

Diplôme Inter-Universitaire
« *Phytothérapie, aromathérapie : données actuelles, limites* »
Universités Paris-Descartes et Paris-Sud

Année universitaire 2018-2019

SAVARD Guillaume

inscrit à l'Université Paris-Descartes

Mémoire :

**Maladies parodontales et phytothérapie :
état des lieux et perspectives.**



dr.g.savard@gmail.com

1^{re} session

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	3
2. LES MALADIES PARODONTALES.....	4
3. PLACE DE LA PHYTOTHÉRAPIE.....	6
4. MÉTHODE ET LIMITES.....	7
5. PHYTOTHÉRAPIE & PARODONTOLOGIE.....	8
a) Plantes et extraits.....	8
b) Pharmacopées nationales et populaires.....	20
c) Bains de bouche, dentifrice et l'oil pulling.....	24
d) Prébiotiques, vitamines, minéraux.....	28
e) Algues.....	29
f) Probiotiques.....	31
g) Produits de la ruche.....	31
h) Place des polyphénols.....	32
6. CONCLUSION.....	33
Index.....	36
Bibliographie.....	40
Annexe 1.....	48
Annexe 2.....	49

1. INTRODUCTION

Si les yeux sont le miroir de l'âme, la bouche est le miroir de la santé.

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires chroniques initiées et perpétuées par une dysbiose orale qui détruisent progressivement les tissus de soutien des dents. Leur prévalence est importante dans la population mondiale. Elles présentent des enjeux réels pour la santé ; d'abord en tant que foyers infectieux et inflammatoires, ensuite par les rapports qu'elles entretiennent avec la santé générale et un certain nombre de maladies générales. Elles ont récemment fait l'objet d'une nouvelle classification en fonction des avancées de la recherche, signe épistémologique d'une science encore en mouvement et d'entités nosologiques aux prolongements parfois flous [Caton, 2018].

La recherche en phytothérapie liée à ce domaine – en témoigne l'accroissement du nombre de publications indexées sur *pubmed* – est de plus en plus importante. L'argumentation en faveur de la phyto-aromathérapie porte sur plusieurs points. Le premier est la nécessité de lutter contre la résistance et le sur-usage des antibiotiques en puisant dans les plantes des alternatives crédibles. Le second est le besoin de suppléer aux effets secondaires d'un usage prolongé de la chlorhexidine en bain de bouche (coloration des dents, dysgueusie, mycose) dans le cadre du traitement mais aussi, compte-tenu que l'observance aux mesures d'hygiène quotidienne n'est pas toujours complète, en adjuvant du brossage. Un argument moins cité est le fait que les antibiothérapies ne ciblent pas les éventuels virus et protozoaires présents dans les biofilms bactériens.

Il reste cependant de nombreuses limites dans la littérature. D'abord elle ne semble intéresser que peu le monde occidental, à part des travaux au Canada et quelques publications d'Europe centrale. Nombre de publications sont issues d'Inde, du Brésil, de Chine, voire du Japon, d'Iran ou de Thaïlande. Ensuite, la force des études est souvent faible. En clinique, malgré une bonne méthodologie, les effectifs sont petits. *In vitro*, les résultats sont rapidement probants, mais portent sur des études souche à souche et plus rarement sur des biofilms (qui présentent des caractéristiques et des résistances supérieures).

Néanmoins, car elle implique un biofilm pathogène accessible dans la cavité buccale, car sa prise en charge est centrée sur le geste chirurgical et l'antibiothérapie complémentaire et car elle entretient des rapports étroits avec l'état de santé générale du patient, la maladie parodontale semble un terrain pertinent pour une approche complémentaire fondée sur la phytothérapie et l'aromathérapie. Une perspective séduisante conduit également à l'emploi de probiotiques dans l'idée de lutter contre la dysbiose ; les résultats y sont encore attendus.

L'approche en phytothérapie peut donc reposer sur les activités suivantes des drogues végétales :

- antiseptique, antibactérienne, antivirale, antibiotique, antifongique locale ou générale ;
- anti-inflammatoire, adaptogène et régulatrice de l'immunité ;
- à impact sur les maladies systémiques en rapport : stress, dépression, sur-poids, diabète, plaques d'athérome, etc.

