REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
وزارة التعليم العا لي و البحث العلمى

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة -الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

Thème

Intérêt des Polyphénols du Thé Vert dans les Pathologies Buccales en Médecine Vétérinaire

Présenté par :
Aklil Narimane
Soutenu le 27/09/2012

Devant le jury composé de :

Présidente	**M^{me} ZENIA Safia**	**Maître Assistante Classe A (ENSV)**
Promotrice	**M^{me} CHORFI Nassima**	**Maître de Conférence Classe A (ENSV)**
Examinatrice	**M^{me} AMIRECHE Fouzia**	**Maître de Conférence Classe B (ENSV)**
Examinatrice	**M^{me} SAHRAOUI Linda**	**Maître Assistante Classe A (ENSV)**

Année universitaire : 2011/2012

REMERCIEMENTS

Nous remercions **ALLAH EL KARIM** , le tout puissant de nous avoir guidé , illuminer notre vie , ouvrir les portes du savoir , et de nous avoir donné le courage et la volonté d'élaborer ce travail .

Nous tenons à remercier respectivement et profondément :

La présidente, Madame **ZENIA S.** d'avoir accepté de présider le jury.

Ma promotrice Mme **CHORFI N.** pour son aide précieuse, son orientation pendant toute la préparation de ce modeste mémoire ainsi que pour son soutient moral.

Madame **AMIRECHE F.** pour l'honneur qu'elle m'a fait entant qu'examinatrice.

Madame **SAHRAOUI L.** pour l'honneur qu'elle m'a fais entant qu'examinatrice.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mon très chère père et très chère mère qui sont pour moi le symbole du courage ,

de l' amour et du sacrifice .

Ma chère sœur : MERIAME

Introduction

Résumé

Camellia Simensis communément appelé Thé vert est largement utilisé en médecine traditionnelle en Asie et dans le Sud de l'Algérie.

L'objectif de cette étude est d'élucider l'effet inhibiteur des polyphénols du Thé vert sur l'agent éthologique principal de la parodontite qui est le Porphyromonas gingivalis.

Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires afin d'identifier les molécules biologiques actives pour donner avec précision sur les mécanismes moléculaires de ces effets.

Summary

Camellia Simensis commonly called Green Tea is widely used in traditional medicine in Asia and South of Algeria.

The objective of study was the possible inhibitory effects of Green Tea polyphenols on the production of virulence factor of the periodontal-disease causing anaerobic bacterium Porphyromonas gingivalis.

However, further studies are need to identify biologically active molecular to give the precise molecular mechanisms of these effects.

ملخص

يستعمل الشاي الأخضر Camellia Simensis على نطاق واسع في آسيا و في الجنوب الجزائري.

فلهذا يهدف هذا البحث إلى دراسة أثر تثبيط الشاي الأخضر في تثبيط البكتيريا اللاهوائية التي تحدث أمراض في أنسجة الفم.

و مع ذلك، دراسات جديدة ضرورية لتحديد الجزيئات البيولوجية الناشطة المسؤولة على هذه النتائج.

SOMMAIRE

Introduction

Chapitre I : Thé Vert

I.1. Phytothérapie 03

I.2. Thé vert 04

I.2.1. Histoire et tradition 04

I.2.2. Classification botanique..... 05

I.2.3. Description botanique..... 06

I.2.4. Cueillette..... 06

I.2.5. Effets usages médicinaux..... 07

I.2.6. Recherches en cours..... 07

I.2.7. Constituants..... 08

Chapitre II : Les Polyphénols

II.1. Origine des polyphénols 10

II.2. Classification des polyphénols 10

II.2.1. Acides phénoliques 10

II.2.2. Les flavonoïdes 12

II.3. Intérêts des polyphénols 14

II.3.1. Activité anti-oxydante des polyphénols 14

II.3.2. Activité anti-bactérienne des polyphénols 14

Chapitre III : Maladie parodontale

III.1. Gencive saine 16

III.2. Gingivite..... 16

III.3. Parodontite 17

III.4. Etiopathogénie de la maladie parodontale 19

III.4.1. formation du tartre..... 19

III.4.1.1. Pellicule exogènes acquise…… 19

III.4.1.2. Plaque bactérienne……. 19

III.4.1.3. Tartre…… 21

III.4.2. Mécanisme conduisant à la destruction tissulaire …… 21

III.4.2.1. Accumulation de plaque provoque une inflammation…… 22

III.4.2.2. Ulcération de l'épithélium …… 22

III.4.2.3. Réponse immuno-destructrice …… 22

III.5. Facteurs favorisants …… 23

III.5.1. Flux salivaire …… 24

III.5.1.1. Salive …… 24

III.5.1.2. Fluide gingivale …… 24

III.5.2. Alimentation …… 25

III.5.3. Mastication …… 25

III.5.4. Maladie parodontale et maladie systémique …… 25

Chapitre IV : Porphyromonas gingivalis du milieu buccale

IV.1. Description du Porphyromonas gingivalis …… 26

IV.2. Facteurs de virulence de Porphyromonas gingivalis …… 27

IV.2.1. Adhésion et invasion tissulaire …… 27

IV.2.2. Destruction tissulaire …… 28

IV.2.3. Inactivation des défenses immunitaires de l'hotte …… 29

Chapitre V : Intérêt des Polyphénols dans le traitement et la prévention des maladies buccales

V.1. L'effet bactéricide des polyphénols, mode d'action …… 30

V.2. Interférence des polyphénols avec les diverses activités de Porphyromonas gingivalis.. 32

Conclusion …… 33

Références bibliographiques …… 35

INTRODUCTION

La cavité buccale abrite un des écosystèmes microbiens les plus complexes. Il est estime que plus de 700 espèces bactériennes différentes colonisent les divers sites de la cavité buccale (**Aas et *al.*, 2005**). Le biofilm dentaire qui se développe sur les tissus durs et mous de la cavité buccale est composé de bactéries, de cellules épithéliales, de protéines, d'enzymes et de débris alimentaires qui sont intègres dans une matrice extracellulaire de polysaccharide (**Marsh, 2005**). Le biofilm dentaire est à l'origine des deux principales infections bactériennes de la cavité buccale, soit la carie dentaire et la maladie parodontale.

Au cours de la dernière décennie, les polyphénols du thé ont fait l'objet d'une attention grandissante de la part des chercheurs en santé humaine et animale. Les polyphénols du thé particulièrement les catéchines, ont démontré des propriétés prometteuses à l'égard de la carie dentaire et de la maladie parodontale. Ces polyphénols constituent de potentiels agents anticaries puisqu'ils inhibent la production d'acides organiques par les bactéries cariogènes de même que leur capacité à former un biofilm.

De plus, les polyphénols du thé peuvent réduire la réponse inflammatoire ainsi que la production et l'activité des enzymes protéolytiques qui contribuent à la destruction de la matrice extracellulaire lors de la maladie parodontale. Les polyphénols interfèrent également avec les diverses activités (y compris la formation du biofilm et les propriétés d'adhérence) de *Porphyromonas gingivalis*, l'agent étiologique principal de la parodontite chronique (**DZINK et al., 1985 ; SLOTS et LISTGARTEN, 1988**).

La carie dentaire est une maladie infectieuse locale, apparemment bénigne, qui affecte particulièrement les dents des jeunes enfants, mais aussi des adultes. Les principales bactéries cariogènes sont le *Streptococcus mutans* et le *Streptococcus salivarius* produisant des acides organiques par fermentation des sucres de l'alimentation. Ces acides réduisent le pH des biofilms de l'émail, condition favorable à la dissolution de l'émail ainsi que du tissu osseux de la dent (**Marsh, 2004 ; Grenier et *al*., 2010**).

Les maladies parodontales, affectent les tissus entourant et supportant les dents. Deux principaux facteurs sont impliqués dans la pathogénèse de la maladie parodontale:

- l'accumulation sous-gingivale des germes parodontopathogènes anaérobiques à gram négatif, tel que le *Porphyromonas gingivalis* (**Socransky et *al.*, 1998 ; Grenier, 2010**).

- et la réponse immuno-destructrice de l'hôte face à l'agression constante par ces pathogènes (**Paquette et Williams, 2000 ; Grenier, 2010**).

INTRODUCTION

La gingivite est une maladie dont le processus d'inflammation est limite à la gencive libre alors que la parodontite est une maladie progressive qui affecte le parodonte.

Les connaissances sur la maladie parodontale ont considérablament évolué ces dernières années. Actuellement, la parodontite peut être considérée comme le résultat lésionnel du combat entre certaines bactéries de la flore parodontale et les réponses inflammatoire et immunologique de l'hôte. De plus, si tous les individus, au contact de la plaque dentaire, développent une gingivite, tous n'évoluent pas au même rythme et avec la même intensité vers la parodontite. Aussi le traitement et la prévention de la maladie parodontale doivent donc prendre en compte la susceptibilité des races ou des individus et le mode de développement particulier de cette maladie (**HENNET, 2001**).

Les animaux domestiques, et notamment le chien et le chat font aujourd'hui partie intégrante de la famille. En consultation, les propriétaires evoquent souvent des situations d'halithose et d'annorexie chez leur animal de compagnie, ce qui est révelateur de problèmes bucco dentaires ; parodontite. Aujoud'hui, les régimes alimentaires, l'hygienne buccodentaire, l'allongement de la durée de vie sont autant de facteurs expliquant la progression des maladies parodontales.

L'inflammation chronique des infections parodontales contribuerait à la pathogenèse de maladies systémiques. En effet, des association entre les parodontites et les maladies cardiovasculaires, respiratoires et le diabete ont été établies (**ANAGNOSTOU et *al.*, 2011**), bienque les liens physiopathologiques et de causalité ne soit pas clairement établis. Ainsi, le traitement et la prévention des parodontopathies peuvent avoir un impact sur la prévention et l'évolution de ces maladies systémiques (**ANAGNOSTOU et *al.*, 2011).**

Les complications locales de ces maladies peuvent être nombreuses : les abcès parodontaux, les fistules et les pertes de dents **(GRIMBERG et *al.*, 1994).** Les complications systématiques sont liées à une dissémination qui peut atteindre tous les organes : des lisions du glomérule, du myocarde et du parenchyme hépatique, ont été relié aux parodontites **(DEBOWES et *al*, 1996).**

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur les maladies buccales, sur les polyphénols, leur rôle potentiel dans la prévention et le traitement des pathologies bucco-dentaires et de relater l'impact de ces pathologies sur la santé de l'homme et de l'animal.

Chapitre I
The vert

I.1. Phytothérapie :

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes des maladies humaines parce qu'elles contiennent des composants de valeurs thérapeutiques.

Toutefois, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques décroît. Les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus. La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels et bien acceptés par l'organisme, est souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en Occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques, comme l'asthme ou l'arthrite. De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme. On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques **(LAROUSSE, 2001**).

Le Thé, boisson la plus populaire au monde, est consommé sous trois formes de base; thé vert, thé noir, thé Oolong. Ces trois catégories de thé se distinguent par leurs procédés de fabrication (Figure 1), par leurs goûts et par leurs compositions chimiques **(MONOGRAPH, 2000 ; *in* NKHILI, 2009).**

Ces dernières années il ya eu un intérêt croissant portant sur la compréhension des effets des flavonoïdes polyphénoliques du thé sur les maladies cardiovasculaires. En effet, divers effets cardioprotecteurs et propriétés hypocholestérolémiantes des polyphénols de thé ont été décrits (**Zlata, 1992**).

