nagata M, Morozumi T, Kobayashi T, Takagi R, Yoshie H. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis affected gingival tissue. *J Periodontol*. 2008 ; 79 : 166-73.

- Laurent F, Romagna C, Laurent Y, Chaux-Bodard AG, Veyre S, Hemar J, Perrin D, Berruex L, Cottin Y, Malquarti G. Relations entre les pathologies cardiovasculaires et buccodentaires. Ce que le cardiologue doit connaître. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2007 ; 56 : 297–302.

- Liu D, Xu JK, Figliomeni L, Huang L, Pavlos NJ, Rogers M, Tan A, Price P, Zheng MH. Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease : possible involvement in bone destruction. *Int J Mol Med*. 2003 ; 11 : 17-21.

- Liuzzi GM, Latronico T, Rossano R, Viggiani S, Fasano A, Riccio P. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on MMP-9 release from microglial cells--implications for complementary multiple sclerosis treatment. *Neurochem Res*. 2007 ; 32 : 2184-93.

- Mamdani M, et al., Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med*. 2003 ; 163 : 481–486.

- Marsh PD, Bradshaw DJ. The effect of fluoride on the stability of oral bacterial communities in vitro. *J Dent Res*. 1990 : 69 , 668–671.

- Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple IL. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res*. 2007 ; 86 : 718-22.

- McCabe AJ, Wallace JM, Gilmore WS, McGlynn H, Strain SJ. Docosahexaenoic acid reduces in vitro invasion of renal cell carcinoma by elevated levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Nutr Biochem*. 2005 ; 16 : 17-22.

- Medienta C, Reeve C, Romero J. Biosynthesis of prostaglandins in gingiva of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 1985 ; 54 : 44-7

- Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD. Cyclooxygenase-2 inhibitors : promise or peril ? *Mediators Inflamm*. 2002 ; 11 : 275–286.

- Meydani SN. Modulation of cytokine production by dietary polyunsaturated fatty acids, *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992 ; 200 : 189–193.

- Mogi M, Ootogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res.* 2004 ; 83 : 166-9.

- Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodelling. *J Bone Min Res.* 1993 ; 8 : 505-10.

- Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NFκB inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-α transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003 ; 284 : 84–89.

- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol.* 1993 ; 64 : 432-444.

- Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos P, Champagne C, et al. Maternal periodontitis and prematurity : Part I - obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 2001 ; 6 : 164-74.

- Offenbacher S, Odle BM, Braswell LD, Johnson H G, Hall C M, McClure H, Orkin J L, Strobert E A, Green M D. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca muleta*. *J Periodont Res.* 1989 ; 24 : 63-74.

- Offenbacher S, Odle BM, Gray RC, Van Dyke TE. Crevicular Fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. *J Periodont Res.* 1984 ; 19 : 1-14.

- Offenbacher S, Odle BM, Green MD, Mayambala CS, Smith MA, Fritz ME, van Dyke TE, Yeh KC, Sena FJ. Inhibition of human periodontal prostaglandin E2 synthesis with selected agents, *Agents Actions.* 1990 ; 29 : 232-238.

- Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular Fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodont Res.* 1986 ; 21 : 101-112.

- Offenbacher S, Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Odle BM, Smith MA, Hall CM, Johnson HG, Goldhaber P. Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *J Periodont Res.* 1992 ; 27 : 207-213.

- Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998 ; 9 : 248–66.

- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis : summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997 ; 14 : 216-48.

- Paquette DW. The periodontal infection-systemic disease link : a review of the truth or myth. *J Int Acad Periodontol.* 2002 ; 4 : 101-9.

- Petelin M, Pavlica Z, Ivanusa T, Sentjurc M, Skaleric U. Local delivery of liposomeencapsulated superoxide dismutase and catalase suppress periodontal inflammation in beagles. *J Clin Periodontol 2000 ; 27 : 918– 925.*

- Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis* : a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry.* 2000 ; 39 : 4761-8.

- Rahman MM, Bhattacharya A, Fernandes G. Docosahexaenoic acid is more potent inhibitor of osteoclast differentiation in RAW 264.7 cells than eicosapentaenoic acid. *J Cell Physiol.* 2008 ; 214 : 201-9.

- Raisz LG. Bone Cell Biology : New approaches and unanswered questions. *J Bone Mineral Res.* 1993 ; 8 : 457-465.

- Requirand P, Gibert P, Tramini P, Cristol JP, Descomps B. Serum Fatty acid imbalance in bone loss : example with periodontal disease. *Clin Nutr.* 2000 ; 19 : 271-276.