Dans la présentation de ce mémoire, je distinguerai plusieurs temps. Parce qu'elles sont largement

méconnues et sous-estimés, une première partie présentera les maladies parodontales et soulignera les caractéristiques exceptionnelles d'une bactérie : *porphyromonas gingivalis*. Dans un deuxième temps, je recontextualiserai la place générale de la phytothérapie et les arguments la soutenant en parodontologie. Dans un troisième temps, j'exposerai la méthode de recherche employée pour ce mémoire ainsi que ses limites. Dans une quatrième et majeure partie, seront décrits les résultats de cette recherche, organisés dans l'ordre suivant :

- plantes et extraits ;
- pharmacopées nationales et populaires ;
- bains de bouche, dentifrice et l'*oil pulling* ;
- prébiotiques, vitamines, minéraux ;
- algues ;
- probiotiques ;
- produits de la ruche ;
- place des polyphénols.

L'aromathérapie, qui ferait l'objet de 50 % en plus du volume présenté ici, a été volontairement mise de côté. Enfin, dans une cinquième partie, je conclurai sur l'état des lieux et les perspectives en phytothérapie dans le cadre des maladies parodontales.

2. LES MALADIES PARODONTALES

Définition. Les maladies parodontales (ou parodontites) sont des maladies inflammatoires chroniques multifactorielles initiées et perpétuées par une dysbiose orale qui aboutissent à la destruction progressive des tissus de soutien des dents [Papapanou, 2018]. Parmi les facteurs de risque associés aux parodontites, on retrouve notamment : mauvaise hygiène buccale, surpoids et mauvaise hygiène de vie, tabagisme, stress, carences en vitamines et minéraux et quelques facteurs héréditaires [Nibali, 2019].

Prévalence et conséquences. Leur prévalence est importante dans la population mondiale. En France, une étude de 2003 estime de 82,23 % à 95,40 % le nombre d'adultes de 35 à 64 ans présentant une poche parodontale ou une perte d'attache clinique ; environ 50 % des adultes souffriraient d'une perte d'attache sévère [Bourgeois, 2007]. Elles présentent des enjeux réels pour la santé. D'abord, elles constituent des foyers infectieux en bouche pouvant entraîner douleurs, abcès parodontaux, gêne fonctionnelle et esthétique (sociale), perte des dents et des tissus parodontaux, halitose et infections à distance. Ensuite, elles entretiennent des rapports étroits avec la santé générale et un certain nombre de maladies. Les parodontites sont associées à la présence de plaque d'athérome, au diabète, aux maladies cardio-vasculaires, à différents cancers – dont les cancers gastro-intestinaux et pancréatiques [Bracci, 2017], oraux et pulmonaires [Michaud, 2017, Zhao, 2017] - , à la polyarthrite rhumatoïde, aux naissances prématurées, à une mortalité supérieure dans la population, au syndrome métabolique [Deng, 2017, Lamster, 2017], aux maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn) [Lira-

Junior, 2016]. Le diabète est lui-même un facteur de risque des parodontites. De façon intéressante, le traitement d'une parodontite améliore significativement le contrôle du diabète [Teshome, 2017 , Wang, 2014]. On retrouve l'un des principaux parodontogènes (*porphyromonas gingivalis*) dans certains cancers oro-pharyngés, dans le cancer du pancréas et en cofacteur de gravité dans le cancer du colon [Olsen, 2019] et dans des modèles expérimentaux de maladie d'Alzheimer ainsi que comme marqueur clinique [Ilievski, 2018, Choi, 2019].

