

Mécanismes immunopathologiques dans la maladie parodontale

N Miller
C Bouteliez
J Penaud
P Ambrosini

Résumé. – Les parodontopathies sont dues à la présence de certaines bactéries ou associations bactériennes et à la déficience de certains mécanismes de défense de l'hôte. La destruction des tissus parodontaux est moins le résultat de l'action directe des bactéries que de l'action indirecte des effecteurs immunitaires. La balance destruction/reconstruction, nécessaire au renouvellement tissulaire normal, est rompue au profit d'un catabolisme favorisant l'évolution des lésions. Ces déficiences, innées ou acquises, se traduisent par un dérèglement des communications intercellulaires (tant au niveau des signaux que de leurs récepteurs). Le génie génétique (certains dysfonctionnements des sécrétions de cytokines étant d'origine génétique) et la biologie moléculaire seront peut-être à même de compléter notre compréhension de l'immunopathologie des parodontopathies et d'aborder des traitements novateurs de ces maladies.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : déficiences immunitaires, biofilm, polymorphonucléaires neutrophiles, interleukine-1, Fc γ RIIIa, métalloprotéinases.

Introduction

Les parodontopathies regroupent des maladies d'évolution et de manifestations diverses, mais qui subissent des voies de destruction tissulaire relativement similaires. Ces pathologies sont dues à la présence de certaines bactéries et associations bactériennes, et à la déficience de certains mécanismes de défense de l'hôte. La destruction des tissus parodontaux est surtout due à une action indirecte des défenses de l'organisme et en moindre mesure à l'action directe des bactéries. La santé du parodonte peut être représentée par une balance où les mécanismes immunitaires contrôlent l'infection bactérienne. La connaissance des associations de bactéries permet de définir le concept de biofilm : l'attitude d'une bactérie à l'état planctonique et au sein d'un biofilm est très différente au plan de sa virulence, de sa coopération métabolique, de sa résistance aux antibiotiques et aux systèmes de défense de l'hôte, de sa gestion de l'oxygène [14]. Les schémas bactériens varient d'un patient à l'autre. Les maladies systémiques, le diabète, le tabac, le stress, l'immunodépression, ... sont autant de facteurs favorisant la maladie parodontale.

Moyens de défense du parodonte

L'hôte maintient l'homéostasie de la cavité buccale à l'aide de barrières mécaniques et de défenses immunitaires non spécifiques et spécifiques.

Neal Miller : Maître de conférences, praticien hospitalier.
Catherine Bouteliez : Ex-assistant.
Faculté de chirurgie dentaire, rue du docteur Heydenreich, BP 34, 54012 Nancy cedex, France.
Jacques Penaud : Maître de conférences, praticien hospitalier.
Pascal Ambrosini : Maître de conférences, praticien hospitalier.

BARRIÈRES MÉCANIQUES

■ Barrière épithéliale [33]

La première ligne de défense du corps humain est l'intégrité du revêtement cutanéomuqueux qui empêche la pénétration des antigènes (Ag) et des agents pathogènes.

■ Chasse de la salive et du fluide gingivocrévulaire (FGC)

La salive et le FGC agissent non seulement par une chasse qui décroche les bactéries accumulées sur la dent, mais aussi par leur composition [17].

La salive contient des mucines et des glycoprotéines qui lubrifient les surfaces buccales, ce qui renforce l'élimination de certains germes. La lactoferrine a des propriétés antibactériennes grâce à la liaison du fer nécessaire au métabolisme des bactéries. La peroxydase salivaire agit sur les substrats dans la salive en formant des ions hypothiocyanates. Le lysozyme dérive des glandes salivaires et attaque les peptidoglycanes du mur cellulaire bactérien. Les protéines riches en histidine, d'origine salivaire, sont antifongiques et agissent sur *Candida albicans*. Les protéines riches en proline bloquent par une liaison certains germes pathogènes.

Le FGC possède un complexe de composés immunitaires plus important que celui des glandes salivaires. Le FGC provient des capillaires gingivaux d'où les cellules inflammatoires migrent. Sa composition révèle la présence de nombreuses cellules participant à la défense de l'hôte (des polymorphonucléaires neutrophiles [PMN], des lymphocytes T et B, des immunoglobulines [Ig], des molécules médiatrices de la réponse immunitaire, des cytokines : interleukines [IL] 1, 6 et 8 ; leucotriènes ; prostaglandines [PG]...). Des enzymes permettent de lutter contre l'invasion bactérienne, telles que la phosphatase acide (destruction de la paroi bactérienne), le lysozyme. Une synthèse locale de fractions du complément (C3 et C5) a été mise en évidence dans la gencive de patients atteints de

parodontite^[31]. Le fluide est le réceptacle dans lequel des produits bactériens s'accumulent et déclenchent les phénomènes inflammatoires et immunitaires.

BARRIÈRES IMMUNITAIRES NON SPÉCIFIQUES

Les acteurs de cette barrière sont le système du complément et les cellules à fonction phagocytaire. Ils sont présents dans un sérum normal et existent en dehors de toute immunisation.

■ **Systeme du complément**^[11, 33]

Ce complexe humoral favorise le chimiotactisme des polynucléaires et la phagocytose, et intervient surtout dans les phénomènes de cytolysse ou de bactériolyse.

Définitions. Le complément est constitué d'une vingtaine de protéines qui interagissent en cascade selon deux voies, classique ou alterne, pour donner naissance à diverses activités biologiques : une destruction tissulaire ; une activité anaphylactique qui induit une augmentation de la perméabilité vasculaire avec œdème et vasodilatation ; une activité chimiotactique (à l'égard des polynucléaires neutrophiles) ; une immunoadhérence caractérisée par la fixation de complexes Ag-anticorps (Ac).

L'activation du complément joue un rôle essentiel dans l'initiation et dans l'amplification des réactions inflammatoires.

■ **Cellules à fonction macrophagique**^[10, 33]

Ce système réunit un ensemble de cellules caractérisées par leur activité biologique. Ces cellules expriment à leur surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, qui permet de reconnaître le soi du non-soi) qui ont la capacité de capter des substances étrangères à l'organisme et permettent ainsi leur interaction avec les récepteurs antigéniques des lymphocytes T : ce sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Ces cellules à fonction macrophagique correspondent aux :

- cellules de Langerhans, cellules dendritiques présentes dans les couches suprabasales de l'épithélium buccal ; elles jouent un rôle dans la reconnaissance des Ag bactériens et dans la présentation aux lymphocytes T *helper* ; ces cellules semblent pouvoir migrer de l'épithélium jusqu'aux ganglions lymphatiques^[8] ;
- macrophages, cellules qui n'existent que dans les tissus et dérivent des monocytes sanguins ; ils captent les Ag, les dégradent partiellement et les présentent aux cellules immunitaires compétentes ; cette étape permet d'initier la réaction immunitaire ;
- les PMN^[8], cellules de l'immunité non spécifique qui sont capables d'ingérer de nombreuses bactéries ou Ag à la condition que ceux-ci possèdent à leur surface des récepteurs membranaires ; lors du premier temps de la réaction inflammatoire, les PMN migrent de la circulation sanguine vers le site lésé selon diverses étapes :

- marginalisation : les PMN s'accrochent aux parois vasculaires ;
- diapédèse : les PMN passent entre les cellules endothéliales des vaisseaux ;
- chimiotactisme : ce phénomène est dû à des molécules d'origine tissulaire (leucotriènes, glycogène, IL8...), d'origine bactérienne (lipopolysaccharides [LPS], polysaccharides) et d'origine sérique (certaines fractions du complément), qui guident les PMN dans les tissus.

Lorsque le PMN entre en contact avec une bactérie, la phagocytose s'effectue en deux temps.

- Phase d'ingestion : la bactérie est englobée complètement par le PMN sur lequel elle s'est adhérente. Certains facteurs contrarient cette ingestion (capsule de bactéries) ; d'autres facilitent cette étape comme les opsonines. Ces opsonines sont des substances qui rendent les micro-organismes plus attractifs pour les cellules phagocytaires. Les PMN possèdent des récepteurs spécifiques pour ces opsonines (récepteur de C3b [CR3], récepteur de Fc des Ig [RFc]).

- Phase de destruction intracytoplasmique : la bactérie est détruite par des produits toxiques qui sont oxygénodépendants ou oxygéné-indépendants.