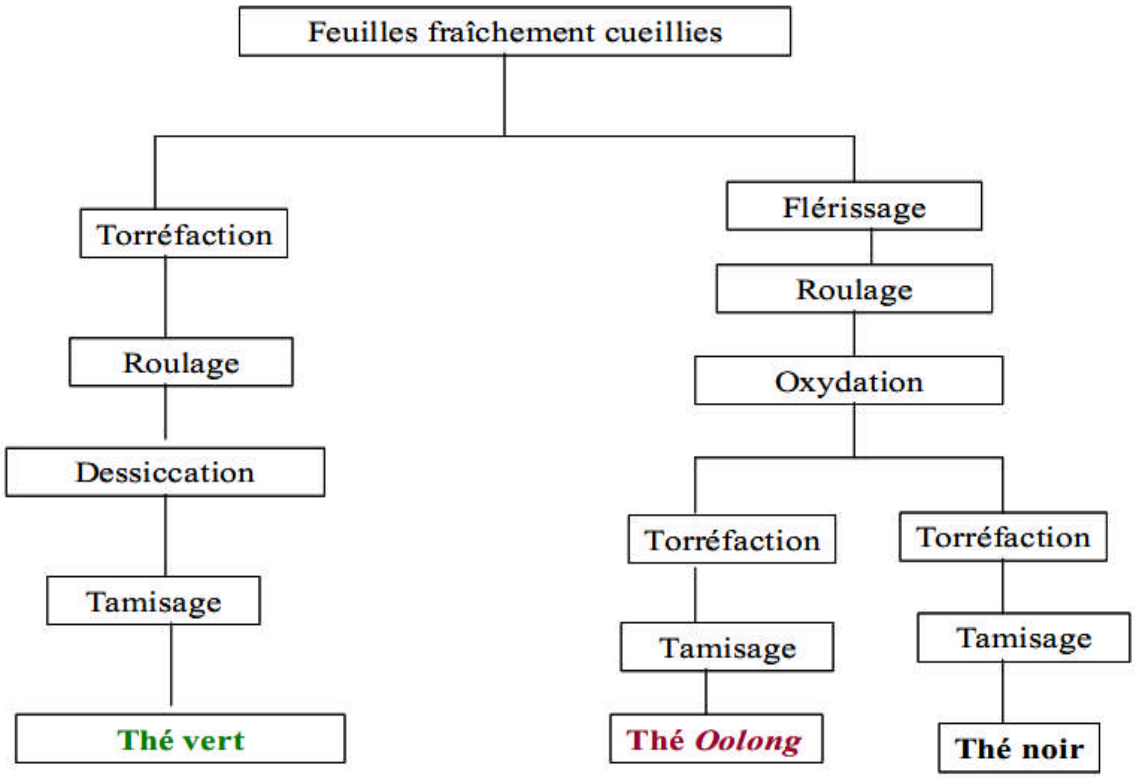


Figure n° 1 : *Les principales étapes du traitement des feuilles de théiers après récolte* **(MONOGRAPH, 2000 ; *in* NKHILI, 2009)**

I.2. Thé vert (Camellia *sinensis; Thea sinensis):*

Le théier est un arbre à feuilles persistantes, pouvant atteindre de 10 m à 15 m, jusqu'à 20 m pour certaines variétés. Sa hauteur est limitée par la taille en culture. Il existe des théiers sauvages faisant plus de 30 m. Le théier le plus vieux du monde (1800 ans) se situe à Yunnan en Chine. Les feuilles alternes, persistantes, ont une forme allongée, elliptiques longues de 4 à 15 cm, sur 2 à 7 cm de large. Elles sont brillantes, vert foncé, relativement coriacés, avec une texture assez épaisse. Le pétiole est court, de 4 à 10 mm. La base est canée, l'apex est aigu à acuminé et les marges sont sciées. Les fleurs du théier sont blanches à jaune clair, et mesurent entre 2,5 et 4 cm de diamètre. Solitaires ou en petits groupes de 3 à 4, elles comptent cinq sépales persistants, cinq pétales, parfois plus jusqu'à 7 ou 8, de couleur jaune clair ou blanc crème, et de très nombreuses étamines jaunes souvent soudées entre elles. L'ovaire est triloculaire. Les fruits sont des capsules à déhiscence de 1,5 - 3 cm de diamètre environ. Les graines peuvent être pressées pour donner une huile. Les différentes sortes de thé sont obtenues à partir de cette seule espèce. En traitant différemment les feuilles de thé, on obtient du thé vert, blanc, noir etc. **(WACHIRA et *al*, 2001 ; *in* KABOUCHE, 2010).**

I.2.1. Histoire et traditions :

Le thé a donné naissance à de nombreux rituels en Chine et au Japon. Mais c'est surtout le thé vert qui est consommé. Les historiens pensent que la culture du thé a débuté dans les régions du Sichuan et du Yunnan Lors de la fabrication, nommément thé vert non fermenté, totalement fermentée thé noir, et partiellement fermentés thé Oolong **(WACHIRA et *al,* 2001; *in* KABOUCHE, 2010).**

I.2.2. Classification botanique :

Règne	***:***	***Plantae***
Sous règne	***:***	***Tracheobiota***
Super embranchement	***:***	***Sparmatophyta***
Embranchement	***:***	***Magnoliophyta***
Classe	***:***	***Magnoliopsida***
Sous classe	***:***	***Dilleniidae***
Ordre	***:***	***Theales***
Familie	***:***	***Theaceae***
Genre	***:***	***Camellia***
Espèce	***:***	***Camellia sinensis***

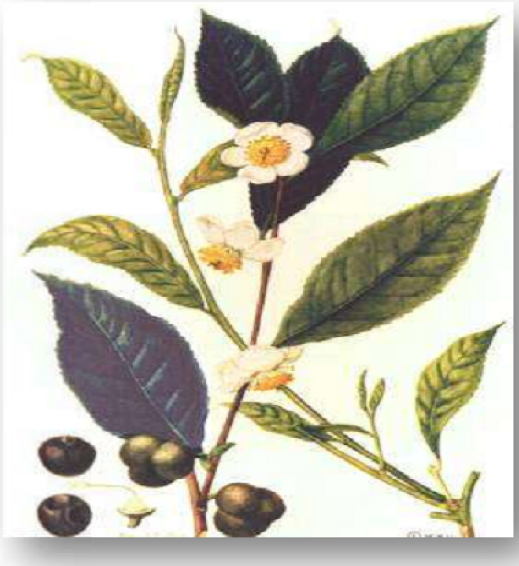


Figure n° 2 **:** *Camellia sinensis* ***(*EPPE, 2005*)***

I.1.3. Description botanique

Camellia sinensis est une plante ligneuse à feuillage persistant, originaire du sud de la Chine. Les variétés les plus connues sont *sinensis* et *assamica* (de sud de la Chine à l'Inde) (**TANAKA et *al,* 2004 ; *in* KABOUCHE, 2010)**.

La variété *sinensis* est un arbuste caractérisé par de petites feuilles arrondies et par la résistance au froid. Inversement, la variété *assamica* caractérisée par de grandes feuilles pointues plus dentelé que ceux des *sinensis* et une faible tolérance au froid. Bien que les différences de leurs caractères morphologiques sont remarquables, les deux variétés peuvent librement se croiser, et de leur progéniture sont tout aussi fertiles **(WACHIRA et *al,* 2001 ; *in* KABOUCHE, 2010).**

I.2.4. Cueillette :

S'effectue encore à la main, le plus souvent par des femmes, sauf au Japon et en Géorgie où elle est mécanisée. Elle se pratique plusieurs fois par an, jusqu'à quatre fois ou plus suivant les régions. Les cueillettes se font par round de 4 à 14 jours, le temps que le théier se renouvelle. Les feuilles les plus jeunes sont vert clair. Ce sont les plus riches en substance (caféine, tanin, etc.) et celles qui fournissent la boisson la plus goûteuse et la plus raffinée **(FUJIHARA et *al*, 2007 *in* KABOUCHE, 2010*).***

À l'extrémité des branches se trouve un bourgeon recouvert d'un duvet blanchâtre, le **pekoe**, qui signifie en chinois duvet blanc. Ce bourgeon est particulièrement recherché. Plus on redescend sur la branche, plus les feuilles sont larges et moins la boisson sera savoureuse. On effectue donc plusieurs sortes de cueillette suivant la qualité recherchée de la boisson. Dans la cueillette dite « impériale », on cueille uniquement le pekoe plus une feuille, dans la cueillette « fine », le pekoe plus deux feuilles et dans la cueillette « normale », le pekoe et trois feuilles ou plus **(FUJIHARA et *al*, 2007 ; *in* KABOUCHE, 2010)**.

Le thé vert est un thé dont les feuilles, après la cueillette, seront le plus souvent flétries et chauffées à haute température, afin de neutraliser les enzymes responsables de l'oxydation. Elles seront ensuite roulées et séchées plusieurs fois afin d'obtenir une forme particulière. On peut distinguer deux méthodes principales pour obtenir du thé vert. La méthode chinoise, d'une part, par laquelle les feuilles sont chauffées dans de grandes bassines de cuivre placées sur le feu, la méthode japonaise, d'autre part, par laquelle les feuilles seront chauffées à la

vapeur, très brièvement, en moins d'une minute, avant d'être roulées et séchées **(FUJIHARA et *al*, 2007 *in* KABOUCHE, 2010).**

Figure n°3 : *La cueillette de camellia sinensis* **(LAROUSSSE, 2001)**

I.2.5. Effets et usages médicinaux :

Ses effets astringents rendent le thé efficace dans les infections digestives, car il retend les muqueuses intestinales. Une infusion forte de thé se boit pour calmer l'irritation des paupières et des piqûres d'insectes, les œdèmes et les coups de soleil. En cas d'urgence, le thé rend service face aux brûlures légères. En médecine ayurvédique, on l'utilise pour ses vertus astringentes et comme tonique nerveux. La caféine du thé contribue à soulager les migraines, bien qu'elle soit moins efficace que celle du café. Les études confirment que le thé vert est une boisson plus saine que le thé noir **(LAROUSSE, 2001)**.

I.2.6. Recherches en cours :

L'action fortement antioxydante du thé vert est à l'origine des polyphénols qui donnent à la feuille son action potentielle dans la prévention du cancer. On ne pense que la grande consommation de thé vert en Chine et au Japon est en partie responsable du faible nombre de

cancers dans ces pays. Les études indiquent que le thé vert favorise la perte de poids, peut traiter l'hépatite et prévenir la formation des caries **(LAROUSSE, 2001)**

I.2.7. Constituants :

Les feuilles de thé vert contiennent différents composés que l'on retrouve dans l'infusion de thé :

- caféine (1-5%),
- théophylline,
- théobromine,
- Les polyphénols dont les tanins,
- Les flavonoïdes,
- des glucides (5 à 7% de poids sec) tels que la cellulose, glucose, fructose, saccharose,
- des acides aminés (théanine et sérine),
- des minéraux et oligo-éléments, tels que Ca, Mg, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn, Mo, Se, Na, K,
- et quelques vitamines telles que la vitamine C.

Le thé vert contient une teneur élevée de polyphénols ; le thé noir, produit de la fermentation, en contient moins **(LAROUSSE, 2001).**

En raison de la grande importance de la composition du thé, de nombreuses études ont été effectuées afin de déterminer la composition des feuilles de thé vert et leurs infusions. Par exemple, **COSTA et *al*.,** ont observé des variations de la teneur minérale (Al, Ca, Mg et Mn) dans le thé vert de différentes origines.

Une comparaison de la composition du thé vert et noir a également été faite tel que le montre le tableau n°1 :

Compound	Green tea*	Black tea*	Infusion†
Proteins	15	15	trace
Aminoacids	4	4	3.5
Fibre	26	26	0
Others carbohydrates	7	7	4
Lipids	7	7	trace
Pigments	2	2	trace
Minerals	5	5	4.5
Phenolic compounds‡	30	5	4.5
Oxidised phenolic compounds§	0	25	4.5

* Data refereed to dry weight of tea leaves.
† Black tea; infusion time: 3 min.
‡ Especially flavonoids.
§ Especially thearubigins and theaflavins.

Tableau n°1 *: Composition moyenne (%) du thé vert et du thé noir* **(BELITZ et GROSCH, 1997)**

Chapitre II

Les Polyphénols

II.1. Origine des polyphénols :

Les polyphénols sont considérés comme des composés quasi-universels des végétaux. Structurellement, ils se répartissent en plusieurs classes allant de composés présentant un simple noyau phénolique à des composés polymériques complexes comme les tanins.