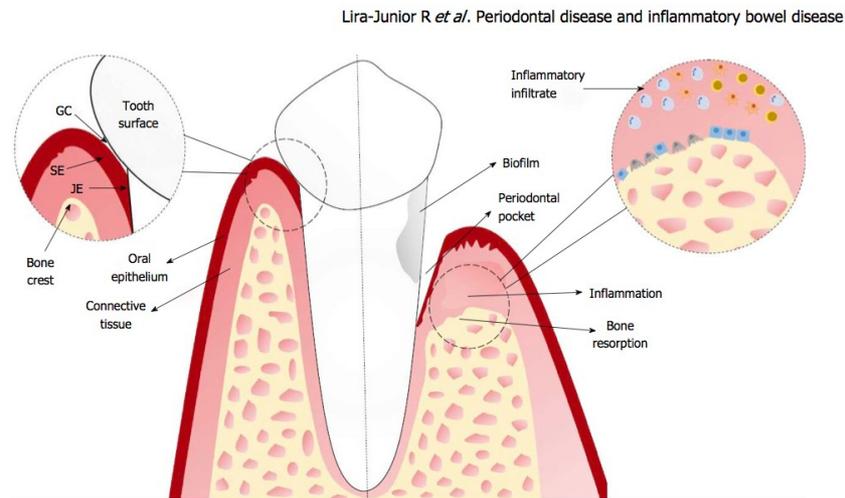


Figure 1 Depiction of the tooth inserted into the alveolar bone in a scenario of periodontal health (left) and periodontitis (right). In periodontal health, the alveolar bone and connective tissue are covered by the oral epithelium. The junctional epithelium (JE) connects the gingiva to the tooth, and the gingival crevice (GC) is the area between the sulcular epithelium (SE) and the tooth surface. In periodontitis, there is a periodontal pocket, a severe inflammatory infiltrate in response to the biofilm, and bone resorption.

À propos d'un pathogène remarquable. La part infectieuse des maladies parodontales est liée à tout un ensemble de bactéries, protozoaires, virus et archées [Deng, 2017]. Les bactéries principalement impliquées ont été identifiées et classées en « complexe » en fonction de leur parenté clinique et pathogénique [Socransky, 1998]. Le pathogène emblématique et le plus étudié des parodontites, aujourd'hui, est *porphyromonas gingivalis*, bactérie GRAM (-). Ce dernier est capable [Mysak, 2014] d'envahir les tissus parodontaux, d'échapper aux cellules de défense, d'activer l'autophagie cellulaire et de supprimer l'apoptose (pour ménager sa niche), de résister au stress oxydatif, d'induire de très hauts niveaux de cytokines pro-inflammatoires, d'augmenter le taux de RANKL (facteur d'ostéoclasie). Il possède des enzymes protéolytiques, utilise le fer des saignements des lésions épithéliales inflammatoires, notamment au fond des poches parodontales, et peut se lier à des protéines salivaires, à la matrice extracellulaire, aux bactéries commensales et aux cellules. Il peut adhérer aux cellules épithéliales, les envahir et s'y répliquer. Les lipopolysaccharides (LPS) de *p. gingivalis* circulent de façon systémique chez plus de 50 % des patients atteints de parodontites. La bactérie subvertit l'immunité et détruit la microbiote symbiotique [Maekawa, 2014]. Ces phénomènes pourraient expliquer son association et son rôle de facteur de virulence dans le contexte des cancers déjà cités : *p. gingivalis* favorise à distance les métastases, la chimio-résistance et accélère la prolifération des cellules tumorales [Olsen, 2019].

Aggregatibacter actinomycetemcomitans a également un rôle clef dans les parodontites agressives. Il peut coloniser les surfaces biologiques et non biologiques, former des biofilms qui protègent des antibiothérapies classiques et provoquer l'apoptose et la lyse des leucocytes humains [Ben Lagha, 2018, Gholizadeh, 2017].

Biofilm & quorum sensing. L'un des facteurs de complexité dans le développement et le traitement des parodontites sont les *biofilms*. Un biofilm correspond à la méta-organisation de populations de micro-organismes au sein d'une matrice extra-cellulaire qui leur permet autant l'adhésion aux surfaces organiques ou inorganiques¹ que la communication entre eux [Akhawaya, 2018]. Au sein des biofilms se développe le *quorum sensing* qui représente la faculté des micro-organismes à communiquer, avertir d'une menace, résister aux antibiotiques [Yada, 2015, Basavaraju, 2016]. Les biofilms rendent donc plus difficile l'accès des antiseptiques potentiels aux membranes des bactéries, permettent aux micro-organismes d'organiser une virulence, une résistance et une résilience supérieures et se situent notamment – dans le cadre des maladies parodontales - au fond des poches parodontales à distance de la lumière orale et hors de portée parfois des instruments et des médicaments ou produits.