L'ingestion du germe n'est pas toujours suivie de la mort de celui-ci. Le germe peut rester quiescent dans le phagocyte (avec le risque de réveil à l'occasion de la baisse des défenses immunitaires) ou se multiplier dans le phagocyte (la virulence des bactéries est exaltée tout en étant protégée des Ac spécifiques, voire des antibiotiques). Ce phénomène pourrait expliquer les « explosions » d'activité de destruction parodontale.

Le rôle de la phagocytose et des PMN est illustré par la gravité des infections chroniques chez des sujets atteints de granuloneutropénies sévères (< 1 000 PMN/mm³).

FACTEURS IMMUNITAIRES SPÉCIFIQUES

Les deux grands effecteurs de l'immunité spécifique sont les lymphocytes T et B, qui ont des voies de différenciation et des fonctions spécifiques. Les lymphocytes B sont les acteurs de l'immunité humorale (ils se différencient en plasmocytes, producteurs d'Ig), tandis que les lymphocytes T permettent l'immunité cellulaire.

■ **Réponse immunitaire à médiation cellulaire**^[33]

Les lymphocytes sont à l'origine de cette réaction immunitaire et donnent naissance, après stimulation antigénique, à des cellules effectrices capables d'assurer l'élimination de l'Ag, soit directement (lymphocytes T cytotoxiques), soit par l'intermédiaire de médiateurs (cytokines) agissant sur d'autres cellules à l'origine de l'inflammation.

La réponse immunitaire à médiation cellulaire est une succession d'événements :

- la première étape consiste en une présentation aux cellules T de l'Ag dégradé et associé aux molécules du CMH de la CPA ; l'Ag associé aux molécules du CMH de classe II est présenté aux lymphocytes T CD4⁺ ; les endogènes (protéines synthétisées par la cellule-hôte) sont associées aux molécules de classe I du CMH et sont présentées aux lymphocytes CD8⁻ ;
- la deuxième étape consiste en une activation du lymphocyte T, après reconnaissance de l'Ag ; le lymphocyte prolifère et donne naissance d'une part à des cellules cytotoxiques de type CD8 et d'autre part à des cellules à mémoire à vie longue capables, lors d'un nouveau contact avec l'antigène, d'une forte prolifération et d'une production intense de cytokines (réponse secondaire).

Mécanismes de l'immunité cellulaire

La réaction d'immunité cellulaire paraît s'exercer de deux façons : par le biais de lymphocytes cytotoxiques et par la libération de cytokines.

• *Lymphocytes cytotoxiques*

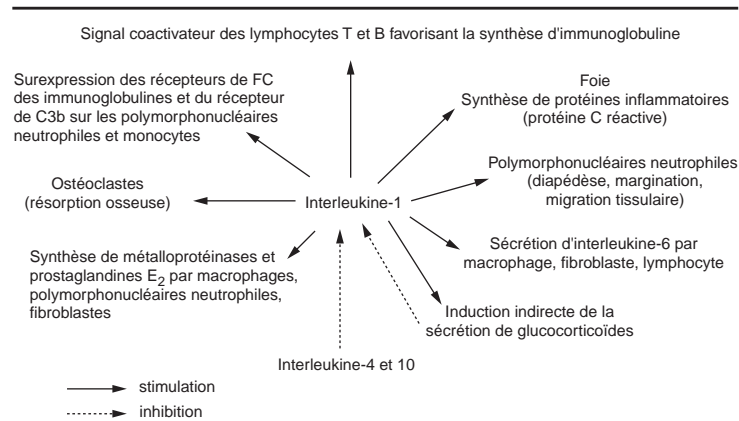
Ces cellules sont majoritairement de type CD8⁺. La lymphocytotoxicité s'effectue en l'absence de complément et d'Ig.

• *Cytokines*

Ce sont des glycoprotéines dotées de multiples activités et produites par de nombreuses cellules. Ces médiateurs sont des signaux intercellulaires qui entraînent l'activation des cellules du système immunitaire (lymphocytes T et B, macrophages) ainsi que celle des cellules responsables des réponses cytotoxiques^[4, 33].

Parmi les cytokines, on distingue :

- les facteurs de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor* [TNF]) ; il existe le TNF α produit par les monocytes/macrophages, et le TNF β synthétisé par les lymphocytes T ; le TNF stimule les ostéoclastes, induit la formation de médiateurs de l'inflammation et favorise l'expression des molécules d'adhérence sur les monocytes et



1 Rôle de l'interleukine-1 dans la réaction inflammatoire et l'induction des réponses immunitaires.

l'endothélium ; le TNF α est la première cytokine libérée lors d'une réaction inflammatoire ; il stimule la synthèse d'IL1 et d'IL6 ;

– l'IL1, qui joue un rôle dans la réaction inflammatoire et dans l'induction des réponses immunitaires spécifiques ; la synthèse de l'IL1 est régulée par de nombreux facteurs (fig 1) ; l'antagoniste du récepteur d'IL1 (IL1Ra) est produit par les mêmes cellules que l'IL1 et se fixe aux mêmes récepteurs en bloquant par compétition les actions de l'IL1 ;

– l'IL2, synthétisée par les lymphocytes T activés, qui stimule la prolifération de ces mêmes lymphocytes, la synthèse de cytokines par les CD4 $^{+}$ et la cytotoxicité des CD8 $^{+}$; elle transforme les macrophages activés en cellules cytotoxiques ;

– l'IL6, qui agit sur la maturation des lymphocytes B et sur la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques ; c'est le principal inducteur des protéines de l'inflammation (protéine C réactive, fibrinogène et inhibiteurs de protéases) ;

– les chémokines, qui sont des cytokines (dont l'IL8) qui induisent l'activation des polynucléaires (adhérence, dégranulation) et surtout leur migration active vers le site de sécrétion de ces molécules ; lors de l'inflammation induite par les LPS de la paroi des bactéries à Gram négatif, on observe successivement la production de TNF α , d'IL1, puis d'IL6 et d'IL8 ; le TNF α joue un rôle déterminant dans cette cascade puisque l'administration d'Ac anti-TNF α bloque la synthèse des autres cytokines ;

– les interférons (IFN) et l'IL12 ; les IFN augmentent l'expression des molécules de classe I du CMH, préparant les cellules à l'action des lymphocytes T cytotoxiques dans le cadre d'une réponse immunitaire spécifique ; l'IFN γ , produit par les lymphocytes T CD4 Th1 et CD8, induit l'expression des *human leukocyte antigens* (HLA) de classe II, la différenciation des monocytes et des macrophages^[4].

Certaines cytokines agissent principalement sur les cellules de l'immunité spécifique^[33]. Les lymphocytes T CD4 $^{+}$ sont des cellules *helper* qui stimulent la réponse immunitaire en activant soit la réponse humorale, soit la réponse cellulaire. Il existe deux types de CD4 $^{+}$ selon les cytokines produites : les Th1 synthétisent l'IL2 et l'IFN γ , qui augmentent la réponse à médiation cellulaire ; les Th2 sécrètent l'IL4, l'IL5, l'IL10 et l'IL13, qui contrôlent la production d'Ac. Des études récentes semblent montrer que la réponse Th1 est associée à des lésions parodontales stables, alors que celle des Th2 mène à la production d'Ac non protecteurs et à la progression de la parodontopathie^[21]. Il semble que la progression de la maladie parodontale soit liée à la balance des diverses cytokines produites par Th1/Th2 (un haut niveau d'IL1 β et de TNF α induit une maladie active ; un haut niveau d'IL10 diminue les cytokines inflammatoires).

Récepteurs permettant l'immunité cellulaire^[6]

Les cellules possèdent à leur surface des molécules qui sont des récepteurs qui captent des signaux envoyés par d'autres cellules. Parmi ces cellules réceptrices, certaines sont dévolues à l'adhérence intercellulaire :

– la superfamille des Ig, les ICAM (*intercellular adherence molecule*) ;
– les intégrines, qui sont des récepteurs jouant un rôle essentiel dans l'inflammation, la cicatrisation, les réponses immunitaires et la migration cellulaire ;

– les sélectines, qui sont des acteurs de l'adhérence des cellules à l'endothélium vasculaire et qui contrôlent les phénomènes inflammatoires ;

– les RFc, qui se fixent spécifiquement aux régions Fc de diverses Ig ; le RFc γ est exprimé sur les monocytes, les PMN et sur les macrophages.