Les polyphénols constituent les principes actifs de nombreuses plantes médicinales. On les trouve, d'une manière générale, dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans divers organes: racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruit. In vitro, les polyphénols présentent des activités antioxydantes, antivirales, anti-inflammatoires et anticancéreuses. Ces activités sont attribuées en partie à la capacité de ces composés à piéger les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles mais aussi à leur affinité pour une grande variété de protéines dont certains enzymes et récepteurs **(NKHILI, 2009).**

II.2. Classification des polyphenols:

Une classification de ces substances a été proposée par HARBORNE en 1980 (Tableau n°2) On peut distinguer les différentes classes de polyphénols en se basant d'une part, sur le nombre d'atomes constitutifs et d'autre part, sur la structure de squelette de base. Deux principales classes sont largement répandues :

- Les acides phénoliques
- Les flavonoïdes.

II.2.1. Acides phénoliques : Ces composés sont universellement rencontrés chez les plantes. Deux sous-groupes peuvent être distingués (Figure n°5) :

- Les acides hydroxybenzoïques, dont les plus répandus sont l'acide salicylique et l'acide gallique,
- Les acides hydroxycinnamiques, dont les plus abondants sont l'acide caféique et l'acide férulique.

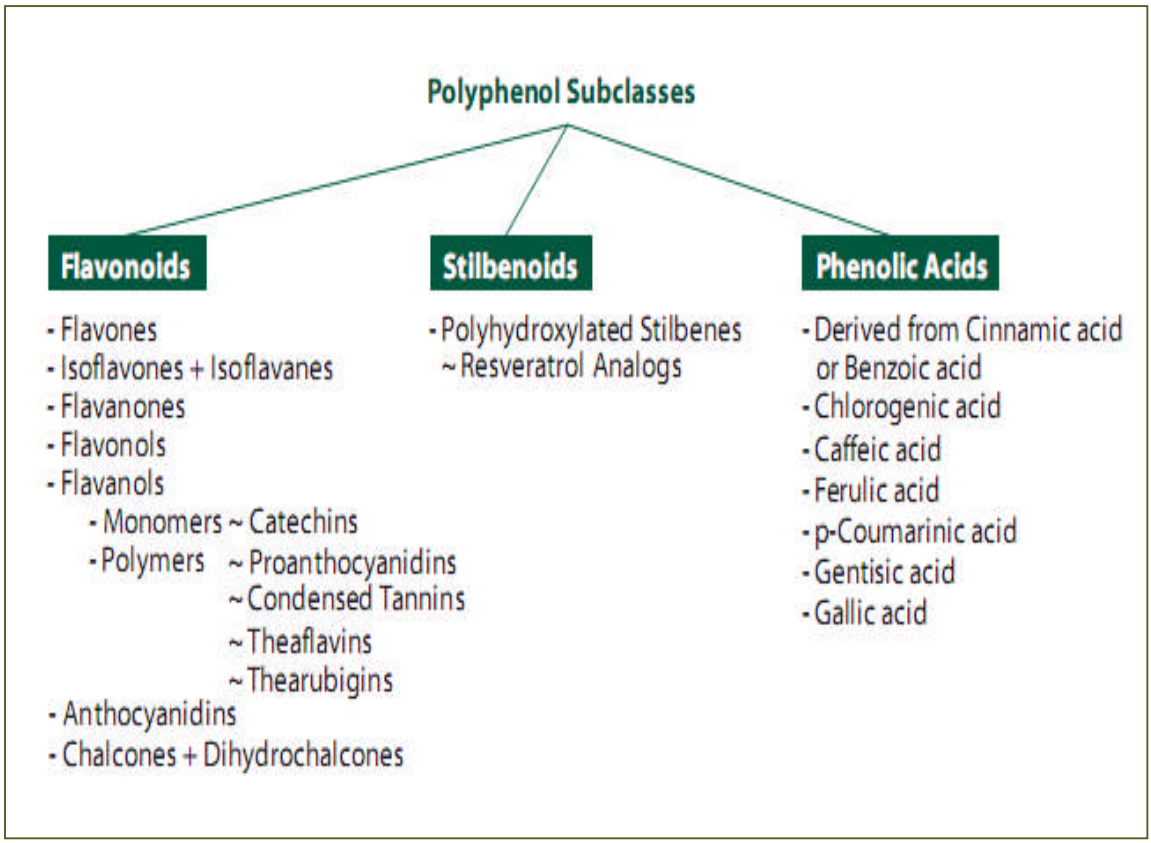


Figure n°4: Principales classes de composés phénoliques (TSAO, 2010)

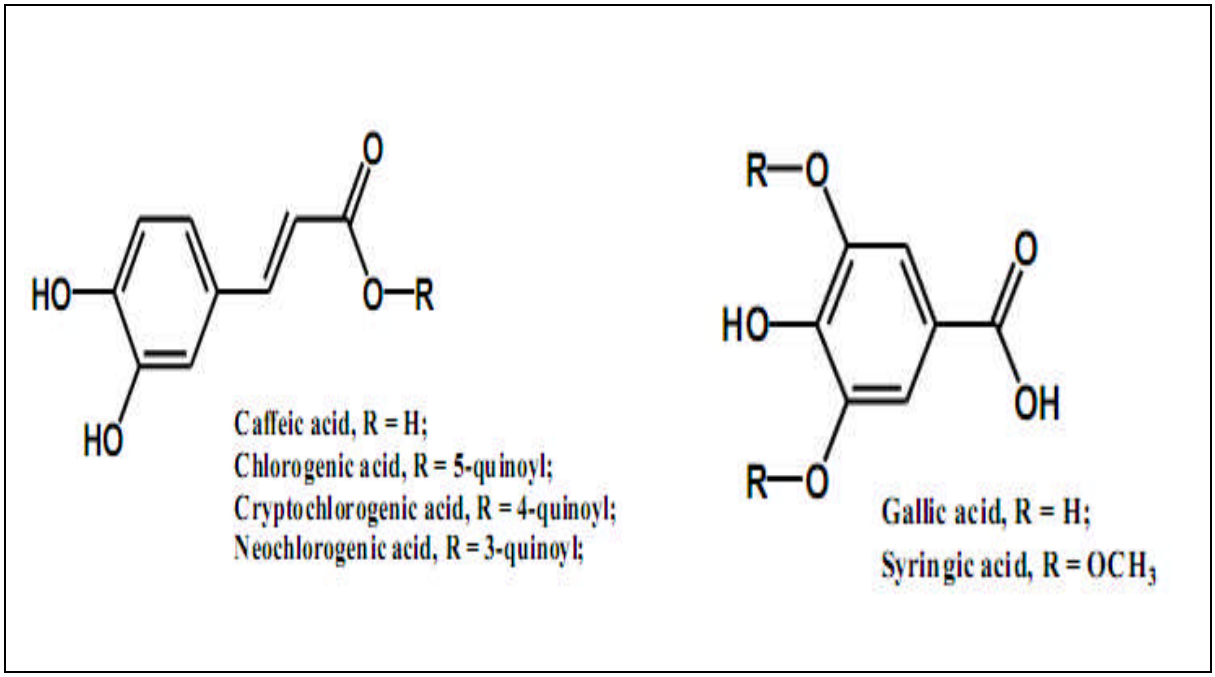


Figure n°5 : Exemples d'acide phénoliques (TSAO, 2010)

II.2.2. Les flavonoïdes :

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Certains sont des pigments quasi-universels des végétaux. On les trouve, d'une manière très générale, dans toutes les plantes, où ils peuvent être localisés dans divers organes : racine, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits. Ils ont une origine biosynthétique commune et par conséquent, possèdent tous un même squelette de base à quinze atomes de carbones « 2-phényl-1-benzopyrane », constitué de deux cycles aromatiques (A et C), liés ensemble par un hétérocycle oxygéné central (Figure n°6). Les composés de chaque sous-classe se distinguent par le nombre, la position et la nature des substituants (groupements hydroxyles libres, méthylés ou glycosylés) sur les deux cycles aromatiques A et C et le cycle central **(NKHILI, 2009).**

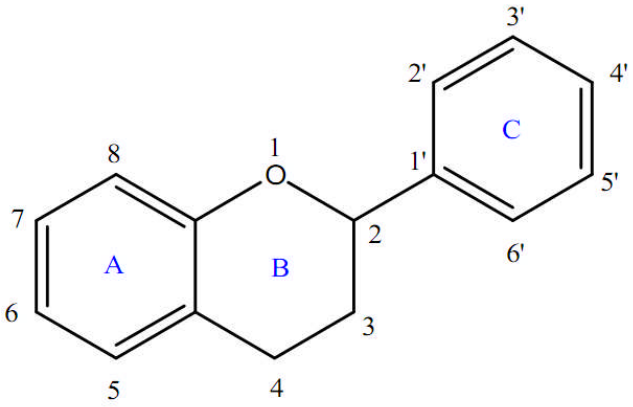
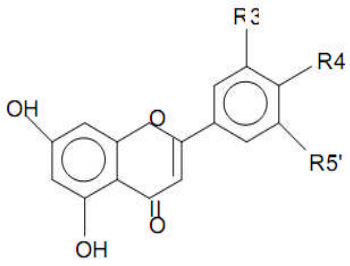
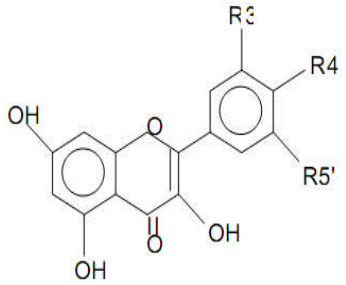
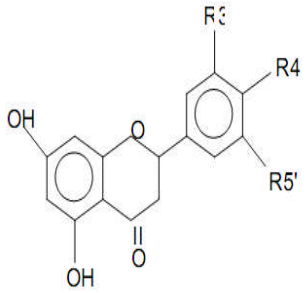
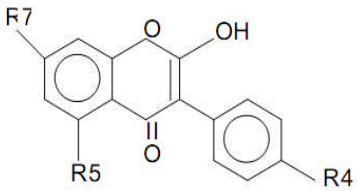
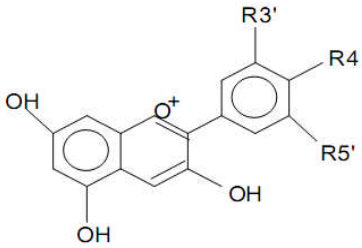
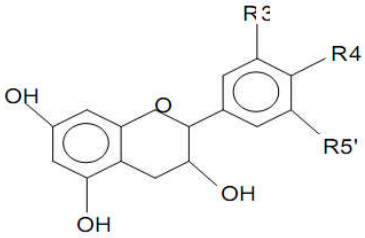


Figure n°6: Structure de base des flavonoïdes **(NKHILI, 2009).**

Tableau n°2 : Principales classes des flavonoïdes (NARAYANA et *al.* 2001)

Classes	***Structures chimiques***	***Aliments***	***R3'***	***R4'***	***R5'***	***Exemples***
Flavones		***Persil, céleri.***	***H*** ***OH***	***OH*** ***OH***	***H*** ***H***	***Apigénine*** ***Lutéoline***

Flavonols		***Oignon, poireau, brocolis, pommes chou frisé, vin rouge, thé.***	***H*** ***OH***	***OH*** ***OH***	***H*** ***H***	***Kaempférol*** ***Quercétine***
Flavanones		***Fruits*** ***genre*** ***Citrus.***	***H*** ***OH***	***OH*** ***OH***	***H*** ***H***	***Naringénine*** ***Eriodictyol***
Isoflavones		***Graines de soja***	***R5*** ***OH*** ***HO-***	***R7*** ***OH*** ***Glu***	***R4*** ***OH*** ***OH***	 ***Genisteine*** ***Daidezine***
Anthocyanidines		***Raisins, vin rouge, certaines variétés de céréales.***	***H***	***OH***	***H***	***Pelargonidine***
Flavanols		***Vin rouge, thé noire, thé vert, cacao, chocolat.***	***OH***	***OH***		***Catéchine***

II.3. Intérêt des polyphénols :

A travers de nombreuses études, on a pu démontrer le lien entre la consommation de fruits, de légumes et de certaines boissons comme le thé, et les effets bénéfiques sur la santé. En effet, fruits, légumes et thé ont été associés à la prévention de nombreuses maladies tel que les accidents cérébraux **(NESS, 1997)** de nombreux cancers, comme le cancer du colon, du pancréas, etc. **(STEINMETZ, 1996; JANSEN M. C., 2004; KUZUHARA et *al*., 2007; SHUKLA, 2007; KUMAR et *al*., 2007 ; SHANKAR et *al*., 2008).**

II.3.1. Activité antioxydante des polyphenols :

Les effets bénéfiques de certains aliments seraient dus à la présence de composés antioxydants comme la vitamine C, les caroténoïdes et les composés polyphénoliques. Tout comme l'homme et l'animal, les plantes produisent des antioxydants pour leurs propres mécanismes de défense.