- Rosenstein ED, Kushner LJ, Kramer N, Kazandjian G. Pilot study of dietary fatty acid supplementation in the treatment of adult periodontitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003 ; 68 : 213–218.

- Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol 2000*. 2000 ; 24 : 226-38.

- Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol*. 1996 ; 3 : 85-96.

- Salvi GE, Williams RC, Offenbacher S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts in the management of periodontal diseases and peri-implantitis, *Curr Opin Periodontol*. 1997 ; 4 : 51–58.

- Santoli D, Zurier RB. Prostaglandin E precursors fatty acids inhibit human IL-2 production by a prostaglandin E-dependent mechanism. *J Immunol*. 1989 ; 143 : 1303–1309.

- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation : dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008 ; 8 : 349-61.

- Shapira L, Ayalon S, Brenner T. Effects of *Porphyromonas gingivalis* on the central nervous system : activation of glial cells and exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Periodontol*. 2002; 73: 511-6.

- Shapiro AC, Meydani SN. Eicosanoids derived from arachidonic and eicosapentaenoic acids inhibit T cell proliferative response. *Prostaglandins*. 1993 ; 45 : 140–229.

- Shoji M, Tanabe N, Mitsui N, Tanaka H, Suzuki N, Takeichi O, Sugaya A, Maeno M. Lipopolysaccharide stimulates the production of prostaglandin E2 and the receptor Ep4 in osteoblasts. *Life Sci*. 2006 ; 78 : 2012-2018.

- Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr*. 1999 ; 18 : 487–489.

- Soell M, Elkaim R, Tenenbaum H. Cathepsin C. matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in gingiva and gingival crevicular fluid from periodontitis affected patients. *J Dent Res.* 2002 ; 81 : 174-178.

- Sun D, Krishnan A, Zaman K, Lawrence R, Bhattacharya A, Fernandes G. Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res.* 2003 ; 18 : 1206-1216.

- Terano T . Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid ingestion on bone metabolism and osteoporosis. *World Rev Nutr Diet.* 2001 ; 88 : 141-147.

- Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. Porphyromonas gingivalis proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodontal Res.* 1997 ; 32 : 120–125.

- Tsai CC, Hong YC, Chen CC, Wu YM. Measurement of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the gingival crevicular fluid. *J Dent.* 1998 ; 26 : 97–103.

- Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of Inflammation : A New Paradigm for the Pathogenesis of Periodontal Diseases. *J Dent Res.* 2003 ; 82 : 82-90.

- Van Dyke TE. Control of inflammation and periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007 ; 45 :158–6.

- Vardar S, Buduneli E, Baylas H, Berdeli AH, Buduneli N, Atilla G. Individual and combined effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor and omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2005 ; 76 : 99-106.

- Vardar S, Buduneli E, Turkoglu O, Buduneli N, Atilla G, Wahlgren J, Sorsa T, Baylas H. The effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor/celecoxib and omega -3 fatty acid on matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and laminin-5 γ 2-chain immunolocalization in experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2008 ; 79, 1934-1941.

- Vardar S, Buduneli E, Türkoğlu O, Berdeli AH, Baylas H, Başkesen A, Atilla G. Therapeutic versus prophylactic plus therapeutic administration of omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2004 ; 75 : 1640-6.

- Vardar S, Buduneli N, Buduneli E, Kardeşler L, Baylas H, Atilla G, Lappin D, Kinane DFJ. Dietary Supplementation of Omega-3 Fatty Acid and Circulating Levels of Interleukin-1 β , Osteocalcin, and C-Reactive Protein in Rats. *J Periodontol.* 2006 ; 77 : 814-820.

- Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis : association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001 ; 6 : 197–208.

- Watkins B, Li Y, Lippman H, Feng S. Modulatory effect of omega 3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003 ; 68 : 387–98.

- Watkins B, Li Y, Lippman HE, Seifert MF. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Skeletal Health. *Exp Biol Med.* 2001 ; 226 : 485–497.

- Watkins BA. Fatty Acids Modulate Bone Formation and Cartilage Function. In: A. Arthur, Editor, *International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids 4,1*, Spector, Washington. 1997.

- Weiss LA, Barrett-Connor E, von Mühlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr.* 2005 ; 8 : 934–8.

- Williams RC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for altering periodontal bone loss. *J Dent Res.* 1999 ; 78 : 638–642.

