

GEPI

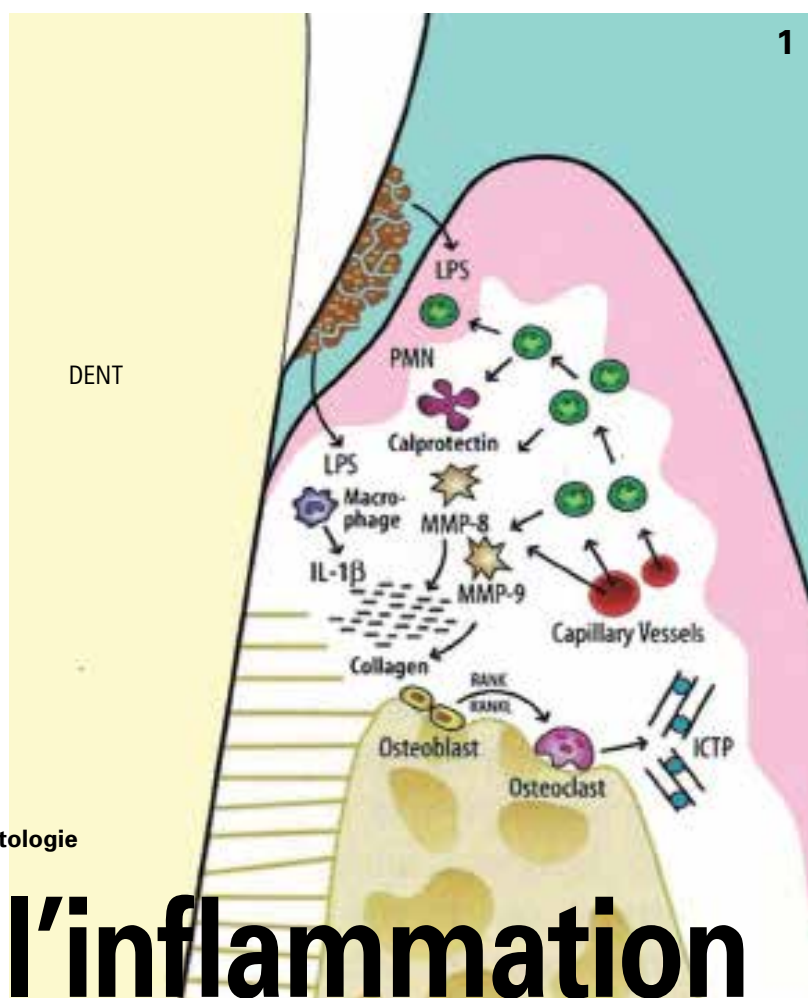
Groupe d'Études en Parodontologie et Implantologie

Le rôle de l'inflammation

Catherine Mattout

Mieux comprendre les réactions de l'hôte afin d'améliorer le diagnostic et le traitement des maladies parodontales : les metalloprotéinases

1. Schéma des biomarqueurs liés à la progression de la maladie parodontale [9]. Les premiers événements sont déclenchés par les LPS des germes gr- du biofilm. Les PMN représentent la première ligne de défense. Les monocytes et les macrophages activés répondent aux endotoxines en libérant des cytokines (TNF α et IL1). Les MMPs sont produits par les fibroblastes et les PMN IL1 β et RANKL activent l'ostéoclastogénèse et la destruction osseuse. Des marqueurs osseux spécifiques comme ICTP sont libérés, acheminés dans les poches et peuvent servir de marqueur de la maladie parodontale.



Au cours d'un premier article publié dans ces colonnes il y a quelques mois [19], nous avons mis l'accent sur l'importance de la réponse inflammatoire déclenchée par l'agression bactérienne qui caractérise les maladies parodontales.

Nous avons développé le rôle des cytokines plus particulièrement l'axe RANKL/RANK/OPG largement impliqué dans la régulation du métabolisme osseux au cours des parodontites.