Prise en charge. Le traitement consiste en l'élimination professionnelle régulière des biofilms bactériens ainsi que du tartre (détartrage, surfaçages, maintenance 2 à 4 fois par an) et en l'entretien biquotidien (au moins) par le patient (brossage, moyens interdentaires, adjuvants) [Kinane, 2017]. L'assainissement des poches parodontales qui auront résisté au traitement initial se fait aux moyens de gestes chirurgicaux (surfaçages/curetages sous lambeau chirurgical) plus invasifs. La prescription d'antibiotiques fait partie de l'arsenal thérapeutique. Ceci cependant n'élimine pas l'ensemble des micro-organismes pathogènes. L'éducation du patient (aux techniques d'hygiène notamment), la modification des facteurs de risque et la régularité de la maintenance parodontale ont une place centrale dans la réussite du traitement. Une maladie parodontale peut donc être sous contrôle, sans expression clinique. En aucune mesure on ne peut affirmer en être guéri dans le sens d'une éradication totale et définitive. Les adjuvants au traitement initial et à la maintenance ont une utilité qu'il faut cependant bien mesurer et vis-à-vis de laquelle il convient de garder une certaine prudence scientifique : antibiotiques locaux ou systémiques, thérapie photo-dynamique, usage de lasers, povidone-iodine / bétadine, chlorhexidine.

3. PLACE DE LA PHYTOTHÉRAPIE

Le règne végétal exerce une fascination croissante ; à l'heure de cet Anthropocène où l'on semble pour certains se diriger vers une *Renaissance Sauvage*², un nouveau rapport de l'Homme à la Nature est rendu nécessaire par les effets de notre mode de vie. Les produits « bio » et « naturel » connaissent un engouement croissant³. Dans le domaine de la santé cela se reflète dans l'intérêt populaire pour les huiles essentielles ou les remèdes, souvent « maison » ou « de grand-mère », à base de plantes.

Pour autant, l'idée que la plante est toujours bonne, que le « bio » est supérieur en qualité, que tout ceci est un cadeau de la Nature pour nous soigner ne résiste à l'épreuve ni de l'histoire

1 En pratique comme l'émail des dents ou la surface des implants ou prothèses dentaires.

2 Guillaume Logé, *La Renaissance Sauvage*, 2019, PUF – hors collection. ISBN: 978-2-13-081657-7

3 Preuve en est que même les grandes enseignes lancent leurs gammes.

ni de la toxicologie. Nombre de plantes ont servi à empoisonner ou tuer par le passé. Nombre de plantes sont toxiques ou ont des effets biologiques réels dont les excès ou le mésusage peuvent provoquer des dommages irréversibles. Enfin, les préparations ne sont pas toujours exemptes de toxiques, contaminants ou adultérations.

La recherche en phytothérapie et aromathérapie liée aux maladies parodontales va croissante. Il s'agit d'abord de contrôler l'infection, voire d'agir sur ce qui est hors de portée des antibiotiques. Ensuite, de traiter la part inflammatoire des parodontites. S'y ajoute des intérêts plus récents de lutte contre l'adhésion bactérienne, la formation des biofilms, l'activité des enzymes bactériennes ou encore la part croissante accordée aux probiotiques.

Dans la littérature dentaire concernant la phytothérapie et les parodontites, les principaux arguments retrouvés pour justifier la recherche sur les plantes et leurs extraits sont : - éviter les effets secondaires des antibiotiques et de la chlorhexidine, - trouver des alternatives dans un contexte de résistance croissante aux antibiotiques, - valoriser, conserver, étudier, comprendre et assurer la sécurité des pratiques et pharmacopées locales pour une population mondiale ayant, *de facto*, principalement accès aux plantes pour se soigner et – développer des thérapies plus accessibles et moins coûteuses que les médicaments. Ceci peut être envisagé de façon parfaitement alternative ou de manière complémentaire, voire en synergie⁴.

4. MÉTHODE ET LIMITES

Le présent travail fait la synthèse d'un **parcours dans la littérature scientifique**, centrée principalement sur les années 2000 et 2010, avec les mots clefs suivants sur PubMed : *plants, essential oil, periodontitis, gingivitis, phytotherapia*. Certaines recherches ont été faites ensuite de proche en proche sur les sites des éditeurs, par les noms d'auteurs ou les bibliographies. De manière plus focale, d'autres se sont faites à partir d'une plante ou d'une molécule spécifique : *resveratrol, thym essential oil, algae, probiotics, ...* Autant que faire se peut, je soulignerai les plantes ayant fait l'objet d'un intérêt soutenu ou itératif, quoique parfois daté. En les distinguant des plantes étudiées plus ponctuellement ou ayant fait l'objet d'une ou deux publications.