Les antioxydants sont des molécules qui contribuent à la protection de notre corps contre des substances potentiellement dangereuses que l'on appelle radicaux libres. Le thé en est une source très importante notamment de flavonoïdes dont le rôle est la neutralisation des radicaux libre **(KOKETSU, 1997)**.

II.3.2. activité antibactérienne :

Des études scientifiques ont révélé que le thé vert a de puissants effets antimicrobiens sur les bactéries de la bouche, lesquelles sont communément incriminées dans la carie dentaire, le tartre et la maladie parodontale.

Ruy et *al.* ont déjà montré en 1982, que l'addition de 0,5 à 1% de poudre de thé vert, noir ou Oolong dans un milieu d'agar, inhibait la croissance de *Staphylococcus aureus*, de différentes Salmonelles, de *Vibrio cholera*, de *Shigella dysenteria*, de *Klebsiella pneumoniae*, de *Proteus mirabilis*, de *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bactéries, sans agir sur *Escherichia coli*. De plus, les polyphénols du thé exercent une action contre un certain

- nombre de levures *(Candida albicans, Cryptococcus neoformans)* et de dermatophytes (Mentagrophytes, Trichophyton) (**ZHEN, 2002)**.

Outre l'action stimulante sur la libération d'immunoglobulines et d'interleukines, les catéchines du thé ont un effet bactéricide, majeur sur les bactéries Gram positives. Les

catéchines s'insèrent entre les phospholipides de la paroi, peu dense chez ces dernières, provoquant la fuite du contenu bactérien et permettant l'entrée des catéchines (**ZHEN ,2002).**

Plusieurs recherches, ont été consacrées à l'effet protecteur des extraits de thé contre la formation de caries, dont la principale bactérie responsable est *Streptococcus mutans.* Malgré la présence de fluor, les catéchines sembles êtres les responsables les plus importants de cette activité. Pourtant, il semble qu'au cours d'un rinçage buccal avec du thé, 34% du fluor se fixent fortement à l'émail dentaire ; la salive ou une solution plus hypertonique ne dissocient que partiellement cette liaison. Par ailleurs, les catéchines et tanins augmentent la résistance de l'émail aux acides, majorée par la présence du fluor (**BANERJEE et CHAUDHURI, 2005).**

Chapitre III
Maladie parodontale

III. Maladie parodontale :

Selon Glickmann, la parodontite résulte de la propagation de l'inflammation gingivale dans les tissus de soutien parodontaux.

Les parodontites sont définies comme des maladies infectieuses à forte composante inflammatoire, entrainant la destruction progressive des tissus de soutien de la dent (perte d'attache et alvéolyse) avec pour conséquence la formation de poche parodontales et/ou l'apparition de récessions parodontales (**DANAN et *al*., 2004**).

En générale, la parodontite se développe à partir d'une gingivite préexistante. Cependant, toute gingivite ne se transforme pas forcément en parodontite. La quantité de virulence des micro-organismes pathogènes de la plaque, ainsi que la résistance de l'hôte détermineront l'activité inflammatoire et la destruction progressive du parodonte. Cette pathologie buccale affecte 66% des chiens tous âges confondus et 80% des chiens de plus de 5 ans (**CHARRIER, 2009)** . La maladie parodontale est une affection pouvant être considérée comme grave de la sphère buccale, des gencives et du parodonte. Le parodonte est constitué en fait de l'ensemble des structures anatomiques qui relient les racines dentaires aux alvéoles, en particulier le ligament alvéolo-dentaire. Elle est consécutive au dépôt progressif de la plaque dentaire, qui est un film de protéines d'origine alimentaire,salivaire et de bactéries buccales, la minéralisation de la plaque dentaire entraine la formation du tartre **(NIEMAND et SUTER, 1992).**

Néanmoins, la parodontite peut le plus souvent, être prévenue par une bonne hygiène buccale (**RATEITSCHAK et *al*., 1986**).

III.1. Gencive saine

La gencive saine est rosé et ferme, sa surface est en « peau d'orange ». Le sulcus est profond de 2-3 mm. Le liseré gingival suit le collet de la dent sur tout son contour. La plaque dentaire est absente ou très limitée **(GRIMBERG et *al*., 1991).**

III.2. Gingivite :

La première étape de la maladie parodontale est la gingivite qui est alors associée à l'accumulation de plaque et du tartre. L'apparition de l'halitose chez l'animal est souvent le motif de consultation. La gingivite est une maladie caractérisée par une inflammation limitée

à la gencive libre, alors que la parodontite est une maladie destructrice et progressive qui affecte l'ensemble des tissus de support de la dent (**HOULE et GRENIER, 2003**).

Lors de la gingivite, la gencive apparaît rouge, oedématiée et douloureuse. II y a une forte tendance au saignement gingival. Une exsudation purulente est parfois présente, toutefois, la profondeur du sulcus reste normale. Le plus souvent, les lésions se situent dans la région prémolaire **(1SOGAI et *al*., 1999 ; *in* CHARRIER, 2009)**.

La gingivite peut devenir chronique et persister jusqu'à la mort de l'animal. Chez le chien, les lésions sont alors localisées et ne représentent qu'environ 10% du tissu gingival **(HENNET, 1990 ; *in* CHARRIER, 2009).**

III.3. Parodontite :

La parodontite désigne la destruction de l'ensemble des tissus de support de la dent incluant l'os alvéolaire, le ligament parodontal et le cément (Figure n°7), conséquence d'une infection mixte causée par un groupe spécifique de bactéries et de la réponse immunodestructrice de l'hote. La parodondite peut etre controlée, quoique l'on ne puisse parler de guérison proprement dite.**(HOULE et GRENIER , 2003)**

La parodontite est le plus souvent asymptomatique, le client vient consulter dans la majorité des cas pour la mauvaise haleine du chien. Cependant, elle peut parfois s'accompagner de sialorrhée, de douleur à la préhension et mastication des aliments voire d'anorexie ou d'abattement.

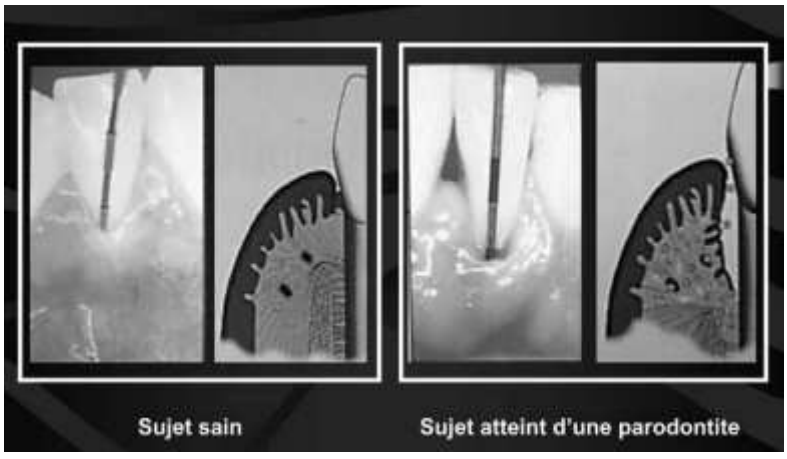


Figure n°7 : Manifestation clinique de la parodontite **(HOULE et GRENIER, 2003)**

Le diagnostic de la parodontite repose principalement sur les caractéristiques clinique, bien que des différences au niveau de la composition de la flore sous-gingivale puissent être observées. En 1989, le *World Workshop on Clinical Perioddontics* a proposé une classification des différentes formes de parodontites : la parodontite de l'adulte, les parodontites d'apparition précoce (parodontite prépubertaire, parodontite junévile, parodontite à progression rapide), la parodontite associée à des désordres systémiques, la parodontite ulcéronécrosante et la parodontite réfractaire **(HOULE et GRENIER , 2003)** .

Cependant, cette classification comportait 2 lacunes importantes. En effet, aucune section ne portait sur le diagnostic des gingivites et le diagnostic des parodontites était dicté par l'age du patient plutôt que par le patron de progression de la maladie. Plus récement en 1999, *l'International Workshop for a classification of Periodontal Diseasesand Conditions* a modifié certains paramètres afin de mieux définir la classification actuelle de l'ensemble des maladies parodontales. De plus une section portant sur le diagnostic des gingivites a été ajoutée. Anisi, on distingue maintenant les gingivites causées par la plaque bactérinne et celles qui ne sont pas causées par la plaque. Les parodontites peuvent quant à elles etre chronique, agressives, d'origine systémique, ulcéronécrosantes, entrainant la formation d'abcès du parodonte ou associées à des lésions endodontiques ou développementales (acquises) .**(HOULE et GRENIER , 2003)** .

La parodontite progresse par phases cycliques d'exacerbation, de rémission et latence . la présence de poches parodontales n'est pas considérée comme un indicateur de l'activité de la maladie mais représente plutôt la somme de la destruction parodontale engendrée par des périodes d'exacerbation passées. La cyclicité observée serait en étroite relation avec l'efficacité observée pourrait dans certains cas s'expliquer par l'imprécision du sondage. En effet, pour qu'un site soit considéré en phase active de destruction, une perte d'attache de 2 à 3mm entre 2 examens doit etre observée . Il est donc difficile sinon impossible dans ces conditions de repérer les sites ou la perte d'attache est lente . l'utilisation d'outiles de mesure plus précis comme la sonde électronique a permis de démontrer qu'une perte d'attache progressive était obersvée chez 76 % des patients **(HOULE et GRENIER , 2003)** .

De leur coté **BADERSTEN et *al*** . ont identifié 7 types de patron de progression de perte d'attache . il semble que la grande majorité des sites (73%), plus particulièrement les sites profonds, démontrent une perte d'attache graduelle alors que les sites peu profonds

subissent une perte d'attache. La parodontite peut donc progresser de façon cyclique ou progressive **(HOULE et GRENIER, 2003).**

III.4. Etiopathogénie de la maladie parodontale :

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.

Etapes de la formation de la poche parodontale ou les étapes de l'évolution de la maladie parodontale :

III.4.1. Formation du tartre :

La formation du tartre débute tout d'abord par le dépôt de la pellicule exogène acquise, puis la mise en place de la plaque dentaire. Enfin, la minéralisation de cette dernière va produire le tartre **(GRIMBERG et *al.*, 1994 *in* CHARRIER, 2009).**

III.4.1.1. Pellicule exogène acquise :

Il s'agit d'un dépôt de glycoprotéines sur les surfaces des tissus durs ou des tissus mous baignant dans la salive. Cette première couche porte le nom de péllicule exogène aquise. Principalement composées de glycoprotéines, elle est secondairement colonisée par des microorganismes (**SIXOU et *al.*, 2007).**

III.4.1.2. Plaque bactérienne :

La pellicule exogène aquise est secondairement colonisée par des microorganismes de la cavité buccale, formant ainsi la plaque bacterienne qui est une couche molle, jaune et peu dense (**SIXOU et *al.*, 2007 ; LOGAN, 2006 ; *in* CHARRIER, 2009)**. L'adhésion se fait grâce aux interactions entre les adhésines bactériennes et les glycoprotéines de la pellicule acquise**.** Cette adhésion est le mécanisme déterminant de la maladie parodontale. En effet, elle

permet aux bactéries de rester arrimées aux dents malgré les forces des flux de salive et les mouvements de la langue **(GRIMBERG, et *al.*, 1994 ; *in* CHARRIER, 2009)**.