D'autres molécules membranaires sont dévolues à la signalisation et/ou à l'adhérence. Les lymphocytes peuvent exprimer les molécules membranaires suivantes :

– CD4 est un site de liaison pour les molécules de classe II du CMH ; c'est aussi le site de fixation de la glycoprotéine gp120 du virus de l'immunodéficience humaine ;

– CD8 se lie avec des molécules de classe I du CMH ; CD8 est une molécule d'adhérence et de signalisation.

■ Réaction immunitaire avec production d'anticorps^[32, 33]

Les Ac sont des molécules protéiques produites par les lymphocytes B transformés en plasmocytes, en réponse à une stimulation antigénique. Ces anticorps, appelés Ig, possèdent, malgré leur hétérogénéité, des caractéristiques structurales en commun : les chaînes légères comportent une partie constante et une partie variable ; les chaînes lourdes définissent chacune une classe d'Ig, soit IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

Ces Ig peuvent être clivées par diverses enzymes dont la papaïne qui permet de séparer l'Ig en un fragment Fc et deux fragments Fab, qui présentent des fonctions spécifiques :

– le fragment Fc a la capacité de fixer le complément, de se fixer sur les monocytes, les macrophages, les lymphocytes ;
– le fragment Fab porte l'activité Ac de la molécule d'Ig.

Propriétés des différentes classes d'immunoglobulines

– Les IgG sont les principales Ig sériques ; elles activent le complément, se fixent sur les cellules macrophagiques, les mastocytes (il existe des IgG $_1$, G $_2$, G $_3$ et G $_4$).

– Les IgM sont surtout des Ac agglutinants et cytolytiques. Les IgM sous forme monomérique sont les principales Ig présentes à la surface des lymphocytes B.

– Les IgD ont un rôle dans l'induction par l'Ag de la différenciation du lymphocyte B.

– Les IgA (il existe des IgA $_1$ et A $_2$) peuvent activer le complément par la voie alterne et non la voie classique. Les IgA sont présentes dans le sérum, la salive. L'action protectrice des IgA sécrétoires contre la pénétration d'agent infectieux dans les muqueuses est maintenant bien démontrée. Les glandes salivaires contiennent aussi des IgG et des IgM. Les IgG sont des constituants mineurs de la salive et semblent provenir du FGC. De nombreuses études ont confirmé l'augmentation significative d'Ig locales dans la parodontite résultant d'une production locale plus intensive^[17].

Rôle des immunoglobulines

La liaison de l'Ac à l'Ag peut déclencher :

– l'activation du système du complément ;
– l'activation de différentes cellules ayant dans leur membrane des RFc.

L'activation du complément par la voie classique est limitée à certaines classes d'Ig (principalement les IgM, les IgG1 et les IgG2). La liaison des Ig aux RFc peut induire les signaux d'activation cellulaire suivants : cytotoxicité des lymphocytes T ; phagocytose par les macrophages et les PMN ; dégranulation des mastocytes ou des plaquettes.

Tableau I. – Voies de contrôle des métalloprotéinases.

Facteurs de croissance et cytokines

Le facteur de croissance tissulaire (TGFβ) et le facteur de croissance des dérivés plaquettaires (PDGF) stimulent la croissance cellulaire et la synthèse de la matrice. L'interleukine 1 augmente la synthèse des métalloprotéinases (MMP).

Inhibiteurs sériques et tissulaires

L'α-2 macroglobuline est un inhibiteur sérique. La MMP1 se lie à l'α-2 macroglobuline avec une plus grande affinité que son substrat collagénique. L'α-1 antitrypsine est aussi un inhibiteur sérique.

Inhibiteurs des MMP 1 et 2 : TIMP 1 et 2

Les TIMP 1 et 2 (*tissue inhibitor of metalloproteinases*) inactivent les formes actives des MMP et empêchent l'activation des formes latentes de MMP.

Produits de l'inflammation

Les prostaglandines 2, le *tumor necrosis factor α* et l'interféron γ stoppent la synthèse du collagène.

Spécificité bactérienne

Les protéases bactériennes peuvent aussi être inhibées par les inhibiteurs des MMP de l'hôte. Mais, certaines bactéries comme *Porphyromonas gingivalis* sont capables de détruire les antiprotéases fabriquées par l'hôte.

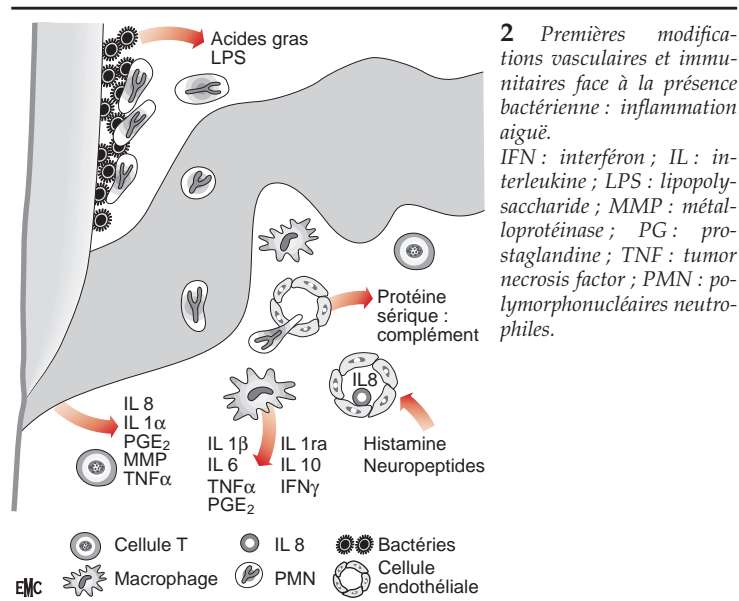
PROTÉINASES ET INHIBITEURS

La destruction des tissus parodontaux est le résultat de la dégradation tissulaire effectuée par de nombreuses enzymes. Les protéinases, tant de l'hôte que des bactéries, jouent un rôle majeur dans les mécanismes de destruction. Le remodelage perpétuel des tissus est hautement régulé par des interactions entre cellules et implique la production d'enzymes, d'activateurs et d'inhibiteurs, de molécules régulatrices telles que des cytokines et des facteurs de croissance. Le déséquilibre entre destruction et construction apparaît dans des pathologies comme les parodontopathies, qui sont le reflet de l'échec de régulation normale du mécanisme de renouvellement tissulaire [43]. La famille des métalloprotéinases (MMP) est synthétisée par des cellules (fibroblastes, macrophages, kératinocytes, cellules endothéliales). Après activation enzymatique, les MMP peuvent digérer de manière synergique toutes les macromolécules de la matrice. Ce sont entre autres des collagénases produites par des fibroblastes (MMP1), par des PMN (MMP8) et par des chondrocytes (MMP13), mais aussi des gélatinases (MMP2 et MMP9). Des études cliniques (gingivites expérimentales ou analyses avant et après traitement parodontal) ont mis en évidence une activité positive de ces enzymes et une réduction du taux de protéinases avec le traitement. L'activité des MMP est contrôlée par trois voies in vivo (tableau I) [5, 27].

Mécanismes immunopathologiques de la maladie parodontale

La gencive saine peut être caractérisée par une absence d'infiltrat inflammatoire ; néanmoins, cet état gingival n'est présent que chez des sujets avec une hygiène exceptionnelle. La santé gingivale est généralement la conséquence d'un équilibre entre la flore microbienne et les défenses immunitaires de l'hôte [17]. Il existe toujours une légère inflammation associée à un flux de fluide dans le sulcus et à la présence de cellules inflammatoires dans les tissus. À ce stade, les tissus répondent localement par la présence de leucocytes et de macrophages dans l'épithélium de jonction et par la migration de lymphocytes dans la zone tissulaire sous-jacente [42]. Même dans les premières phases de l'inflammation gingivale, non détectables cliniquement, on observe une lyse du collagène avec une augmentation des structures vasculaires dans l'infiltrat inflammatoire. Certains processus immunitaires sont déclenchés par les bactéries et leurs produits expulsés dans le sulcus, induisant le recrutement de leucocytes des tissus vers le sillon gingivodentaire. Les réponses systémiques de l'hôte sont très faibles dans un parodonte en bonne santé.