Sur le plan des **limitations**, (1) il est important de bien spécifier que la recherche s'est faite dans le champs des parodontites. Il y a donc des plantes ou molécules parfaitement connues et d'usage courant et prouvé qui peuvent, cependant, n'avoir été l'objet que de rares applications en parodontologie. Le nombre de publications n'est pas nécessairement représentatif de l'intérêt desdites plantes. Ensuite, (2) cette revue n'a pas prétention à être « systématique » bien qu'elle correspond à l'extraction de plus de 240 publications. Enfin, (3) le présent mémoire, pour des raisons de taille, ne présentera pas les données rencontrées relatives à l'aromathérapie qui, quoique faisant l'objet d'un intérêt moins extensif dans la littérature, possède un rôle certain en parodontologie.

4 Il est question dans certaines publications de synergies entre antibiotiques et huiles essentielles.

5. PHYTOTHÉRAPIE & PARODONTOLOGIE

a) Plantes et extraits

Allium sativum L. (*Amaryllidaceae*). L'ail a des propriétés antibactériennes, antifongiques et antivirales [Ahuja, 2014]. Dans une étude *in vitro* sur 20 pathogènes, un extrait d'ail – contenant 220 µg/mL d'allicine - inhibe ou détruit la plupart des bactéries. L'action est plus prononcée sur les bactéries GRAM (-). De façon très intéressante, les bactéries parodontogènes testées sont parmi les premières atteintes et *p. gingivalis* voit ses activités générales des protéases et *trypsine-like* pratiquement annulées [Bakri, 2005]. Quatre extraits aqueux filtrés (de concentration 5, 10, 20 et 100 %) ont été testés contre différentes bactéries pathogènes *in vitro*. L'extrait à 100 % s'est avéré moins efficace ; les autres étant équivalents, les auteurs plaident pour l'usage de l'extrait le moins concentré (à 5%) [Houshmand, 2013]. Contre *p. gingivalis*, l'extrait aqueux d'ail semble même supérieur à un extrait éthanolique [Shetty, 2013]. L'extrait d'ail semble un peu moins efficace que la chlorhexidine. Il serait cependant moins cytotoxique et aurait moins d'effets secondaires. On rapporte cependant, lors de l'usage de bain de bouche à l'ail, quelques effets indésirables : nausées, halitose, mauvais goût. Des techniques de désodorisation de l'ail existent désormais pour contrer ces effets [Houshmand, 2013]. *In vitro* un bain de bouche à l'ail ne présente pas de différence significative avec la chlorhexidine [Ajay Rao, 2014].



En tenant compte des précautions générales liées à l'usage de l'ail, des extraits d'*allium sativum*, de par ses propriétés importantes, peuvent présenter un intérêt dans le traitement des parodontites.

Aloe vera L. (*Xanthorrhoeaceae*). Le gel d'*aloe vera* est tiré de la partie centrale de la feuille. Son contenu est riche en composés potentiellement actifs pour la santé humaine et l'aloès a montré une efficacité générale anti-inflammatoire, antivirale, antibactérienne et anti-oxydative [Sachdeva, 2016]. Un essai clinique randomisé sur 90 volontaires a évalué les effets, en adjuvant lors d'un traitement initial par surfaçage, de 3 gels placés topiquement par un opérateur : un placebo, un gel à 1% de metformine⁵ et un gel d'*Aloe vera* [Kurian, 2018]. Tous les paramètres cliniques, à 6 et 12 mois, sont meilleurs dans les 2 derniers groupes par rapport au placebo. L'*Aloe vera* est antimicrobien, réduit l'oedème des tissus mous et a une action antiseptique dans les poches parodontales. Dans l'étude citée la Metformine est équivalente et n'est supérieure que sur des paramètres clinico-radiographiques.



L'*Aloe vera* paraît avoir un rôle prometteur en dentisterie et si on doit encore déterminer les paramètres de son application clinique [Tayal, 2014], la forme de gel en topique semble pertinente et commode⁶.