Nous allons maintenant poursuivre cette exploration des réactions de l'hôte pour traiter des metalloprotéinases, très impliquées dans la destruction des tissus parodontaux.

Les maladies parodontales qui entraînent la destruction des tissus de support des dents sont des maladies infectieuses.

parodontologie

Initiées par des germes pathogènes gr- organisés en biofilm, les destructions des tissus mous et des tissus durs sont paradoxalement surtout causées par la réponse inflammatoire de l'hôte (fig. 1).

Les lipopolysaccharides (LPS) composants majeurs de la membrane externe des bactéries gr- initient la cascade d'événements conduisant à la destruction des tissus parodontaux.

Les leucocytes polymorphonucléaires (PMN) sont recrutés sur le site et les monocytes et les macrophages activés répondent en libérant des cytokines pro inflammatoires comme l'interleukine IL1 β et Tumor Necrosis Factor TNF α qui activent le processus de destruction [9].

Les metalloprotéinases

À ce stade, les fibroblastes, les macrophages et les PMN vont libérer des enzymes, médiateurs de la résorption osseuse : des metalloprotéinases : les MMPs.

Ces enzymes protéolytiques qui comprennent des collagénases et des gélatinases sont impliqués dans la dégradation de la matrice extracellulaire au cours de processus physiologiques et pathologiques (remodelage osseux, résorption et formation osseuse) [30]. Ces enzymes ont été impliqués dans les problèmes de cicatrisation, la progression des tumeurs et des pathologies destructrices comme la maladie de Crohn ou l'athérosclérose [9]. Ces MMPs jouent un rôle clé dans la dégradation de différentes molécules extracellulaires comme le collagène et l'élastine, mais elles peuvent aussi activer des cytokines et des chémokines modulant ainsi la réponse de l'hôte. Elles sont considérées aujourd'hui comme des médiateurs clés de la destruction parodontale [9]. Impliqués dans la destruction des tissus parodontaux, les MMPs contribuent à la progression de la parodontite.

Les LPS d'*Actinobacillus Actinomycetemcomitans* induisent la sécrétion de MMP1, 9 et, à moins grande échelle, de MMP3, 7, 8 et 13 par les macrophages [17].

PLUS SPÉCIFIQUEMENT :

- MMP1 est une collagénase qui clive le collagène interstitiel de type I, II et III [29].
- MMP3 dégrade les composants des membranes basales mais elle active aussi MMP1, 8 et 9 par des cascades d'activation [25].
- MMP8 joue un rôle majeur dans la destruction parodontale, elle détruit le collagène de type I et III [12].
- MMP9 est une gélatinase capable de digérer le collagène de type V, composant majeur des membranes basales [29].
- MMP13 est également une collagénase à la spécialité très large, pouvant activer MMP9 [3].

Les MMPs ou biomarqueurs de la maladie parodontale

Le nombre de publications sur le rôle des MMPs dans la progression et l'expression des maladies parodontales ne cesse de croître. On rapporte aussi comme biomarqueur de la destruction parodontale la mesure de l'ICTP: telopeptide carboxy-terminal de collagène de type I: fragment de collagène de type I issu de l'os, reflet de l'activité des MMP13. Le niveau d'ICTP dans le fluide gingival est élevé au cours des maladies où le turn over osseux est augmenté comme les parodontites [6].

MMP1 est observée dans les tissus parodontaux sains à un niveau relativement bas qui correspond à un turn over tissulaire physiologique.

Mais ces MMPs peuvent être activées par différents facteurs, des facteurs génétiques (dérégulation de la transcription des MMP1 et activation), des pathogènes parodontaux spécifiques et des cytokines comme TNF α et IL1 β . On observe alors dans les tissus parodontaux malades une augmentation du niveau MMP1 [8].