En présence d'un même environnement bactérien, certains patients développent une parodontopathie, et d'autres pas. Cette notion de



vulnérabilité de l'hôte est importante et introduit la notion de sujets à risque plus susceptibles de développer la maladie.

ÉTAPE DE RÉPONSE VASCULAIRE ET ÉPITHÉLIALE FACE À L'AGRESSION BACTÉRIENNE

– Un épithélium sain est exposé à divers produits bactériens [29].

Les bactéries accumulées sur la surface dentaire et la gencive marginale sécrètent de nombreux métabolites (acides toxiques pour les tissus, peptides, LPS) qui diffusent à travers l'épithélium de jonction. Les cellules épithéliales activées par ces produits synthétisent divers médiateurs (IL8, IL1α, PGE₂, MMP, TNFα) qui induisent une inflammation des vaisseaux sous-jacents. Ces vaisseaux sont stimulés directement par ces composants bactériens (LPS) ou indirectement par des médiateurs inflammatoires sécrétés par diverses cellules (macrophages, fibroblastes et kératinocytes résidents).

– Tissu épithélial : fonction protectrice et émetteur de signaux.

Des études récentes ont montré que l'épithélium a non seulement un rôle de barrière mécanique, mais joue aussi un rôle crucial dans le recrutement de phagocytes et de sous-populations spécifiques de lymphocytes. Les kératinocytes sont sensibles à toutes les variations du milieu externe auxquelles ils répondent par l'émission de signaux. Tous les germes pathogènes parodontaux stimulent les kératinocytes qui synthétisent des médiateurs inflammatoires vers les vaisseaux sous-jacents. Dans l'épithélium de jonction, le maintien de la fonction de barrière semble dépendre d'interactions complexes entre les micro-organismes et les kératinocytes et des leucocytes intraépithéliaux spécifiques [20]. La densité de ces cellules spécifiques augmente dans l'épithélium de jonction en même temps que l'infiltrat inflammatoire des tissus conjonctifs infiltrés sous-jacents.

– L'agression bactérienne induit des modifications de l'épithélium et facilite tant la perméabilité vasculaire que l'afflux des PMN.

À ce stade, on observe de l'acide ribonucléique messager (ARNm) pour l'IL8 (*chemoattractant* des PMN), des MMP et des médiateurs dérivés des cellules épithéliales de la gencive qui stimulent la production de collagénases par les fibroblastes du ligament alvéolodentaire. En plus des médiateurs inflammatoires produits par les cellules épithéliales activées, des composants neuraux semblent être un facteur clé de la réponse précoce aux stimuli bactériens [45].

ÉTAPE INFLAMMATOIRE AIGÜE : RÉPONSE TISSULAIRE AUX SIGNAUX PRÉCOCES (fig 2)

Le *turnover* de l'épithélium de jonction est anormalement élevé. Les cellules de l'épithélium de jonction ont très peu de desmosomes.

Indépendamment de toute inflammation, on peut observer une grande quantité de leucocytes (30 000/minute) traversant l'épithélium de jonction. Avec une inflammation modérée, les espaces sont plus larges et laissent un passage au fluide dans lequel les PMN peuvent migrer.

– *La lésion vasculaire augmente la réponse locale.*

La sécrétion de stimuli pro-inflammatoires dans l'épithélium de jonction active les veinules sous-épithéliales et induit une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les cellules endothéliales enflammées se dilatent et induisent un ralentissement du flux sanguin, les jonctions s'ouvrent et le fluide riche en protéines quitte les vaisseaux et s'accumule dans la matrice extracellulaire. Le plasma, plus volumineux dans les tissus, produit une activation locale du complément et de la plasmine, et synthétise des enzymes qui renforcent et amplifient la réponse inflammatoire et l'activation des cellules endothéliales : cela contribue à la formation d'un infiltrat inflammatoire.

– *Les leucocytes migrent sélectivement des vaisseaux vers l'infiltrat inflammatoire localisé dans les tissus gingivaux.*

Les leucocytes, surtout des neutrophiles, migrent vers le site lésé et représentent la plus importante défense locale. Les PMN quittent le vaisseau enflammé de la microvascularisation et migrent selon un gradient de concentration à travers des tissus vers l'épithélium de jonction pour former une barrière entre la plaque microbienne et les tissus gingivaux. Ces cellules sont capables de phagocyter, de tuer les bactéries et d'empêcher ainsi leur migration apicale et latérale. L'entrée des leucocytes dans les tissus parodontaux nécessite un roulement du leucocyte dans la lumière endothéliale et une interaction spécifique entre les molécules d'adhésion des cellules endothéliales et celles du leucocyte. Une déficience de ces molécules d'adhésion facilite l'infection parodontale^[37]. La production des ICAM1 et *endothelial cell adhesion molecule* (ECAM) 1 dans la gencive normale semble résulter d'une stimulation continue par un faible taux de substances bactériennes et assure ainsi le maintien normal des défenses de l'hôte face à l'agression microbienne.

– *Destinée des leucocytes extravasés.*

Les principaux leucocytes qui s'insinuent dans les tissus sont des PMN qui vont rejoindre les bactéries présentes dans le sulcus, tandis que les cellules mononucléées sont les constituants majoritaires de l'infiltrat tissulaire. L'infiltration et la migration des leucocytes dans le sillon gingival se réalisent selon un processus sélectif très précis.

– *Migration des neutrophiles dans le sillon gingival.*

Les PMN gagnent la portion la plus coronaire de l'épithélium de jonction et migrent sélectivement à travers l'épithélium pluristratifié pour accéder à la flore bactérienne. De nouveaux concepts immunobiologiques ont décrit au moins deux mécanismes possibles de la régulation de la migration des neutrophiles autour du sulcus ou de la poche parodontale :

– l'expression de molécules membranaires telles que l'ICAM1 par les cellules épithéliales^[50] ;

– la sécrétion de cytokines ayant des propriétés de chimiotactisme spécifique des leucocytes, les chémokines, et plus particulièrement l'IL8.

Les chémokines semblent recruter et activer des leucocytes spécifiques vers les sites enflammés. Une association entre le nombre de leucocytes recrutés et la concentration d'IL8 au cours d'une infection existe pour Agace et al^[1]. Les kératinocytes de l'épithélium de jonction expriment de hauts niveaux d'ICAM1 et d'IL8^[48, 49]. Les effets biologiques de l'IL8 sur les PMN semblent être dose-dépendants : des concentrations faibles stimulent la migration cellulaire, tandis qu'une forte dose active les mécanismes antibactériens du neutrophile.

– *Infiltrat inflammatoire dans les tissus.*

Les phénotypes cellulaires présents dans l'infiltrat inflammatoire sont plus denses que dans l'épithélium de jonction. Il semble que

des chémokines spécifiques telles que la *monocyte chemoattractant protein-1* soient en partie responsables de cette démarcation spatiale de l'infiltration des leucocytes. Un des mécanismes potentiels de régulation de l'homéostasie de l'inflammation gingivale est la mort cellulaire programmée (apoptose). De nombreux travaux ont montré que la mort cellulaire programmée dans le processus inflammatoire a un effet limitant sur la durée de vie des cellules inflammatoires qui subissent une différenciation terminale^[23]. En accord avec ces observations, Cortellini et al^[12] ont décrit la présence d'une cassure de l'acide désoxyribonucléique (ADN), associée avec l'apoptose dans l'infiltrat inflammatoire gingival, accompagnée de l'expression d'un gène tumoral suppresseur inducteur de l'apoptose^[47].