La plaque bactérienne est de plus en plus considérée comme un biofilm **(GORREL et *al.*, 2004)** (Figure n°8).On peut distinguer deux types de biofilms : le bioflim supra-gingival et le biofilme sous-gingival. Comme leur nom l'indique, ces deux types de biofilm sont définis en fonction de leur localisation anatomique par rapport à la gencive. Le biofilm supra-gingival est spécifiquement impliqué dans la pathologie carieuse alors que le biofilm sous-gingival est associé aus pathologies parodontales (**SIXOU et *al.*, 2007).**

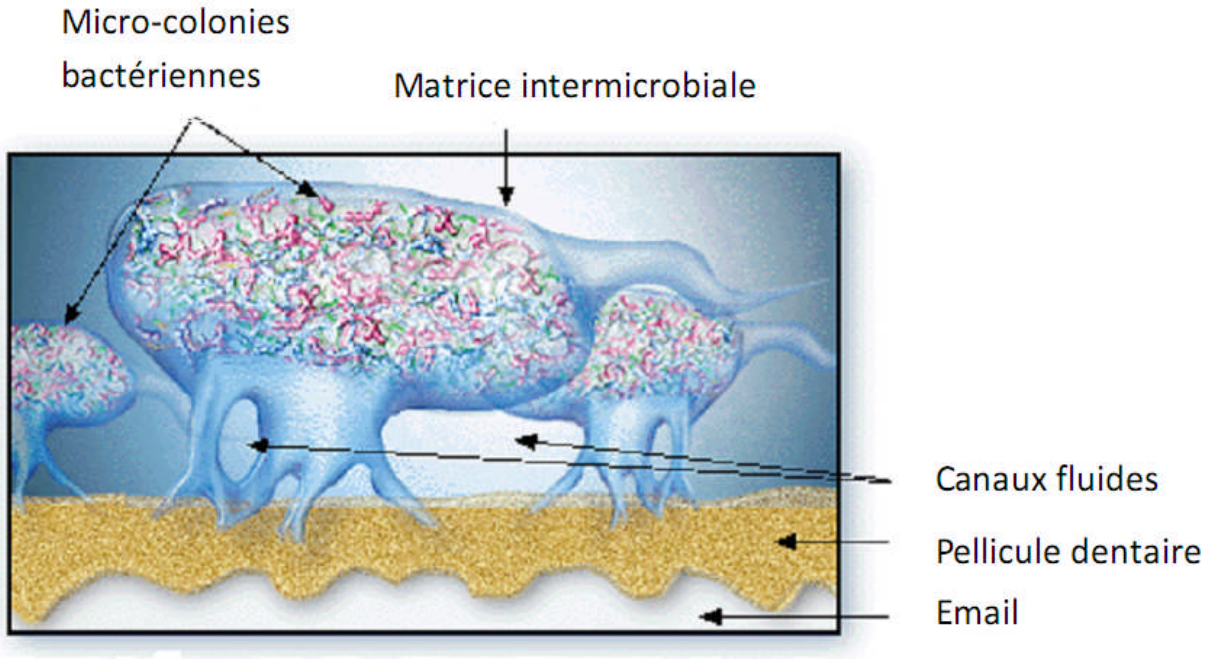


***Figure n°8 : Schéma du biofilm bactérien* (CHARRIER, 2009)**.

Au cours du temps, les bactéries consomment de l'oxygène et font baisser le potentiel d'oxydoréduction, ce qui favorise le développement d'une flore anaérobie. Par conséquent, la flore se transforme : elle devient à prédominance de bacilles anaérobies Gram négatif. Les produits du métabolisme bactérien ainsi que certaines molécules de la salive forment une colle appelée **matrice intercellulaire** qui englobe les micro-organismes, des cellules desquamées et des leucocytes (**CHARRIER, 2009**).

La matrice intercellulaire est composée en majorité d'eau (80%). Les polysaccharides représentent 10 à 20% de la plaque. Leur présence favorise la colonisation de la surface des dents par les bactéries **(GRIMBERG et *al.*, 1991 ; *in* CHARRIER, 2009).** De plus, ils rendent la plaque imperméable et la protègent d'un environnement hostile **(GRIMBERG et**

***al*., 1994) .** La couche devient donc plus épaisse et plus solide, elle résiste au rinçage à l'eau. Elle atteint son épaisseur maximum au septième jour de développement **(GRIMBERG et *al*., 1991 ; *in* CHARRIER, 2009).**

II existe deux types de plaque :

- **La plaque supra-gingivale** est située au-dessus de la crête gingivale. Elle est composée majoritairement d'organismes Gram positifs aérobies. **(GRIMBERG et *al*., 1994).**
- **La plaque sous-gingivale** est située dans le sulcus et est plutôt formée d'organismes anaérobies Gram négatifs. La plaque sous-gingivale aura plutôt tendance à induire des lésions de type parodontite **(CAMY, 2004).**

III. 4.1.3.Tartre

Au bout de 14 jours, la plaque dentaire se minéralisé pour former le tartre. Le mécanisme est une précipitation intra et/ou extra bactérienne de sels de calcium. Le tartre au microscope photonique montre une structure stratifiée, ce qui indique qu'il se dépose et se minéralisé par couches successives, de manière discontinue **(GRIMBERG et *al*., 1991 ; *in* CHARRIER, 2009).**

La minéralisation de la plaque supra-gingivale fait appel à des sels minéraux d'origine salivaire. Les plages de tartre emprisonnant les micro-organismes prédominent. Par contre, le tartre sous-gingival est formé par des minéraux provenant du fluide gingival puis de la salive. Le tartre qui prédomine est alors formé de plages cristallines qui ne contiennent pas d'éléments bactériens **(GRIMBERG et *al.*, 1991 ; *in* CHARRIER, 2009).**

Le tartre n'est pas pathogène en lui-même. Il forme une surface rugueuse qui favorise l'adhérence et la rétention des bactéries **(GORREL et *al*., 2004 ; *in* CHARRIER, 2009).**

III.4.2. Mécanismes conduisant à la destruction tissulaire :

II s'agit d'étapes menant de l'inflammation à l'ulcération puis à la résorption osseuse **(HENNET, 1990 ; *in* CHARRIER, 2009).**

III.4.2.1. Accumulation de plaque provoque une inflammation :

La plaque dentaire s'accumule surtout au niveau du collet et au niveau du sulcus. A cet endroit, les bactéries peu adhérentes et les bactéries mobiles sont à l'abri des actions de nettoyage de la langue et de la déglutition. Les enzymes et les toxines bactériennes ont alors accès aux tissus via les larges espaces intercellulaires de l'épithélium du sulcus, ce qui provoque une inflammation de la gencive libre **(HARVEV, 1998 ; *in* CHARRIER, 2009).**

La réaction immunitaire de l'hôte est enclenchée : il y a afflux de polynucléaires neutrophiles et de macrophages attirés par le chimiotactisme bactérien.

Ces cellules qui normalement se présentent pour lutter contre l'infection jouent un rôle majeur dans la pathologie de la maladie parodontale. Les nombreuses cytokines qu'elles produisent vont provoquer une forte inflammation et une dégradation tissulaire. **(RESEARCH CENTER MORAL BIOLOGY, 1991)**

Les lésions sont alors une inflammation de la gencive avec œdème. A ce stade, elles sont encore réversibles.

III.4.2.2. Ulcération de l'épithélium :

Par la suite, la minéralisation de la plaque entraîne l'ulcération de l'épithélium du sulcus à cause des frottements, ce qui permet une pénétration des enzymes et des toxines bactériennes plus profondément dans le parodonte. Cela entraîne un affaiblissement des fibres de collagène du ligament parodontal et le début de la migration apicale de l'épithélium de jonction. Il y a ainsi formation d'une poche parodontale dans laquelle la plaque continue de s'accumuler.

III.4.2.3 Réponse immunodestructrice :

Meme si la présence de bactéries parodontopathogènes soit essentielle à l’initiation de la parodontite, celle-ci n’est pas suffisante pour faire progresser la maladie. En effet, la réponse immunitaire de l’hôte joue également un rôle clé dans l’évolution de la parodontite **(KOMMAN et *al*., 2000 ; KINANE et LAPPIN, 2001).**

Les lipopolysaccharides (LPS), composantes de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, sont de puissants antigènes qui ont la propriété de stimuler la production de cytokines et de médiateurs de l’inflamation par les cellules myéloïdes (monocytes,

lymphocytes) et non myéloïdes (fibroblastes, cellules épithéliales et endothéliales). Les cytokines qui ont été fortement associées à la progréssion des parodontites sont l'IL-1β, l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8) et le facteur nécrosant des tumeurs α (TNF-α) (**DRISKO et *al*., 1995**).

L'interleukine-1β est une cytokine qui favorise le processus inflammatoire et la résorption osseuse alors que l'IL-6 stimule la production d'anticorps par les palsmocytes et joue un rôle dans la formation des ostéoclastes et dans la résorption osseuse (**OKADA et Murakami, 1998**). L'IL-8 est une molécule chimiotactique qui favorise la destruction du collagène (**OKADA et Murakami, 1998**). On la retrouve en forte concentration dans les sites fortement colonisés par les bactéries parodontopathogènes et à de faibles concentrations dans les endroits peu infectés. Le TNF-α favorise le processus inflammatoire par l'augmentation de la production de médiateurs de l'inflammation et favorise aussi la résorption osseuse (**OKADA et Murakami, 1998**). La prostaglandine E2 (PGE2) est un médiateur de l'inflammation fortement associé à la parodontite (**OKADA et Murakami, 1998. OFFENBACHER et SALVI, 1999**), peut également favoriser la résorption osseuse (**OKADA et Murakami, 1998. OFFENBACHER et SALVI, 1999**). Les cytokines et les médiateurs de l'inflammation favorisent la production des MMPs par les cellules de l'hôte (**OKADA et Murakami, 1998**). Ces enzymes sont des métalloprotéinases, une fois activées ces MMPs sont impliquées dans la destruction du collagène et la résorption osseuse (**BIRKEDAL-HASSEN et al., 1993**).

Lorsque la résorption osseuse atteint la moitié de la hauteur de la dent, sa chute est quasi inéluctable . Comme vu précédemment, s'il y a en même temps récession gingivale, la poche parodontale n'est pas profonde. Ces lésions sont irréversibles **(COLMERY B. et *al*., 1986 ; *in* CHARRIER, 2009).**

Il est donc clair que les réactions inflammatoires et immunitaires de l'hôte jouent un rôle important dans la pathogénie de la maladie parodontale. En effet, les nombreuses molécules produites par les cellules inflammatoires se joignent aux molécules produites par les bactéries (endotoxines, leucotoxines) pour accentuer la dégradation tissulaire. C'est donc un phénomène auto-aggravant **(GORREL et *al*., 2004 ; *in* CHARRIER, 2009).**

III.5. Facteurs favorisants

Toute parodontite est précédée d'une gingivite, elle-même liée à la présence de plaque et de tartre.Les facteurs favorisants impliqués dans le développement de la parodontite sont une modification du flux salivaire, l'alimentation, la mastication, les troubles de l'occlusion, les maladies systémiques, les types raciaux et les variations individuelles **(CHARRIER, 2009).**

III.5.1. Flux salivaire

III.5.1.1. Salive

La salive présente plusieurs rôles :

- **Protection des dents**

Le rôle mécanique de la salive est primordial pour nettoyer la surface des dents grâce aux mouvements des joues et de la langue.