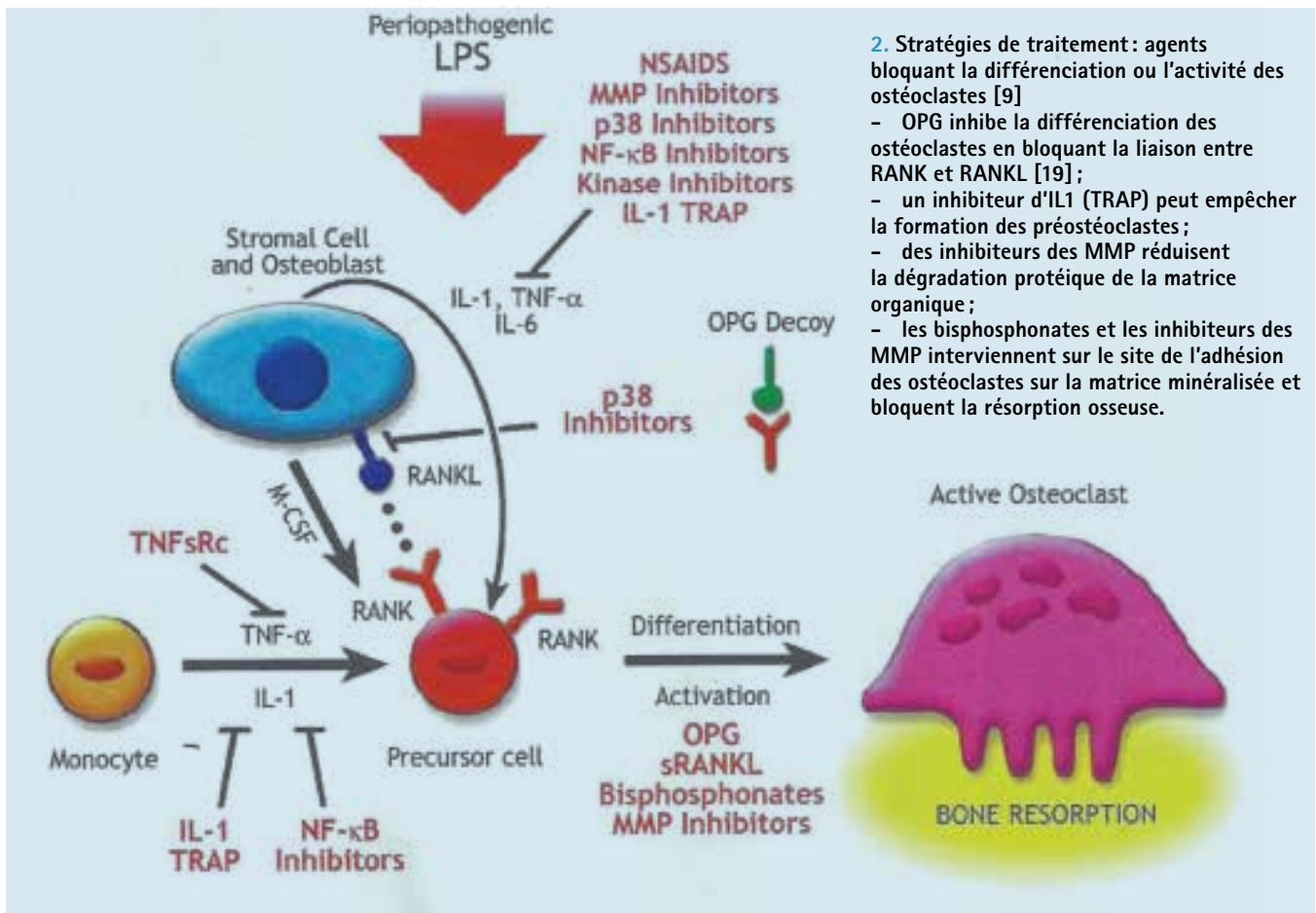
MMP8 serait la MMP la plus prévalente dans les tissus parodontaux malades et la salive [8]. Pourquoi ne pas l'utiliser comme marqueur de la sévérité des maladies parodontales ?