RÉPONSE IMMUNITAIRE LOCALE ET SYSTÉMIQUE PAR L'ACTIVATION DES CELLULES MONONUCLÉÉES

– *Les produits bactériens et les cytokines dérivées de l'épithélium activent aussi les cellules mononucléées tissulaires qui sont responsables de la réponse immunitaire locale.*

Peu après le déclenchement de l'inflammation, l'exsudat venant des vaisseaux est prédominé par des cellules mononucléées. En présence de cytokines diverses et d'Ag, ces cellules lymphoïdes commencent à se répliquer et à grossir pour former les clones de cellules T CD4 et CD8⁺, et les cellules B se différencient en plasmocytes capables de produire des Ac. L'étude de prélèvements de gencive de patients présentant une parodontite de l'adulte montre que les cellules CD4⁺ sont en plus grande quantité que les cellules CD8⁺^[35]. En présence de bactéries, les macrophages sont activés et renforcent la réponse inflammatoire et l'initiation de la réponse immunitaire. Dès lors, les macrophages deviennent des effecteurs qui sécrètent des cytokines adaptées aux germes pathogènes et expriment des récepteurs de surface qui influencent la réponse immunitaire Ag-spécifique. Des macrophages exposés aux LPS produisent diverses cytokines (IFN γ , TNF, *transforming growth factor* [TGF] β , IL1, IL6, IL10), des MMP et PGE₂. Les produits du macrophage modifient l'environnement local en quelques jours :

– les macrophages de la gencive sécrètent des chémokines qui recrutent d'autres monocytes et lymphocytes dans la région lésée ;

– les facteurs produits par les macrophages favorisent la dégradation du collagène ; les MMP, avec leurs inhibiteurs, jouent un rôle majeur dans la progression de la dégradation de la matrice extracellulaire ; Alvares et al^[3] démontrent que l'IL1 β augmente la production de collagénases d'origine fibroblastique et desmodontale, diminue la synthèse de collagène et renforce le nombre de produits issus des fibroblastes, majorant ainsi la synthèse de collagénases et la résorption osseuse^[39] ; la PGE₂ diminue de même la synthèse de collagène par les fibroblastes ;

– les lymphocytes T CD4⁺ Ag-spécifique, stimulés par les macrophages activés, produisent des cytokines qui aident les lymphocytes B à se différencier et à synthétiser des Ac ; les IgG, dans le fluide sulculaire des sites avec gingivite, augmentent avec l'inflammation gingivale.

– *Les molécules qui transmettent la réponse inflammatoire occupent une place prédominante dans la gencive.*

Les médiateurs inflammatoires qui initient, conduisent et régulent la pathogenèse de la parodontite sont des participants actifs de l'inflammation elle-même. Ils sont produits par les cellules gingivales résidentes, les leucocytes infiltrés, la cascade du complément, le système de kinine dans le plasma sanguin. Les monocytes des individus susceptibles ou ayant une maladie parodontale sévère produisent une quantité élevée de médiateurs et ceux-ci sont présents en forte concentration dans la gencive enflammée et le fluide crévulaire de sites malades^[38]. Ces concentrations diminuent avec la réussite du traitement.

L'IL1 est le médiateur de la parodontite. L'IL1 β provient souvent de macrophages et lymphocytes activés, tandis que l'IL1 α est sécrétée par des kératinocytes de l'épithélium de poche ou de jonction. La production est stoppée par des métabolites (les acides butyrique et

propionique) et les IL1Ra. De nombreuses études associent l'IL1 à la parodontite [34] et des antagonistes solubles à l'IL1 inhibent la perte d'attache tissulaire dans une parodontite expérimentale [16].

L'IL2, l'IL3, l'IL4 et l'IL5 sont toutes impliquées dans l'expansion clonale de lymphocytes et la différenciation des cellules B en plasmocytes producteurs d'Ac.

L'IL4 régule la production d'IgG1 et supprime les macrophages activés (en induisant leur apoptose).

L'IL6 est sécrétée par les macrophages, les fibroblastes, les lymphocytes et les cellules endothéliales activés par l'IL1, les LPS (les œstrogènes et la progestérone suppriment cette synthèse). Il semble que c'est par le biais de l'IL6 que ces hormones exercent leurs effets sur la gencive. L'IL6 provoque la fusion de monocytes résorbant le tissu osseux.

L'IL8 est produite par les macrophages activés par les LPS, les cellules endothéliales et les cellules de l'épithélium de jonction. Des concentrations élevées d'IL8 activent la dégranulation des PMN dans le site lésé [29].

Le TGFβ, produit par les cellules T activées, induit la synthèse d'IgA et d'IgG2, et semble initier la formation de tissu osseux [9].

L'IFN γ, produit par les cellules T cytotoxiques CD8+, recrute et active les macrophages, rend les cellules infectées plus attractives et facilite leur destruction par les macrophages.

La principale source de PG et de leucotriènes dans les tissus enflammés est le macrophage activé mais aussi, dans une moindre mesure, les fibroblastes. Les PG (surtout PGE₂) font partie de la première étape pathologique de la destruction de l'os alvéolaire dans la parodontite [36]. Les leucotriènes (surtout les B4) sont chimioattractifs pour les neutrophiles. Les cellules endothéliales activées par les cytokines ou les LPS sécrètent un autre lipide, le facteur activateur des plaquettes, qui induit la vasodilatation, l'aggrégation et la dégranulation des plaquettes. Ces cellules relarguent des prostacyclines, qui sont des vasodilatateurs et inhibiteurs de l'aggrégation plaquettaire, et du thromboxane, qui provoque la vasoconstriction et l'aggrégation plaquettaire.

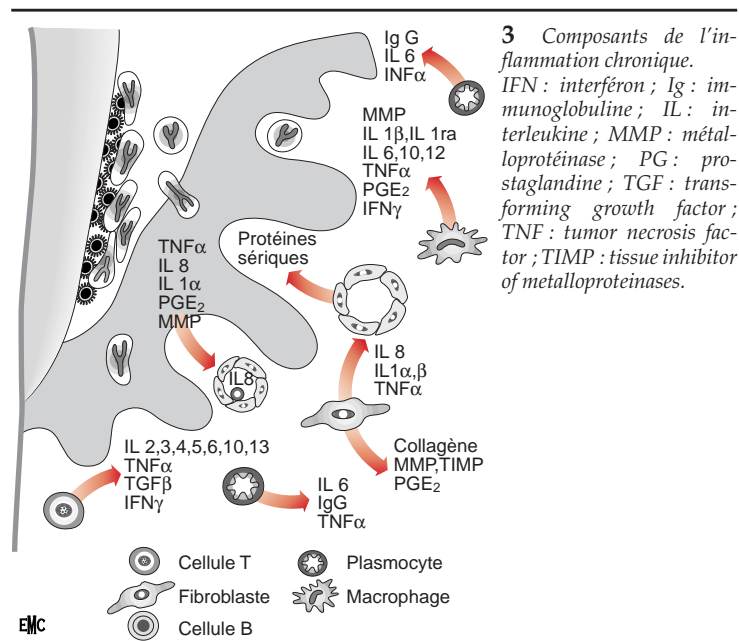
Les MMP digèrent tous les composés de la matrice extracellulaire et sont présentes dans les lésions parodontales. Korostoff et al [30] montrent que la MMP2 est impliquée dans la destruction tissulaire et suggèrent que son activité est influencée par le pH local. Des auteurs évaluent le niveau de MMP3 et de *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP) 1 dans le FGC, et les considèrent comme facteurs de pronostic de la progression des parodontites [2].

– La réponse Ac locale est activée pour participer au contrôle des bactéries.

Au fur et à mesure que l'agression bactérienne s'intensifie, les tissus de l'hôte sont protégés par l'action des neutrophiles dans le sulcus et par des Ac spécifiques qui sont produits au niveau systémique et localement dans les tissus. Pour la plupart des patients atteints de parodontite précoce et de parodontite de l'adulte, on observe une réponse systémique de l'immunité humorale aux Ag des bactéries pathogènes face à la progression de la plaque bactérienne sous-gingivale et des composés du mur bactérien, dans les ganglions lymphatiques [26]. Le nombre d'Ac peut être élevé mais leur activité biologique est souvent inefficace : faible avidité (la liaison d'un antisérum vis-à-vis d'un Ag est dépendante de l'affinité des divers Ac présents dans ce sérum) ; faible capacité à opsoniser, à renforcer la phagocytose et la destruction.

La réponse Ac locale est dirigée par le profil des cytokines dans les tissus et par les CPA telles que les macrophages qui influencent aussi la formation des réponses à cellules T ou B dans les tissus.

Les études de la réponse Ac sur des sujets sans parodontite montrent que ces individus ont un nombre d'Ac bas, mais ces Ac ont une capacité d'opsonisation et une avidité élevée, preuve que des sujets sains présentant une gingivite sont capables de se protéger et de mettre en place les défenses immunitaires adéquates. De même, on a découvert que les Ac présents dans une gingivite reconnaissent moins de récepteurs spécifiques de *Porphyromonas gingivalis* que les Ac des patients avec parodontite.