Plusieurs composés de la salive ont des propriétés particulières. La mucine a un fort pouvoir touillant qui facilite l'action mécanique. De plus, elle a un pouvoir bactériostatique : elle englobe les micro-organismes. Le lysozyme a une action antibactérienne. Les IgA assurent ne immunité locale **(GRIMBERG et *al*., 1991 ; *in* CHARRIER, 2009).**

- **Rôle secondaire d'excrétion**

des molécules endogènes (urée, oestrogènes...) sont excrétées dans la salive. L'urée salivaire a un rôle important dans la pathologie de la parodontite : elle sert de nutriment aux bactéries. En effet, celles-ci transforment rapidement l'urée salivaire en ammoniac grâce à leurs uréases. Ces radicaux ammoniaques sont utilisés par la suite par les bactéries pour la synthèse d'acides aminés nécessaires à leur croissance. De plus, la présence de ces radicaux fait augmenter le pH de la plaque bactérienne, ce qui facilite la précipitation de phosphates calciques. Une forte concentration d'urée salivaire favorise donc la formation du tartre **(GRIMBERG et *al*., 1991 ; *in* CHARRIER, 2009).**

III.5.2.1. Fluide gingival

1l s'agit d'un suintement observé au collet de la dent dont la présence est liée à l'état inflammatoire du parodonte. Sa composition est très proche de celle de la salive. Il est constitué majoritairement d'eau, Son taux de protéines est de 70%. II composé de lymphocytes, macrophages et plasmocytes **(INAGAKI et *al*., 2006 ; *in* CHARRIER, 2009).**

Son rôle principal est de rincer les éléments accumulés dans le sillon gingivo-dentaire. Lors d'accumulation de plaque, la production de fluide gingival est augmentée au niveau du collet **(GRIMBERG et *al*., 1991 ; *in* CHARRIER, 2009)**

III.5.2. Alimentation

II a longtemps été dit qu'une alimentation dure qui racle la surface des dents permet de réduire le développement de la plaque dentaire et qu'au contraire, une alimentation molle et collante a tendance à former une couche sur la dent à l'origine de la plaque dentaire. Des études plus récentes montrent qu'une alimentation en boîte et une alimentation sèche entraînent des degrés d'accumulations de plaque et de tartre similaires**. (BIRKEDAL-HANSEN et *al.*, 1988 ; *in* CHARRIER, 2009)** De même, la consommation d'alimentation sèche uniquement n'a pas montré de réduction du nombre de parodontites. **(HARVEY et *al*., 1996 ; *in* CHARRIER, 2009)**

III.5.3. Mastication

L'utilisation régulière de produits favorisant la mastication diminue l'accumulation de plaque dentaire. Les chiens ayant accès à des objets stimulant la mastication présentent moins de tartre, de gingivites et de parodontites que ceux n'y ayant pas accès **(HENNET, 1990).**

Les dents en regard d'une arcade édentée sont plus soumises à la formation de plaque car elles ne subissent plus d'activité masticatoire **(HENNET, 1990).**

III.5.4.la maladie parodontale et les maladies systémiques :

Toutes les maladies qui entraînent sur le long cours une diminution de la défense de l'organisme favorisent la formation de la plaque dentaire. Il peut s'agir de déficit immunitaire inné ou acquis, d'insuffisance rénale, de diabète sucré, de calicivirose et herpèsvirose **(HENNET, 1990).**

Chapitre IV
Porphyromonas gingivalis du milieu buccale

IV.1. Description du Porphyromonas gingivalis

Les bactéries à Gram négatif sont principalement localisées dans le sillon gingival où la modification de ce site constitue la poche parodontale. La plupart des bactéries à Gram négatif anaérobies strictes non mobiles font partie de la famille des Bacteroïdaceae **(MAYRAND et HOLT, 1988)**. Cette famille comprend notamment le genre *Porphyromonas*.

Le genre Porphyromonas sont de petits bacilles à Gram négatif, anaérobie stricts, asaccharolytiques et pigmentés en noir sur gélose au sang. Cette espèces bactérienne est directement impliquée dans des situations pathologiques. En effet, *P. gingivalis* est une des espèces bactériennes qui joue un rôle important dans l'étiologie des parodontites. *P. gingivalis* est considéré comme un pathogène majeur des parodontites (**DZINK et *al*., 1985 ; SLOTS et LISTGARTEN, 1988**). II est par contre absent lors des gingivites selon une étude de 1991. (**CHRISTERSSON et *al*., 1991).**

Dans une étude de 1997 où l'identification était faite par les méthodes biochimiques (morphologie de la colonie et réaction de Gram), les auteurs trouvaient *Porphyromonas gingivalis* chez 68% des chiens présentant la plaque dentaire mais sans parodontite. La quantité de *Porphyromonas gingivalis* était corrélée avec l'âge, la quantité de plaque, et le score de l'inflammation gingivale **(ALLAKER et *al*., 1997 ; *in* CHARRIER, 2009).**

Cependant, dans des études plus récentes de 2005 où la méthode d'identification se faisait par le séquençage d'un fragment de l'ARNr 16S (PCR), le *Porphyromonas gingivalis* n'était identifié ni chez les chiens présentant une parodontite, ni chez ceux présentant de la plaque dentaire. **(HARDHAM, et *al*., 2005, ELLIOTT, et *al*., 2005 ; *in* CHARRIER, 2009).**

Or, *Porphyromonas gingivalis* isolé chez l'homme est différent de celui isolé chez l'animal, ce qui a entraîné leur classification en deux biovars distincts : le biovar animal qui est catalase positif et le biovar humain qui est catalase négatif. En **2001, FOURNIER et *al*.**. proposent de classer *Porphyromonas gingivalis* biovar animal en tant que nouvelle espèce : *Porphyromonas gulae*.

Le *Porphyromonas gingivalis* est un bacille Gram - anaérobie non mobile. Il produit de nombreux facteurs de virulence permettant l'adhésion, la destruction tissulaire et l'inactivation des défenses immunitaires de l'hôte **(MOUTON, 1990):**

IV.2. Facteurs de virulence de Porphyromonas gingivalis

IV.2.1. Adhésion et invasion tissulaire :

L'adhésion aux surfaces dentaires et muqueuses buccales constitue une étape cruciale à la colonisation des sites sous-gingivaux et à la survie des bactéries dans un environnement constamment soumis aux flux de la salive et du fluide créviculaire. Les bactéries parodontopathogènes possèdent des molécules et des structures (adhésines, LPS, fimbriaes) leur permettant de s'attacher à diverses surfaces et d'intéragir avec l'hôte. Les adhésines, des protéines ou des glycoprotéines impliquées dans l'adhésion bactérienne, sont présentes sur la membranes externe mais peuvent également être associées aux fimbriaes (**LOOS, 1993 ; *in* CHARRIER, 2009)** . Le porphyromonas gingivalis possèdent de nombreuses adhésines lui permettant d'adhérer à différents types de cellules, notamment les cellules épithéliales, les fibroblastes, ainsi qu'a de nombreuses protéines salivaires, du fluide créviculaire et de la matrice extracellulaire **(GRIMBERG et *al.*, 1994).** Les fimbriae et les hémagglutinines jouent un rôle crucial dans l'adhésion de *P. gingivalis* aux cellules de l'hôte **(MOUTON, 1990)**.

L'adhésion constitue l'étape initiale de l'invasion bactérienne des tissus des cellules humaines ou animales. L'adhésion de *P. gingivalis* aux cellules épithéliales induit la formation d'une invagination de la membrane plasmique qui entoure la bactérie conduisant à son internalisation . Le *P. gingivalis* possède la capacité de se mutiplier à l'intérieur des cellules epithéliales (**SHENKER ,VITALE et SLOTS, 1991; *in* CHARRIER, 2009)**. **Yalmaz et *al.*** ont récemment montré que *P. gingivalis* pouvait se propager d'une cellule épithéliale à une autre, assurant ainsi sa dissémination dans les tissus parodontaux en restant protégé de la réponse de l'hôte **(SLOTS et GENCO, 1984 ; *in* CHARRIER, 2009).**

De plus, le *P. gingivalis* produit des vésicules à partir de sa membrane externe. Ces vésicules membranaires contiennent les principaux facteurs de virulence et possèdent une très petite taille (environ 50 nm de diamètre) qui leur permet de diffuser très facilement à l'intérieur des tissus parodontaux. Ces vésicules assurent une dissimination des facteurs de virulence bactériens dans des zones inaccessibles aux cellules entières fragilisant ainsi l'intégrité du parodonte. Cette propriétés facilite l'invasion et la destruction des tissus parodontaux par les bactéries parodontopathogènes **(CHARRIER, 2009)**.

Ainsi, l'invasion tissulaire et l'internalisation intracellulaire des bactéries sont fortement impliquées dans leur pouvoir pathogénique. En effet, ces bactéries vont pouvoir exercer des

effets délétères sur les tissus profonds du parodonte perturbant ainsi l'homéostasie tissulaire **(CHARRIER, 2009)**.

IV.2.2. Destruction tissulaire:

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 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 **(NIBALI et *al.*, 2007; *in* CHARRIER, 2009).** 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.

Le *P. gingivalis* est une des bactéries parodontopathogènes possédant le plus fort pouvoir protéolytique résultant en grande partie de l'activité des protéases (gingipaines : cystéine protéase fortement impliquées dans la virulence de cet organisme) **(LAMONT et JENKINSON, 1998 *in* CHARRIER, 2009).**

De plus, la destruction des tissus parodontaux a été corrélée avec la quantité de bactéries parodontopathogènes présents dans la poche parodontale et l'intensité de leurs activités protéolytiques **(CHARRIER, 2009).**

lipopolysaccharide (LPS) du *P. gingivalis* présente une faible activité endotoxique, Par contre il va augmenter la réaction inflammatoire de l'hôte en stimulant la production de prostaglandines et de TNF par les macrophages, d'interféron par les leucocytes, et en activant les lymphocytes B. Rappelons que la réaction immunitaire de l'hôte est une des causes de dégradation tissulaire. De plus, le LPS stimule la résorption osseuse et inhibe la formation du collagène osseux. **(MAYRAND et HOLT, 1988 ; *in* CHARRIER, 2009).**

IV.2.3. Inactivation des defenses immunitaires de l'hote :

Les protéases des bactéries parodontopathogènes, contribuent au contournement des défences immunitaires de l'hôte favorisant ainsi l'établissement de ces bactéries. En effet, les gingipaines de *P. gingivalis* possèdent la capacité de dégrader les immunoglobulines, certains récepteurs membranaires, les protéines du complément…

Le *P. gingivalis* atténue également l'effet bactéricide du complément en clivant la protéine C3 ou en inactivant le recepteur de la protéine du complément C5 présent à la surface des neutrophile . La destruction de ce dernier récepteur, jouant un rôle majeur dans le chimiotactisme des neutrophiles au site de l'infection, résulte en une perturbation des fonctions phagocytaires. Le *P. gingivalis* met en œuvre différentes stratégies permettant de perturber les réactions immunes. L'évasion des défenses immunitaires de l'hôte par les bactéries parodontopathogènes est un facteur déterminant de leur potentiel pathogénique, de leur prolifération et de leur survie à long terme**(CHARRIER, 2009)**

La capsule présentée par *Porphyromonas gingivalis* a une action anti-phagocytaire, et confère à la bactérie une résistance aux protéines du complément. De plus, les enzymes ont pour cible les inhibiteurs de protéases et des pro-enzymes présents dans le plasma humain. Ceci est donc une dégradation d'anti-inflammatoires qui va exacerber le processus.

Chapitre V
Intérêt des Polyphénols dans le traitement et la prévention des maladies buccales

Les polyphénols sont aujourd'hui considérés comme des agents anticaries puisqu'ils inhibent la production d'acides organiques par les bactéries cariogènes de même que leur capacité à former un biofilm. De plus, les polyphénols peuvent réduire la réponse inflammatoire ainsi que la production et l'activité des enzymes protéolytiques qui contribuent à la destruction de la matrice extracellulaire lors de la maladie parodontale.

Les applications thérapeutiques du thé remontent à bien longtemps, en effet, les chinois prenaient le thé comme boisson mais également comme médicament.

Aujourd'hui, il des études scientifiques suggèrent un effet bénéfique des polyphénols du thé sur la santé en générale.