Ananas comosus (L.) Merr. (*Bromeliaceae*). *Ananas* ; *pineapple* en anglais. La bromélaïne est un sous-produit de la culture de l'ananas. Des auteurs ont évalué l'efficacité de la bromélaïne, *in vitro*, sur

5 Molécule du traitement du diabète, elle a un rôle de protection osseuse.

6 Dentiste étant un métier d'abord chirurgical, contrôler par la main est cognitivement rassurant.

des cultures de : *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*, *Aggregatibacter actinomycetem-comitans* et *Porphyromonas gingivalis* [Praveen, 2014]. Employée pour son activité anti-inflammatoire, la bromélaïne s'avère anti-bactérienne contre les souches testés. Le mode d'action serait une inhibition de l'adhésion bactérienne.

***Angelica dahurica* (Hoffm.) Benth. & Hook.f. ex Franch. & Sav. (Apiaceae).** Un extrait éthanolique (à 50 %) de racine de la drogue végétale a été évalué sur le modèle de la parodontite induite par ligature chez le rat⁷. 1 à 100 mL ont été appliqués topiquement pendant 14 jours. *Angelica dahurica* a montré un potentiel anti-inflammatoire en réduisant l'expression de nombreuses cytokines pro-inflammatoires au niveau gingival ainsi que sur des macrophages stimulés par LPS. Les auteurs soulignent l'intérêt potentiel de l'extrait, dans son application topique directe, en cas d'hyperplasie gingivale et de parodontite [Lee, 2017].

***Arnica montana* L. (Asteraceae / compositaceae).** Une étude a évalué l'efficacité antimicrobienne de l'*Arnica* (10% m/v) contre différents pathogènes oraux. L'extrait n'avait pas d'effet particulier [Koo, 2000]. Il semblerait pourtant utile contre la gingivite et un extrait méthanolique s'est montré actif contre un ensemble de pathogènes parodontaux dans une autre étude [Iauk, 2003]. Il en existe un usage dans la pharmacopée traditionnelle mexicaine.

***Azadirachta indica* A. Juss. (Meliaceae).** *Neem* pour les indiens. Dans leur revue systématique de la littérature concernant l'effet du *Neem* en bain de bouche sur la plaque dentaire et le contrôle de la gingivite, Dhinga et Vandana rapportent l'existence de 3 essais cliniques randomisés [Dhinga, 2017]. Cependant aucune méta-analyse n'a été possible, les méthodologies sont hétérogènes et le degré de preuve faible. Malgré le manque d'études plus puissantes, un bain de bouche contenant *Azadirachta indica* semble efficace, voire autant que la chlorhexidine, pour contrôler la plaque dentaire et réduire l'inflammation gingivale [Dhinga, 2017]. Un essai clinique randomisé (47 à 51 sujets par groupe) dans la prise en charge des parodontites chroniques a comparé différentes préparations et extraits ainsi qu'un bain de bouche à la chlorhexidine. L'étude montre la supériorité du *Neem* et de deux préparations ayurvédiques⁸ (lors d'un usage d'au moins 3 mois) sur la chlorhexidine [Mittal, 2018].

Berbérine. C'est un alcaloïde benzylisoquinoline tirée de différentes plantes dont *Coptidis rhizoma*. La forme la plus efficace est l'hydroxychlorure de berbérine (*berberine hydroxychloride*) et semble constituer un sujet d'étude récent en parodontologie. Dans une publication sur un modèle de cellules souches du ligament parodontal (celles-là à même de réparer les tissus parodontaux lésés) soumises à des phénomènes de glycations minant un diabète, la berbérine s'est avérée réduire la décroissance du potentiel ostéogénique. Elle présenterait un intérêt potentiel pour la régénération ou la préservation des tissus dans le cas de patients diabétiques atteints de parodontites [Zhang LN, 2019]. Dans une autre étude *in vitro*, sur des cellules souches mésenchymateuses, la berbérine a non seulement inhibé la croissance de *p. gingivalis* et l'activité de la gingipaine, mais a également contrebalancé les effets dépressifs de *p. gingivalis* sur les gènes liés à l'ostéogénèse signant ici une possible activité de promotion de l'ostéogénèse [Zhang R, 2019]. Tu *et al.* démontrent l'efficacité de la berbérine contre l'expression *in vitro* des MMP⁹ dans un modèle de fibroblastes stimulé par LPS de *p. gingivalis* et comme réducteur de la destruction des tissus parodontaux dans le modèle de la ligature

7 Le modèle est décrit en annexe.

8 *Dashansanskar churana* et *Khadiradi vati*. Voir partie sur les bains de bouches.