La réponse immunitaire évolue vers une augmentation des lymphocytes dans les tissus ; les cellules plasmatiques et les macrophages modifient le métabolisme des fibroblastes locaux pour favoriser tant la réduction de la synthèse du collagène que l'activation de la réponse immunitaire systémique et locale, avec la production d'Ac dirigés contre des récepteurs bactériens hautement immunogènes.

Phase de régulation et résorption : déterminants des composés protecteurs dans le sulcus et de la balance du collagène dans les tissus (fig 3)

RÉPONSES IMMUNITAIRES LOCALES CELLULAIRES ET HUMORALE

Les réponses immunitaires locales cellulaires et humorale (cf supra) sont suffisamment compétentes pour permettre le contrôle des bactéries chez la plupart des individus.

Deux conditions semblent nécessaires pour que la réponse habituelle de l'hôte devienne plus destructrice localement.

La première implique une charge bactérienne spécifique qui inhibe directement les composants clés des mécanismes de défense. Comme Darveau et al [15] l'expliquent, certaines bactéries spécifiques sous-gingivales qui s'accumulent dans ces écosystèmes sont capables d'interférer avec la fonction des neutrophiles par divers moyens, entre autres par les toxines détruisant les leucocytes, par la production d'acide gras (butyrique, propionique) et de peptides qui sont toxiques pour les neutrophiles, mais aussi par l'inhibition de la surrégulation de la sélectine E sur les cellules endothéliales [14]. Sigusch et al [44] montrent une activité chimiotactique augmentée des PMN de patients avec une parodontite de l'adulte, tandis que les PMN de patients avec une parodontite agressive ont une réponse significativement diminuée au chimiotactisme. Il existe beaucoup de raisons de croire que l'agression bactérienne permet aussi la déviation de la réponse des cellules T et B qui créent des Ac moins efficaces. Certaines bactéries pathogènes produisent des protéases qui clivent les régions Fc des IgG ou dégradent le composé C3 du complément, ce qui interfère avec la phagocytose et la destruction. De plus, l'avidité des Ac à *P. gingivalis* est plus élevée chez les sujets avec un parodonte sain et chez les patients présentant une parodontite chronique de l'adulte, que dans les cas de parodontite à

progression rapide. Cette avidité est améliorée après traitement. Il semble logique de penser que les facteurs précédemment cités altèrent la balance protectrice dans le sillon gingivodentaire.

Le deuxième aspect qui renforce les réponses destructrices face à l'agression bactérienne comprend toutes les réponses altérées de l'hôte, telles qu'elles existent chez les fumeurs, les diabétiques, dans les maladies systémiques et les modifications génétiques. Toutes les modifications de la fonction des neutrophiles sont responsables d'infections rapides : déficiences d'adhésion (LAD), destruction par la chute de l'avidité, modification du nombre de PMN sont autant de facteurs prédisposant à la formation de lésions tissulaires. Dans les parodontites agressives, le dysfonctionnement des PMN est bien connu.

L'agression bactérienne continue permet la destruction du parodonte. Un grand nombre de lymphocytes T et de cellules plasmiques sont présents dans les tissus. Bien que de nombreux neutrophiles soient en cours de migration dans le sulcus, beaucoup d'entre eux sont activés dans les tissus. Les macrophages synthétisent des produits tels que les MMP, la PGE₂, le TNF α et l'IL1 β reconnus pour renforcer tant la destruction du tissu osseux que celle du tissu conjonctif. En plus, au stade de l'inflammation chronique, les fibroblastes semblent être responsables d'une perte importante de collagène.

MODIFICATIONS DES FIBROBLASTES FAVORISANT LA DESTRUCTION DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE ^[43]

Les études histophotométriques d'une gencive saine et enflammée ont clairement montré que la gingivite s'étend en volume dans les tissus au détriment des fibroblastes qui diminuent en nombre par ce fait. De plus, il semble que le métabolisme du tissu conjonctif soit substantiellement altéré dans les tissus dominés par une inflammation chronique. La balance du collagène dépend de l'activité des MMP et de la synthèse du collagène, ces deux mécanismes étant régulés par des cytokines diverses, des facteurs de croissance et des PG ^[17]. L'étude immunitaire sur des biopsies de sujets présentant une parodontite de l'adulte montre des variations importantes dans le nombre et la distribution des cellules colorées positivement pour l'ARNm des MMP. Les MMP sont produites par les macrophages, les fibroblastes et les cellules épithéliales. L'étendue de l'expression des MMP n'est pas corrélée dans toutes les biopsies avec l'étendue de l'inflammation. Les sujets présentant un diabète insulino-dépendant ont des MMP qui dérivent pour la plupart des neutrophiles, alors que les patients avec une parodontite agressive ont une grande partie des MMP qui proviennent des fibroblastes. La production de collagène par les fibroblastes gingivaux est visible sur des prélèvements de parodontite de l'adulte et semble se localiser dans un premier temps à l'interface entre l'épithélium et le tissu conjonctif. Les MMP de type 8 (sécrétées par les PMN) et les MMP de type 1 (provenant des fibroblastes) sont augmentées et sont surtout détectées dans les tissus atteints de parodontite comparés aux sites sains. De plus, des fibroblastes isolés dans des sites de parodontite, induite par des ligatures chez le singe, produisent moins de protéine totale et de collagène que des cellules isolées de sites non enflammés ^[25]. Van der Zee et al ^[51] montrent que la matrice extracellulaire du tissu conjonctif avoisinant le tissu osseux accumule des procollagénases après exposition à l'IL1 α seule ou à l'association IL1 α et *epidermal growth factor* (EGF). Par la suite, les réserves de procollagénases semblent être relarguées en une forme active par l'addition de plasmine. Les protéases de bactéries parodontopathogènes sont aussi capables d'activer des procollagénases latentes.

L'EXPRESSION DE CYTOKINES SÉLECTIONNÉES MODULE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ^[19]

Des études ont montré la présence de cellules mononucléées isolées, provenant de tissus gingivaux enflammés, produisant surtout de l'IFN γ , de l'IL6 et de l'IL10, mais aucune présence d'IL2, d'IL4 et d'IL5 n'était détectée. Des auteurs ont montré l'existence d'un

polymorphisme de l'IL10 chez des patients japonais avec une parodontite de l'adulte et une parodontite agressive ^[53], alors que d'autres auteurs rapportent une diminution des cellules produisant l'IL4 dans les lésions parodontales et la présence de message spécifique de l'IL5 dans les cellules mononucléées gingivales. Il est clair que, chez un même patient, on retrouve dans les tissus gingivaux enflammés une partie des cytokines du sang circulant. Si la diminution de l'expression de cytokines locales IL4 et IL5 est confirmée, on peut s'attendre à une réponse où prédominent les Th1 dans les tissus gingivaux enflammés et les lésions parodontales, ce qui provoque une baisse de l'efficacité des Ac. Les sujets avec une parodontite ont des Ac (IgG2) avec une avidité réduite et une perte des propriétés de fixation au complément et d'opsonisation. Ces types d'Ac semblent dominés et réduisent l'efficacité de la réponse humorale à éliminer les pathogènes.

FACTEURS INDUISANT L'INITIATION ET LA PROGRESSION DE LA PARODONTITE

Avec une agression bactérienne chronique, les tissus parodontaux sont continuellement exposés à des composés bactériens spécifiques qui altèrent la fonction de nombreuses cellules locales. Les tissus sont infiltrés de lymphocytes T et de macrophages qui sécrètent certaines cytokines spécifiques et des PG qui favorisent la perte de collagène et de tissu osseux, et une production d'Ac moins efficace. La migration des PMN est réduite et il semble qu'il y ait plus de PMN activés dans les tissus. L'impact global de toutes ces modifications précédemment citées dessine un tableau dans lequel l'hôte perd le contrôle de l'élimination bactérienne et où domine la destruction tissulaire. Des facteurs comme le tabac ou la génétique influencent l'expression de cytokines qui sont capables de modifier des points importants de la protection PMN/Ac et/ou de la fonction des fibroblastes, altérant ainsi la balance entre protection et destruction.