Un test salivaire utilisable par les patients (POC test = point of care test) a récemment été développé [13]. Trois à dix minutes sont suffisantes pour mesurer la concentration de MMP8 dans 10 μ l de salive.

Cette concentration est 10 fois moins importante dans la salive de patients dont le parodonte est sain que dans celle des patients atteints de parodontite [13]. Des niveaux élevés de MMP8 ont été rapportés dans des sites parodontaux actifs [20] indiquant, non seulement la sévérité des lésions, mais leur activité. Ces taux élevés ont aussi été observés dans des lésions péri implantaires [16].

Plus récemment, une relation étroite entre le niveau de MMP8, la profondeur de poche, le niveau d'attache et le saignement au sondage a été démontrée [21]. À l'inverse, le traitement parodontal par détartrage surfaçage entraîne une baisse de niveau de MMP8 [15]. Par contre, les sites qui répondent mal au traitement continuent à avoir des niveaux élevés de MMP8 [18].

Également des niveaux élevés de MMP9 peuvent être associés à la sévérité des maladies parodontales [24].



2. Stratégies de traitement : agents bloquant la différenciation ou l'activité des ostéoclastes [9]

- OPG inhibe la différenciation des ostéoclastes en bloquant la liaison entre RANK et RANKL [19] ;
- un inhibiteur d'IL1 (TRAP) peut empêcher la formation des préostéoclastes ;
- des inhibiteurs des MMP réduisent la dégradation protéique de la matrice organique ;
- les bisphosphonates et les inhibiteurs des MMP interviennent sur le site de l'adhésion des ostéoclastes sur la matrice minéralisée et bloquent la résorption osseuse.

Des taux deux fois plus élevés de MMP9 dans le fluide gingival ont été rapportés sur des patients présentant des pertes d'attache progressives [26]. Des auteurs ont montré que les MMP9 pouvaient recruter des préostéoclastes puis induire leur différenciation et donc la résorption osseuse [31]. Toutes ces observations cadrent parfaitement avec le processus de destruction osseuse qui caractérise les maladies parodontales.

MMP13 sécrétée par les cellules ostéoblastiques proches des ostéoclastes dans les sites de résorption osseuse, par les fibroblastes gingivaux, les macrophages et les plasmocytes [14], appelée aussi collagénase [3] est toujours observée à un taux élevé dans les tissus gingivaux et le fluide gingival des sujets atteints de maladie parodontale [8, 10]. Ces taux élevés sont corrélés aux paramètres cliniques de la destruction parodontale et à la perte de collagène [27].

Une étude récente [11] a montré une activité marquée des MMP13 et des niveaux d'ICTP élevés

dans des sites actifs de parodontite agressive. Les auteurs concluent que les MMP13 représentent un marqueur de la progression de la maladie et de la perte osseuse, pouvant aussi activer les MMP9 en cascade.

Orientation thérapeutique

Après avoir évoqué le rôle des MMPs dans les maladies parodontales il est clair que des agents qui pourraient bloquer leur activité seraient des agents thérapeutiques intéressants. Décrit par Williams (1990) [28] puis par Golub et al (1992) [7] (fig. 2) le concept de moduler les réponses de l'hôte a commencé par l'utilisation d'anti inflammatoires non stéroïdiens et de tétracyclines pour stopper la progression de la parodontite. Ont été proposées également les doxycyclines pour inhiber les protéinases, l'hormone parathyroïde et des agents « anti résorption » comme les bisphosphonates.

parodontologie

Comment peut-on inhiber les MMPs?

Rappelons que les MMPs stimulées par les sécrétions d'endotoxines déclenchées elles-mêmes par les germes gr- vont entraîner une destruction du collagène et donc du tissu conjonctif et du tissu osseux.

Inhiber les médiateurs de la destruction du tissu conjonctif peut constituer un adjuvant de la thérapeutique parodontale classique. De faibles doses de tétracyclines peuvent inhiber l'action des MMP8 et MMP13 [1].