Dans le domaine buccodentaire, diverses études ont démontre que les polyphénols du thé possédaient plusieurs propriétés pouvant leur conférer des effets bénéfiques potentiels pour le traitement et/ou la prévention de la carie dentaire et de la maladie parodontale.

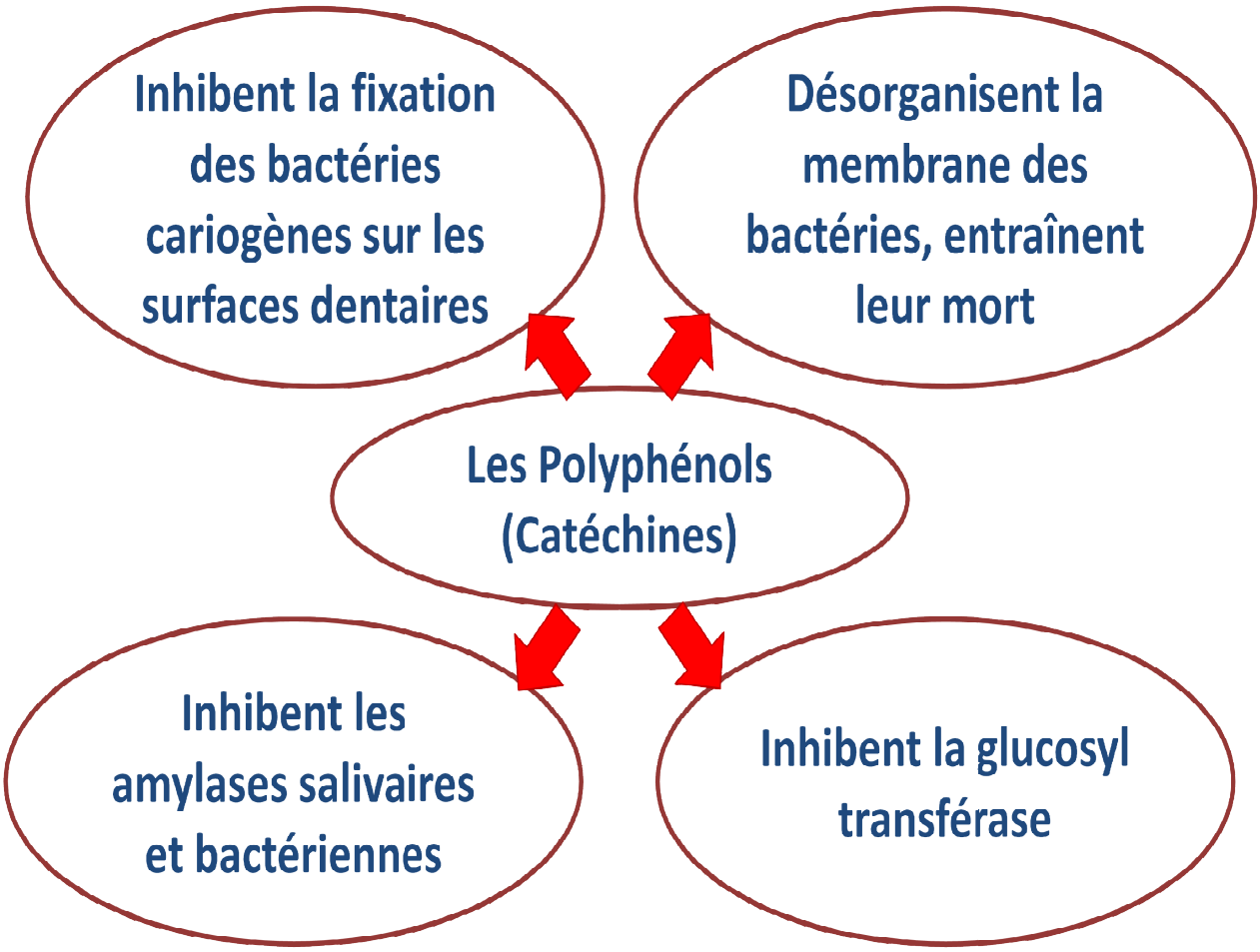
V.1. L'effet bactéricide des polyphénols, mode d'action

La colonisation des sites sous-gingivaux par les bacteries parodontopathogenes est une etape determinante pour l'initiation de la maladie parodontale. La capacite de ces bacteries a former un biofilm et a adherer aux tissus de l'hote joue ainsi un role majeur dans la parodontite (**ECK P., 1990**), alors que les polyphénols du thé ont des propriétés bénéfiques relativement aux bactéries de la cavité buccale qui provoques des parodontites et des caries dentaires.

Donc par :

- Inhibition de la formation du biofilm et des propriétes d'adherence des bacteries parodontopathogenes,
- Inhibition des activites proteolytiques d'origine bacterienne et tissulaire,
- Inhibition de la production de cytokines par les cellules immunitaires et mucosales,
- Inhibition de la production de metalloproteinases matricielles par les cellules immunitaires et mucosales,
- Diminution de la production de polysaccharides Extracellulaires
- Inhibition de la production d' acides par les bactéries cariogènes
- Inhibition de la fonction des protéines liant les glucanes
- Reduction de la formation du biofilm dentaire

Mode d'action des polyphénols (Catéchines)



(HAMILTON M; 2001)

V.2. Interférence des polyphénols avec les diverses activités de Porphyromonas Gingivalis

Les facteurs de virulence de porphyromonas gingivalis sont les produit métaboliques finaux cytotoxiques parmis ces produits metaboliques on peut citer l'acide butyrique , acide propionique et acide phényle acétique **(HOPT et *al.*, 1999, LAMONT, 1998 ; *in* CHARRIER, 2009**)

L'effet des composés phénoliques du thé vert (*Cammellia simensis*) sur la production de métabolites toxiques finaux qui est l'un des facteurs de virulence de *Porphyromonas gingivlis* dans la maladie parodontale est d'inhiber complètement la production d'acide butyrique, et d'acide propionique à une concentration de 1-2 mg/ml.l'Epigallocatéchine gallate (EGCG) qui est une des composantes des polyphénols du thé, inhibe également la production d'acide phényle acétique à 0,5 mg/ml (**SAKANAKA et OKADA, 2004).**

Il a été également signalé que les plyphenols du thé inhibent l'activité de la collogènase, inhibent, l'adherence et la croissance de porphyromonas gingivalis **(YANAGIDA et *al.*, 2000).**

La résorption osseuse est une des caractéristiques de la maladie parodontale. Elle implique le déplacement des constituants minéraux et organiques de la matrice osseuse . Elle est causée par des ostéoclastes polynuclées, ou par des métalloprotéinases de la matrice (MMPs). Or, une bactérie gram négatif, « *Porphyromonas Gingivalis* », est connue pour stimuler et activer un certain nombre de MMPs, tandis que l'épigallocatéchine gallate (EGCG), du thé vert, est supposé avoir des effets inhibiteurs de l'activité des MMPs **(EPPE, 2005)**.

Les polyphénols de la canneberge interfèrent également avec les diverses activités (y compris la formation du biofilm et les propriétés d'adhérence) de Porphyromonas gingivalis, l'agent étiologique principal de la parodontite chronique. Cet article fait la synthèse des données scientifiques supportant le potentiel des polyphénols de la canneberge pour la prévention et/ou le traitement des maladies buccodentaires.

Conclusion

Conclusion

De part un écosystème le plus complexe, la cavité buccale peut non seulement être le siège d'infections microbiennes, mais encore représente une importante voie d'entrée d'agents de maladies infectieuses.

En effet, une simple carie ou parodontie peut provoquer des maladies cardiovasculaires, suite à l'accumulation de bactéries pathogènes (tel que : *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*) qui s'accumulent dans les poches parodontales. Ces niches ainsi créées, favorisent la prolifération d'une flore bactérienne pathogène qui ainsi agglutinée provoque des micro-ulcérations des tissus, leur permettant à partir de là, de rejoindre la circulation sanguine et de migrer à distance vers d'autres organes, comme le cœur provoquant ainsi des maladies cardiovasculaires.

Plusieurs études ont démontré une association entre la gravité de la maladie parodontale et les risques de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral (**Beck et *al*., 1996 ;Gendron et *al*., 2000**).

Le Thé, ancienne boisson très consommée dans le monde, est réputé depuis longtemps en Asie pour ses propriétés médicinales. Parmi les nombreux composés chimiques de la feuille de Thé, on a peut citer les polyphénols qui sont doués d'effets thérapeutiques observés.

En médecine vétérinaire, concernant la maladie parodontale du chien on a pu constater que le thé inhibe la production de facteurs de virulence de l'agent étiologique principale de cette maladie qui est le *Porphyromonas gingivalis*. (**DZINK et al., 1985 ; SLOTS et LISTGARTEN, 1988**)

Aujourd'hui, le thé et ses polyphénols représentent un nouveau domaine de recherche en santé buccale. Les résultats préliminaires obtenus par diverses études antérieures, sont très encourageants, mais restent insuffisants.

Aussi, d’autres études sont nécessaires pour clairement établir le potentiel bénéfique des polyphénols dans le traitement et la prévention des maladies buccales.

De plus, en raison de l’incidence très répandue de la résistance bactérienne aux antibiotiques, le concept de la phytothérapie aux polyphénols commence à devenir une méthode alternative en médecine buccale.

REFERENCES BIBLLIOGRAPHIQUES

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

1) **AAS JA, PASTER BJ, STOKES LN, OLSEN I, DEWHIRST FE:** Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5721-32.

2) **ALLAKER R.P., YOUNG K.A, LANGLOIS T., DE ROSARIO R., HARDIE J.M.** : Dental plaque flora of the dog with reference to fastidious and anaerobic bacteria associated with bites. *J. Vêt. Dent,* 1997 Dec ; 13(2) : 559-65.

3) **BANERJEE B, CHAUDHURI T.C.** *Therapeutic Effects of Tea*. Science Publishers, Inc., 2005, 206.

4) **BARBOSA D. S.** Green tea polyphenolic compounds and human health.J. Verbr. Lebensm,2.2007,407-413.

5) **BELITZ DH, GROSCH W:** "Quı´mica de los Alimentos." Zaragoza: Acribia, 1997.

6) **BIRKEDAL-HANSEN H., TAYLOR R., ZAMBON J., BARWA P., NEIDERS M**.: Characterization of collagenolytic activity from strains of *Bacteroides gingivalis. J periodontol Res.,* 1988 ; 23 : 258-264.

7) **BRIKEDAL-HASSEN H et al**. matrix metalloproteinases: areview. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 1993; 4: 197-250.

8) **CAMY G.** La maladie parodontale : particularités et traitement. *Dépêche technique vétérinaire,* Juin 2004 ; suppl 90 ; 3-9.

9) **CHARNIER, Camille,** Les buccostomatites du chien – Etude de la relation entre neuf bactéries parodontopathogènes et l'expression lesionelle – Thèse d'exercice, médecine vétérinaire ; Toulouse, 2009, 127p.

10) **CHRISTERSSON L, ZAMBON J., GENCO R.** : Dental bacterial plaques. *J clin periodontoll.,* 1991 ; 18 : 441-446.

11) **DANAN M, FONTANEL F, BRION M.** Parodontites sévères et orthodontie. Rueil-Malmaison : CdP ; 2004 (183p).

12) **DEBOWES L, MOSIER D., LOGAN E, et Al** : Association of periodontal disease and histologic lesions in multiple organs from 45 dogs. *J. Vêt Dent.,* 1996 ; 13(2) : 57-60.

13) **DRISKO et al.** Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical reponse. J. Priodontol 1999;66:692-9

14) **DZINK JL et *al*.** Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *J. Clin. Periodontol* 1985; 12: 648-59.

15) **EDDOUKS M., OUAHIDI M. L., FARID O., et Al**. L'utilisation des plantes dans le traitement du diabète au Maroc. Phytothérapie. 2007, 264-270.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

16) **EDEAS M.** les polyphénols et les polyphénols de thé. Phytothérapie, 5. 2007, 264-270.