- Xu H, Watkins BA, Seifert MF. Vitamin E stimulates trabecular bone formation and alters epiphysal, cartilage morphometry. *Calcif Tissue Int.* 1995 ; 57 : 293-300.

- Yen CA, Damoulis PD, Stark PC, Hibberd PL, Singh M, Papas AS. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2008 ; 79 : 104-13.

- Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic Acid Prevents LPS-Induced TNF- α Expression by Preventing NF κ B Activation. *J Am Coll Nutr.* 2004 ; 23 : 71–78.

Identité :**Pascal EPPE**

Licence Professionnelle industrie chimiques et pharmaceutiques

« physiologie et micronutriments »

IUP Génie physiologique et informatique, Université de Poitiers

Mots clé : Paradigme, Homéostasie, Perte d'attache parodontale, Eicosanoïdes, Résolvines.**Résumé :**

Les parodontites provoquent la perte des dents ainsi que des pathologies systémiques parfois lourdes de conséquences : elles constituent un réel problème de santé publique. Elles sont caractérisées par des réactions inflammatoires et immunitaires chroniques de l'hôte et sont à la base des destructions tissulaires du parodonte. Les effets bénéfiques des Acides Gras Polyinsaturés (AGPI) oméga-3 sont déjà connus dans de nombreuses pathologies inflammatoires chroniques.

Ce travail présente une revue de la littérature sur les effets bénéfiques potentiels d'une supplémentation en AGPI oméga-3 dans les parodontites.

Chez l'homme, les études cliniques montrent l'efficacité des AGPI oméga-3 sur l'inflammation chronique parodontale. Les études épidémiologiques établissent une corrélation négative entre d'une part, le statut en AGPI oméga-3 et d'autre part, la quantité de perte d'attache parodontale et le nombre de dents perdues. Chez l'animal, la supplémentation en AGPI oméga-3 permet une reminéralisation de l'os alvéolaire. Des applications locales de molécules dérivées de l'EPA (les Résolvines E1) permettent une restauration complète des tissus mous et des niveaux d'os alvéolaire.

Les mécanismes d'action des AGPI oméga-3 concernent la résolution de l'inflammation chronique, la stimulation des mécanismes de défenses de l'hôte, la régulation de l'homéostasie des tissus conjonctifs et osseux, et la stimulation d'enzymes endogènes de défense contre les radicaux libres. Enfin, une modulation de l'expression des gènes peut expliquer une faible manifestation de la parodontite chez les sujets génétiquement prédisposés.

De nouvelles études cliniques sur une durée plus longue, devraient permettre de confirmer ces résultats, et de mieux comprendre les mécanismes d'action.

En optimisant l'environnement nutritionnel des patients, le dentiste dispose d'un outil thérapeutique complémentaire et efficace. Les AGPI oméga-3 constituent la base d'une supplémentation nutritionnelle, souvent indiquée chez les patients.

Key-Words : Paradigms, Homeostasis, Periodontal attachment loss, Eicosanoids, Resolvins.

Abstract :

Periodontitis provokes the loss of teeth and can actually provoke systematic pathologies which can have heavy consequences : they can be a serious public health problem. They are characterized by chronic inflammatory and immune reactions in the host and are at the origin of tissues destruction of the periodontium. The beneficial effects of omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) are well known for curing many chronic inflammatory pathologies.

This paper presents a review of the literature on the potential beneficial effects of omega-3 PFA supplements in the periodontitis.

Clinical studies have been conducted on humans and show the effectiveness of omega-3 PUFAs on chronic periodontal inflammation. Epidemiological studies establish a negative correlation between the omega-3 PFAs status on one hand, and the quantity of periodontal material loss as well as the number of lost teeth on the other hand. For animals, omega-3 PUFAs supplementation permits a re-mineralization of the alveolar bone. Local applications of molecules derived from EPA permit the complete restoration of soft tissues and of the alveolar bone level.

The active mechanisms of omega-3 PUFA allow the resolution of chronic inflammation, the stimulation of defense mechanisms of the host, the regulation of the homeostasis of conjunctive and bone tissue and the stimulation of endogenous enzymes defending against free radicals. Finally, a modulation of genes expression can explain a weak manifestation of periodontitis in genetically predisposed subjects.

New clinical studies effectuated over a long period of time should permit the confirmation of these results as well as a better understanding of the active mechanisms.

In optimizing the nutritional environment of patients, dentists have a therapeutic tool which is both complimentary and effective. Omega-3 PUFAs constitute the basis of a nutritional supplementation being often indicated for patients.