La doxycycline* est le seul inhibiteur de collagénase approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour traiter les maladies parodontales [25]. À ces faibles concentrations (20 mg au lieu de 100 mg) ces molécules antibiotiques ont perdu leur activité antimicrobienne et modulent simplement la réponse de l'hôte. Elles sont maintenant utilisées en complément du traitement parodontal classique comme le détartrage surfaçage.

Dans une étude de six mois, cette thérapeutique combinée a permis de maintenir le niveau osseux alors que l'administration d'un simple placebo se traduisait par une perte de la hauteur d'os [2]. On observe des gains d'attache clinique, des réductions de profondeur de poche plus de neuf mois après cette approche combinée [22].

D'autres études ont montré que la réponse au traitement chirurgical était améliorée par la prescription de ces faibles doses de doxycycline [4], le taux d'ICTP se trouvait réduit dans le fluide gingival et la profondeur de poche diminuée. Cette approche a aussi été proposée pour traiter des patients atteints de maladie parodontale et d'ostéoporose pour maintenir la masse osseuse et réduire la progression de la parodontite [23].

Certains auteurs ont également suggéré d'associer cette thérapeutique au traitement classique de la péri-implantite [4].

Quelques années plus tard, la même équipe [5] reprend la même étude (action combinée du traitement chirurgical et de faibles doses de doxycycline) sur un plus large volet de population. Ces mêmes résultats sont observés tant sur le plan clinique que sur la baisse du taux d'ICTP. L'inhibition de l'action des MMPs semble bénéfique en bloquant le processus de résorption ostéoclasique. Cette approche thérapeutique, peu ou pas utilisée par les parodontistes français mérite toute notre attention. Une meilleure compréhension des mécanismes de l'inflammation afin de les contrôler est une des perspectives d'avenir de notre spécialité.

LECTURES CONSEILLÉES

1. Ashley RA. Clinical trials of a matrix metalloproteinase inhibitor in human periodontal disease. SDD. Clinical Research Team Ann NY Acad. Sci 1999; 879: 335-346.
2. Cianco S; Ashley R. Safety and efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. Adv. Dent. Des. 1998; 12: 27-31.
3. Folgueras AR; Pendas AM; Sanchez LM; Lopez Otin C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. Internat. J. Devp. Biol. 2004; 48: 411-424.
4. Gapski R; Barr JL; Sarment DP; Layher MG; Socransky SS; Giannobile WV. Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair: a proof of concept trial. J. Periodontol 2004; 75: 441-452.
5. Gapski R; Hastrup M; Van Dyke TE; Oringer RJ; Wang S; Braun TM; Giannobile WV. Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: result of a multi-center randomized-controlled clinical trial. J. Clin. Periodontol. 2009; 36: 149-15.
6. Mattout C. Le rôle de l'inflammation. Inf Dent 2009 15: 794-798.



Bibliographie intégrale de cet article sur :
www.information-dentaire.fr

Évaluation réponses en ligne sur notre site www.information-dentaire.fr

1. Les MMPs sont sécrétées uniquement par les fibroblastes gingivaux. ☐ V ☐ F
2. Le niveau d'ICTP est diminué au cours des maladies parodontales. ☐ V ☐ F
3. Des niveaux élevés de MMP8 ont été rapportés dans des sites. ☐ V ☐ F
4. Une faible dose de doxycycline peut inhiber l'action des MMPs. ☐ V ☐ F

Abréviations

ICTP	téloptide carboxy-terminal de type I
IL1	interleukine 1
LPS	lipopolysaccharides collagène
MMPs	metalloprotéinases
PMN	polynucleares neutrophiles
TNF	Tumor necrosing Factor

Auteur Catherine Mattout
Groupe d'Études en Parodontologie
et Implantologie,
224, avenue du Prado 13008 Marseille

* Periostat, Galderma labs Fortworth TX