Ce schéma d'immunopathologie est légèrement différent pour l'ensemble des parodontites agressives et pour la parodontite agressive localisée. Le tableau II résume l'essentiel de ces variations.

Axes de recherche

CONNAISSANCE DE L'IMMUNOPATHOLOGIE DES PARODONTITES

Elle offre aujourd'hui des outils diagnostiques et thérapeutiques de pointe. Toutes les anomalies génétiques, les facteurs de risque seront étudiés et permettront une meilleure prédictibilité de la maladie parodontale.

La connaissance actuelle de l'immunopathologie des parodontites permet d'approcher la susceptibilité des patients à développer cette maladie et l'état immunitaire du patient présentant déjà cette maladie.

Différentes études ont établi un lien entre la susceptibilité à développer une parodontite précoce et le gène régulant la production d'IgG₂ (principal Ac produit en réponse aux pathogènes parodontaux). Si cette hypothèse est juste, la mesure de la capacité du patient à produire des IgG₂ serait un indicateur de la susceptibilité à la maladie parodontale ^[41].

De même, la découverte d'un polymorphisme du gène codant pour le récepteur de hFc γ -RIIIa sur les cellules phagocytaires (récepteur du fragment Fc des Ig) pourrait élucider les bases génétiques de la susceptibilité de toutes les formes de parodontite ^[28].

TRAITEMENTS NOVATEURS

L'idée d'un vaccin potentiel contre les parodontites fait son chemin. La complexité des bactéries pathogènes pourrait être un problème dans la détermination de l'antigène du vaccin. Parmi toutes les espèces impliquées dans cette pathologie, deux espèces jouent un rôle prédominant : *P. gingivalis* et *Bacteroides forsythus* ^[22]. De plus,

Tableau II. – Anomalies des cellules phagocytaires dans les maladies parodontales.

Ensemble des parodontites agressives
<p>Fonctionnement anormal des cellules phagocytaires.</p> <p>On associe surtout les dysfonctions du polymorphonucléaire neutrophile (PMN) avec les maladies parodontales précoces. Cette déficience est quantitative ou qualitative. Neutropénie (génétique, toxique, chimiothérapie) : favorise de nombreuses infections dans tout l'organisme.</p> <p>De nombreuses pathologies sont la preuve qu'une altération de la réponse phagocytaire peut induire des infections sévères.</p> <p>LAD (<i>leucocytes adhesion deficiency</i>) : les récepteurs qui permettent le recrutement des PMN ont subi une mutation.</p> <p>La maladie granulomateuse chronique présente des PMN qui migrent normalement mais qui sont incapables de détruire l'organisme phagocyté.</p>
Parodontite agressive localisée (PAL)
<p>Cette pathologie, associée à <i>A. actinomycetemcomitans</i>, est caractérisée par une perte d'attache et de tissu osseux au niveau des premières molaires et incisives et par un défaut de chimiotactisme touchant les monocytes et les PMN.</p> <p>75 % des patients développant une PAL ont une baisse du chimiotactisme des PMN visible tant au niveau des PMN locaux qu'au niveau des PMN de la circulation générale. Il semble que les récepteurs capables de détecter les chémokines du chimiotactisme soient altérés ou en nombre insuffisant.</p> <p>25 % de patients ne présentant pas d'anomalies de fonction des PMN présentent certainement d'autres altérations dues à un pléiomorphisme génétique.</p> <p>Il apparaît que les patients avec une PAL ont des niveaux sériques élevés d'immunoglobuline (IgG₂) (cela dépend de la race et de l'état parodontal). Les IgG₂ de patient de race noire avec une PAL sont sécrétées en grande quantité par les cellules B stimulées par les monocytes.</p>
Parodontite chronique
<p>Absence de synthèse d'interleukine (IL)4 par les lymphocytes T. L'IL4 inhibe la sécrétion par les monocytes de cytokines et de prostaglandines (PGE₂). L'IL4 diminue l'expression de CD14, qui est un récepteur de prédilection pour les lipopolysaccharides et cause l'apoptose des monocytes. L'IL4 est un potentiel régulateur « négatif » des monocytes, et une déplétion locale d'IL4 semble être un hypothétique mécanisme menant à la destruction des tissus dans la maladie parodontale active. De même, la transition du débridage d'une lésion à un état de cicatrisation semble compromise en absence de cellules T productrices d'IL4.</p> <p>Les bactéries opsonisées par l'IgG₂ sont phagocytées par les PMN après reconnaissance par les récepteurs spécifiques à l'IgG₂. Il semble qu'il existe un polymorphisme de ces récepteurs (= FcγR) qui facilite ou non la phagocytose des PMN des bactéries opsonisées par IgG₂. De nombreux auteurs pensent qu'il serait nécessaire de prendre en considération l'allotype Fcγ RII A comme facteur de risque d'apparition de la maladie parodontale.</p>

si on considère le site antigénique des bactéries pathogènes, les chercheurs démontrent que ce site est presque constant pour tous les germes à Gram négatif [52]. L'étude de la réponse immunitaire humorale des patients présentant une parodontite à progression rapide a mis en évidence une séronégativité vis-à-vis des Ag de *P. gingivalis* et une avidité de leur sérum inférieure à celle d'un sujet sain.

Il semble évident que la majorité des patients n'ont pas de réponse immunitaire humorale ni de production d'Ac qui soient biologiquement efficaces. Après un détartrage et un surfaçage, on observe une augmentation significative du titrage Ac sérique et de l'avidité contre certains Ag de pathogènes parodontaux (*P. gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*). Le traitement parodontal semble provoquer l'immunité humorale des patients séronégatifs et induire une séroconversion et la production d'Ac efficaces [40]. Ces observations suggèrent la possibilité de mettre en place un vaccin contre la parodontite.

FUTURES DIRECTIONS

Les recherches actuelles prennent en compte les peptides bactériens et viraux, ainsi que les vecteurs plasmides. Les plasmides contiennent des gènes d'ADN qui codent la production d'Ag spécifiques par une injection intramusculaire. Des Ac sont produits en réponse à cette injection. Actuellement, ce genre de vaccin est étudié pour diverses pathologies (hépatite C, virus herpès simplex...), mais pas en parodontologie.

Les auteurs ont constaté des productions anormales des cytokines qui induisent un dérèglement du système immunitaire. L'IL1β joue un rôle important dans la pathogenèse des parodontites. Un individu non fumeur présentant un polymorphisme du gène codant la production d'IL1β produit quatre fois plus d'IL1β en réponse aux LPS et augmente la probabilité de développer une parodontite sévère. Dans les différentes situations cliniques, les cytokines, les combinaisons de cytokines, les Ac anticytokines, les récepteurs solubles pour les cytokines et les agonistes peuvent potentiellement être utilisés dans les traitements. Mais deux problèmes majeurs restent non résolus :

- l'élimination des effets secondaires néfastes résultant du blocage ou de l'augmentation des cytokines normalement impliquées dans l'homéostasie ;
- la détermination du niveau de cytokines ou de blocage à utiliser [18, 21].

La connaissance des phénomènes immunitaires apporte une meilleure compréhension des parodontites. Tout n'est pas élucidé mais, durant ces 10 dernières années, des étapes essentielles du processus de destruction tissulaire ont été mises en évidence. Cependant, toutes les thérapies qui appliquent les découvertes récentes sont loin d'être au point et applicables dans nos cabinets dentaires.