17) **ELLIOTT D., WILSON M., BUCKLEY C., SPRATT D.** Cultivable oral microbiota of domestic dogs. *J. Clin. Microbiol.*, 2005 Nov ; 43 (11) : 5470-5476.

18) **EPPE P.** Le thé vert : protecteur des dents et des gencives, et protecteur contre le cancer. 2005.

19) **FOURNIER D., MOUTON C., LAPIERRE P., KATO T., OKUDAK, MENARD C** : *Porphyromonas gulae* sp. nov., an anaerobic, Gram-negative coccobacillus from the gingival sulcus of various animal hosts. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2001 ; 51 : 1179-89.

20) **FUJIHARA T., NAKAGAWA-IZUMI A., OZAWA T., et Al.** High molecular weight polyphenols from oolong tea and black tea: purification, some properties, and role in increasing mitochondrial membrane potential. Biosci Biotechnol biochem. 2007, 711-719.

21) **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.

22) **GLICKMANN I** : Prodontologie clinique. Paris : Prélat ; 1986 (1071p).

23) **GORREL C., GRACIS M., HENNET P., VERHAERT L.** : La maladie parodontale chez le chien. Waltham international Focus (Hors série), Aniwa, 2004, 44p.

24) **GRIFFEN A., BECKER M., LYONS S, ET AL.** Prevalence of *porphyromonas gingivalis* and periodontal health status, *J. din. Microbial.*, 1998 ; 36 : 3239-3242.

25) **GRIMBERG A, LIMET A., PARAGON B.M,:** La formation du tartre chez le chien hypothèses étio-pathogéniques. Rec. M*ed.* Vet, 1994 ; 170.

26) **GRIMBERG A, LIMET A., PARAGON B.M**,: La formation du tartre chez le chien hypotheses etio-pathogéniques. Rec. M*ed.* Vet, 1994 ; 170 : 7S7-79G.

27) **GRIMBERG A. BELTFTAMQ PH.** Etude de la formation du tartre et sa prophylaxie chez les carnivores domestiques. Rec. Med. Vet. 1991 ; 167 (10/11) : 997-l003.

28) **HARDHAM J., DREIER. K WONG J., SFLMTESCU C., EVANS R. T.**: Pigmented-anaerobic bacteria associated with Canine periodontitis Vet Microbiol 2005 Mar *20,* 106(1-2) : 119-128.

29) **HARVEV C.** Periodontal disease in dogs: etiopathogenesis, prevalence and significance. *Vet. Clin. North am. Small* on. *Pract.*, 1998 ; 28(5) ; 1111-1128.

30) **HENNET P.** Les inflammations du parodonte du chien et du chat : développèrent de la maladie parodontale. *Point viuérinaire,* dec 1989-jan 1990; 21(125) : 7-16.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

31) **HOLT. S. C,; KESAVALU, L.; WAIKER, S.; GENCO, C. A.** Virulence factors of porphyromonas gingivalis. Periodontal. 2000. Î999. 20, 168-238.

32) **HOULE MA, GRENIER D.** Maladies parodontales : connaissances actuelles. Current concepts in periodontal diseases. *Médecine et maladies infectieuses.* 2003;33(7):331-40.

33) **INAGAKI S. ONISHI S. KURAM1TSU HK. EL AL.** *Porphyromanas gingivalis* vesicles enhance attachment, and the leucine-rich repeal. BspA protein is required for invasion of epithelial cells by *Tonneretla forsythia. infect and immun.*, Sept 2006 74 (9): 5023-8.

34) **ISOGAI H,, ISOGAI E., OKAMOTO H., et Al** Epidemiological study on periodontal diseases and some other dental disorders in dogs. *Jpn. J. Vet. Sci.*, 1989 ; 51(6): 1151-1162.

35) **JANSEN M. C.** Reports quantity and variety of fruit and vegetable consumption and cancer risk. Nutr. Cancer.2004, 48, 142-148.

36) **JANSSON L., EHNEVID H., LINDKOG S., BLOMLOF L.** Proximal restauration and periodontal status. *J. Clin Periodontal* 1994; **21**: 157-64.

37) **KABOUCHE Samy,** Mémoire en vue de l'obtention d'un magistère en physiopathologie cellulaire – Etude de la relation du Thé Vert maladie cardio-vasculaires et stress oxydant, 2010.

38) **KATZ J, SAMBANDAM V., WU J.H., MICHALEK M.M., BALKOVETZ D.F.** : Characterization of *Porphyromonas gingivalis*- induced degradation of epithelial cell junctional complexes. *Infect. Immun.*, 2000 Mar ; 68 (3) : 1441-1449.

39) **KHIANE DF., LAPPIN DF.** Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. Odontol Scand 2001; 59:154-60.

40) **KOKETSU M.,** Chemistry and Applications of Green tea. CRC Press**.** 1997, 37-50.

41) **KOMMAN KS., PAGE RC., TONETTI MS.** The host response to the microbial challenge in periodontitis : assembling the players. Periodontol 2000; 14:33-53.

42) **KUMAR N SHIBATA D., HELM J., COPPOLA D., MALAFA M.** Green tea polyphenols in the prevention of colon cancer. Front biosci. 2007, Jan 1, 9-15.

43) **KUZUHARA T., SUGANUMA M., FUJIKI H.** Green tea catechin as a chemical chaperon in cancer prevention. Cancer Lett Dec 7. 2007.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

44) LAMONT, R. J.; JENKINSON, H. F. Life below the gum line: pathogenic mechanism of Porphyromonas gingivalis. Microbial, Mol. Biol Rev. 1998, 62. 1244-1263.

45) LAROUSSE. Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2001, 335.

46) LOGAN E.I. : Dietary influences on periodontal health In dogs and cats. *Vet. North Am. Small Anim. Pract.* 2006 Nov; 36(G). 13S5 401.

47) LOOS B.G., DYER D,W., WHlTTAM T.S.$_f$ SELANOER R K. : Genetic structure of populations of *Porphyromonas gingivalis* associated with periodontitis and other oral infections. *Infect. Immun.,* 1993 Jan *;* 61(1) : 204-212.

48) MARSH PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res*. 2004;38(3):204-11.

49) MARSH PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:7-15.

50) MAYRAND D., HOLT C, : Biology of asaccharolytic black-pigrnented *Bocteroides* species. *Microbiological reviews.* Mar 1988 ; 52(1) : 134-152.

51) MENARD C., MQUTQN C. : Clonal diversity of the taxon *Porphyromonas gingivalis* assessed by random amplified polymorphic DNA fingerprinting, *infect. Immun., 1995* Jul ; 63 (7) : 2522-2531.

52) MILLER N., BOUTELIER C., PENAUD J. et AMBROSINI P. Mécanismes immunopathologiques dans la maladie parodontale. Encycl Méd Chir. Odontologie, 23-435-B-10, 2002, 9 p.

53) MONOGRAPH. Green tea, 2000. Alternative Medecine Review ,5, 372- 375 *in* **NKHILI E.** Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Thèse de Doctorat en : Sciences des Aliments. 2009, pages 324.

54) MOUTON C. Les Bocteroidcs de !a cavité buccale : pathogenicité et facteurs de virulence. *Med. Mol. Infect,* 1990; 20 hors série : 153-164.

55) NARAYANA K. R., REDDY M. S., CHALUVADI M. R. ET KRISHNA D. R.. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. Indian journal of pharmacology., 33 : 2001, 2-16.

56) NESS A. R., POWELS J. M. fruit, vegetables, and cardiovascular disease. Int. J. Epidemiol. 1997, 1-13.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

57) **NIBALI L., READY DR., PARKAR M., BRETT PM., WILSON M., TONFTTI MS., GRIFFITHS GS.** : Gene polymorphisms and the prevalence of key periodonial pathogens. J. dent Res., 2007 ; 86{5) : 416-20.

58) **NIEMAND H.G., SUTER P.F.** Pratique de la clinique canine.VIGOT. 1992,765.

59) **NKHILI E.** Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Thèse de Doctorat en : Sciences des Aliments. 2009, pages 324.

60) **OFFENBACHER S., SALVI GE.** Introduction of prostaglandin release from macrophage by bacterial endotoxin. Clin Infect. Dis. 1999; 28:505-13

61) **OKADA H, MURAKAMI S.** Cytokine expression in periodontal health and disease. Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 1998;9:248-66.

62) **PAQUETTE DW, WILLIAMS RC.** Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2000;24:239-52.

63) **PAQUETTE DW.** The periodontal infection-systemic disease link: a review of the truth or myth. J. Int. Acad. Prriodontol 2002; 4: 102-9.

64) **RATEITSCHAK EM, WOLF HF, RATEITSCHAK KH.** Atlas de parodontologie. Paris: Flammarion; 1986 (320p).

65) **RESEARCH CENTER MORAL BIOLOGY**, university of Washington, Seattle : The role of inflammatory mediators In the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res, 1991 May ; 26 (3 Pt 2) : 230-42.

66) **RIVOLLIER A**.Plasticite fonctionnelle des cellules dendritiques : implications dans l'homeostasie osseuse. Thèse en de Doctorat de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon. 2005,313.

67) **ROBINS.** Antioxydant activity and total phenolics in selected cereal grains and threir different morphological fractions.J. Agric. Food Chem, 48. 2006, 2008-2016.

68) **SAKANAKA S. OKADA Y.** Inhibitory effects of green tea polyphenols on the production of a virulence factor of the periodontal-disease-causing anaerobic bacterium *Porphyromonas gingivalis. J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52* (6), pp 1688–1692

69) **SHANKAR S., GANAPATHY S., HINGORARANI S. R., SRIVASTAVA R.k.** EGCG inhibits growth, invasion, angiogenesis and metastasis of pancreatic. Front biosci. 2008, Jan 1,13.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

70) **SHENKER B., VITALE L., SLOTS J.** : lmmunosuppresive effects of *Prevotella intermedia* on In vitro human lymphocyte activation. *Infection and immunity,* 1991 ; 59(12) : 45B3-4539.

71) **SHUKLA Y.** Tea and cancer chemoprevention : a comprehensive. Asian Pac. J. Cancer prev. 2007, Apr-jun, 8(2) :155-66.

72) **SIXOU M., DIOUF A., ALVARES D.** Biofilm buccal et pathologie buccodentaires. ANTIBIOTIQUES, 2007 ; 9 : 181-8.

73) **SLOTS J., GENCO R :** Black-pigmented *Bacteroides* species, *Copnacytophaga* species, and *Actinabocillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease : virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. *J. dent, Res.,* 1984 ; 63(3): 412-421.

74) **SLOTS J., LISTGARTEN MA.** *Bacteroides gingivalis, Bacteroides intermedius and Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol* 1988; 15: 85-93.

75) **SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD, CUGINI MA, SMITH C, KENT RL JR.** Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-44.

76) **STEINMETZ K. A., POTTER J.D.** vegetables, Fruit and cancer prevention. J. Am. Diet. Assoc. 1996, 1027-1036.

77) **TANAKA J., HIRAI N., TANIGUCHI F., et Al.** Estimation of the genome sizes of Camellia sinensis, Camellia japonica and their interspecific hybrids by flow cytometry. Tea Res J 98 (suppl).2004, 88-89.

78) **TSAO R**.Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. Nutrients 2010, 2, 1231-1246.

79) **WACHIRA F. N., TANAKA Y., TAKEDA Y**. Genetic variation and differentiation in tea germplasm revealed by RAPD and AFLP variation. J. Hort. Sci. Biotechnol. 2001,76.

80) **YANAGIDA, A.; KANDA, T.; TANABE, M.; MATSUDAIRA, F.; OLÎVERIRA CORDEIRO, J. G.** Inhibitory effecus of apple polyphenols and related compounds on cariogenic factors of mutans streptococci. J. Agric. Food Chem. 2000, 48. 5666-5671.

81) **ZLATA L.** Polyphenol classification and tannin content of buckwheat seeds (Fagopyrum esculentum Moench). Fagopyrum 12, 1992 : 36-42

82) **ZHEN Y.** *Tea : Bioactivity and Therapeutic Potential*, vol. 17, Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles, 2002 . 267.