Références

- [1] Agace W, Hedges S, Ceska M, Svanborg C. Interleukine-8 and neutrophil response to mucosal gram negative infections. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 780-785
- [2] Alpagot T, Bell C, Lundergan W, Chambers DW, Rudin R. Longitudinal evaluation of GCF MMP-3 and TIMP-1 levels as prognostic factors for progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001 ; 28 : 353-359
- [3] Alvares O, Klebe R, Grant G, Cochran DL. Growth-factor effects on the expression of collagenase and TIMP-1 in periodontal ligament cells. *J Periodontol* 1995 ; 66 : 552-558
- [4] Banchereau J, Bastide M, Cavaillon JM, Dayer JM. Cytokines et facteurs de croissance. In : Reuillard J éd. Immunologie. Bruxelles : De Boeck, 1998 : 97-110
- [5] Bartold PM, Narayanan AS. The biochemistry and physiology of the periodontium. In : Wilson TG, Kornman KS eds. The fundamentals of periodontics. Carol Stream Illinois : Quintessence, 1996 : 61-107
- [6] Bernard A, Clot J, Faure G. Molécules membranaires d'adhérence intercellulaire et de signalisation. In : Reuillard J éd. Immunologie. Bruxelles : De Boeck, 1998 : 74-85
- [7] Bickel M, Axtelius B, Solioz C, Attström R. Cytokine gene expression in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001 ; 28 : 840-847
- [8] Cate TA. Oral histology: development, structure and function. St Louis : CV Mosby, 1994
- [9] Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Skeletal tissue and transforming growth factor beta. *FASEB* 1988 ; 2 : 3066-3073
- [10] Charron D, Genetet B, Perreault C. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). In : J Reuillard éd : Immunologie. Bruxelles : De Boeck, 1998 : 37-46
- [11] Colomb M, Hauptmann G, Kazatchkine M. Le complément. In : Reuillard J éd. Immunologie. Bruxelles : De Boeck, 1998 : 87-95
- [12] Cortellini D, Tonetti MS, Lang NP. "In situ" detection of DNA breaks in healthy human gingiva. [abstract 1820]. *J Dent Res* 1996 ; 75 : 245
- [13] Costerton JW, Lewandowski Z, Debeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. *J Bact* 1994 ; 176 : 2137-2142
- [14] Darveau RP, Cunningham MD, Bailey T, Seachord C, Ratcliffe K, Bainbridge B et al. Ability of bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion. *Infect Immun* 1995 ; 63 : 1311-1317
- [15] Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000 1997 ; 14 : 12-32
- [16] Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S et al. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001 ; 28 : 233-240
- [17] Ebersole JL. Immune responses in periodontal diseases. In : Wilson TG, Kornman KS eds. The fundamentals of periodontics. Carol Stream Illinois : Quintessence, 1996 : 109-158
- [18] Elliot M, Maini R. Anti-cytokines therapy in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995 ; 9 : 633-652
- [19] Fujihashi K, Yamamoto M, Hirio T, Bamberg TV, McGhee JR, Kiyono H. Selected Th1 and Th2 cytokine mRNA expression by CD4+ T-cells isolated from inflamed human gingival tissues. *Clin Exp Immunol* 1996 ; 103 : 422-428
- [20] Gautreaux M, Deitch E, Berg R. T-lymphocytes in host defense against bacterial translocation from gastrointestinal tract. *Infect Immun* 1994 ; 62 : 2874-2884
- [21] Gemmel E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandines in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997 ; 14 : 112-143
- [22] Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995 ; 66 : 23-29
- [23] Haslett C, Savill J, Whyte M, Stern M, Dransfield I, Meagher L. Granulocyte apoptosis in control of inflammation. *Phil Trans R Soc Lond B* 1994 ; 345 : 327-333
- [24] Hemmerle J, Franck RM. Bacterial invasion of periodontal tissues after experimental immunosuppressions in rats. *J Biol Buccale* 1991 ; 19 : 271-282
- [25] Hussain MZ, Ghani QP, Zhang JC, Enriquez B, Hayashi C, Wirthlin MR. Alterations of fibroblast metabolism in early ligature-induced periodontitis in the cynomolgus monkey. *J Periodontol* 1994 ; 65 : 771-775
- [26] Ishikawa I, Nakashima K, Koseki T, Nagasawa T, Watanabe H, Arakawa S et al. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its rôle in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 1997 ; 14 : 79-111
- [27] Kinane DF, Lindhe J. Pathogenesis of periodontitis. In : Karring T, Lang NP eds. Clinical periodontology and implant dentistry. Copenhagen : Munksgaard, 2000 : 189-225
- [28] Kobayashi T, Sugita N, van der Pol WL, Nunokawa Y, Westerdal NA, Yamamoto K et al. The Fcγ receptor genotype as a risk factor for generalised early-onset periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol* 2000 ; 71 : 1425-1432
- [29] Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000 1997 ; 14 : 33-53
- [30] Korostoff JM, Wang JF, Sarment DP, Stewart CB, Feldman RS, Billings PC. Analysis of in situ protease activity in chronic adult periodontitis patients: expression of activated MMP-2 and a 40 kDa serine protease. *J Periodontol* 2000 ; 71 : 353-360
- [31] Lally ET, McArthur WP, Baehni PC. Biosynthesis of complement components in chronically inflamed gingival. *J Periodontol Res* 1982 ; 17 : 257-262
- [32] Lefranc MP, Fougereau M. Structure et génétique moléculaire des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T. In : Reuillard J éd. Immunologie. Bruxelles : De Boeck, 1998 : 47-61
- [33] Letonturier P. Abrégé d'immunologie. Paris : Masson 1998
- [34] McDevitt MJ, Wang HY, Knobelmann C, Newman MG, Di Giovine FS, Timms J et al. Interleukine-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000 ; 71 : 156-163
- [35] Meikle MC, Hembry RM, Holley J, Horton C, McFarlane CG, Reynolds JJ. Immunolocalization of matrix metalloproteinases and TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases) in human gingival tissues from periodontitis patients. *J Periodontol Res* 1994 ; 29 : 118-126
- [36] Miyauchi M, Ljuhin N, Nikai H, Takata T, Ito H, Ogawa I. Effect of exogenously applied prostaglandin E2 on alveolar bone loss-histometric analysis. *J Periodontol* 1992 ; 63 : 405-411
- [37] Niederman R, Westernoff T, Lee C, Mark LL, Kawashima N, Ullman-Culler M et al. Infection-mediated early-onset periodontal disease in P/E-selectin-deficient mice. *J Clin Periodontol* 2001 ; 28 : 569-575
- [38] Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993 ; 64 : 432-444
- [39] Okamoto Y, Kobayashi M, Nishihara T, Hasegawa K. Interleukine-1 alpha produced in human gingival fibroblasts induces several activities related to the progression of periodontitis by direct contact. *J Periodontol Res* 1996 ; 31 : 355-364
- [40] Page RC, Genco RJ. Mucosal immunity and periodontitis. In : Mucosal vaccines. San Diego : Academic Press, 1996 : 437-449
- [41] Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman K. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 1997 ; 14 : 216-248
- [42] Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976 ; 34 : 235-249
- [43] Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol* 2000 1997 ; 14 : 144-157
- [44] Sigusch B, Eick S, Pfister W, Klingner G, Glockmann E. Altered chemotactic behavior of crevicular PMNs in different forms of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001 ; 28 : 162-167
- [45] Tanaka T, Kido MA, Ibuki T, Yamaza T, Kondo T, Nagata E. Immunocytochemical study of nerve fibers containing substances P in the junctional epithelium of rats. *J Periodontol Res* 1996 ; 31 : 187-194
- [46] Thomas GW, Kornman KS. Fundamentals of periodontics. New York : Quintessence Books, 1996
- [47] Tonetti MS, Cortellini D, Lang NP. In situ detection of apoptosis at sites of chronic bacterially induced inflammation in human gingiva. *Infect Immun* 1998 ; 66 : 5190-5195
- [48] Tonetti MS, Imboden MA, Gerber L, Lang NP, Laissue J, Mueller C. Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections. *Infect Immun* 1994 ; 62 : 4005-4014
- [49] Tonetti MS, Imboden MA, Lang NP. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. *J Periodontol* 1998 ; 69 : 1139-1147
- [50] Tosi M, Stark J, Smith C, Hamedani A, Gruenert D, Infeld M. Induction of ICAM1 expression on human airway epithelial cells by inflammatory cytokines: effects on neutrophil adhesion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992 ; 7 : 214-221
- [51] Vander Zee E, Everts V, Beertseen W. Cytokine-induced endogenous procollagen stored in the extracellular matrix of soft connective tissue results in a burst of collagen breakdown following its activation. *Periodontol Res* 1996 ; 31 : 483-488
- [52] Vassel D, Sim T, Bainbridge B, Houston L, Darveau R, Page RC. Shared antigens of *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus*. *Oral Microbiol Immunol* 1996 ; 11 : 226-235
- [53] Yamazaki K, Tabet K, Nakajima T, Ohsawa Y, Ueki K, Itoh H et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001 ; 28 : 828-832