9 *Human matrix metalloproteinase*.

[Tu, 2013].

Les actions possibles de la berbérine dans la différenciation ostéogénétique, comme antibactérien et régulateur de *p. gingivalis* et son rôle pour contrer les effets potentiels de glycation en font une molécule d'intérêt pour de futures recherches dans le traitement des parodontites et la régénération des tissus parodontaux.

***Caesalpinia sappan* L.** (*Fabaceae / Leguminosae*). *Sappan lignum*. Lors d'une étude sur des plantes de la pharmacopée coréenne, *Sappan lignum* s'est montré fortement antibactérien *in vitro* sur des pathogènes carieux et parodontaux [Yim, 2013]. Ceci apporte un argument à l'usage traditionnel et en justifie le maintien.

***Calendula officinalis* L.** (*Asteraceae*). Le souci (*marigold* en anglais) a fait l'objet de quelques études. Un extrait éthanolique a été expérimenté *in vitro* de manière peu convaincante comme antibactérien [Iauk, 2003]. Un extrait hydro-alcoolique en bain de bouche a réduit la perte osseuse sur la parodontite expérimentale par ligature chez le rat, ce qui pourrait s'expliquer par les effets anti-inflammatoire de *Calendula off.* [Alexandre, 2018]. Cet effet serait lié à la quercétine qui inhibe *in vitro* les MMP et réduit les taux de cytokines pro-inflammatoires¹⁰ sur le fibroblaste. De manière intéressante au regard du concept du *totum*, cet effet est plus important pour *Calendula off.* que pour la quercétine isolée [Saini, 2012]. La dose est non toxique sur le fibroblaste. *Calendula officinalis* présente vraisemblablement un intérêt dans la modulation de la réponse inflammatoire en parodontologie.

***Camellia sinensis* L.** (*Theaceae*). *Thé vert ; green tea*. Le thé contient des flavonoïdes, des minéraux et des polyphénols anti-oxydants. Pour la recherche, on en extrait classiquement l'épigallocatechine gallate (EGCG). Un dentifrice contenant des catéchines de thé vert a été appliqué topiquement sur des rats avec parodontite provoquée ; on observe une réduction du stress oxydatif et des cytokines pro-inflammatoires [Maruyama, 2011]. L'EGCG et un extrait de thé vert inhibe l'adhésion de *p. gingivalis* (l'expression de ses gènes de virulence) ainsi que le *quorum sensing*. L'effet est supérieur encore en association au métronidazole [Fournier-Larente, 2016]. Un extrait aqueux de thé vert s'avère antibactérien *in vitro* sur bactéries isolées et l'impact du thé vert sur les paramètres cliniques (comme l'indice de plaque ou le saignement au sondage) a été étudié à plusieurs reprises. La consommation quotidienne de thé vert (à raison de 2 prises par jour après les brossages, pendant 6 semaines) a des effets modérées mais significatifs et positifs après traitement parodontal initial [Taleghani, 2018]. Sur un modèle en 3D de cellules épithéliales et conjonctives, de l'EGCG de thé vert additionnée de proanthocyanidines (de canneberge) et de cathelicidine (LL 37)¹¹ réduisent l'expression des cytokines pro-inflammatoires [Lombardo Bedran, 2015]. La synergie montre des résultats intéressants.

Dans un essai clinique randomisé impliquant 40 sujets, un bain de bouche au thé vert (à 1% de tanins) a été comparé à la chlorhexidine (0,12 %) [Radafshar, 2017]. La situation clinique à 28 jours est améliorée dans les 2 groupes. Le bain de bouche au thé colorait moins les dents que celui à la chlorhexidine. Les auteurs l'évoquent alors en alternative lors de la grossesse, l'enfance ou dans les situations de dépendance et handicap. Consommé ou intégré comme adjuvant en bain de bouche,

¹⁰ *Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , IL-6 et IL-8.*

¹¹ Peptide antimicrobien naturel cutané.

dentifrice ou gel, *Camellia sinensis* semble présenter un intérêt anti-inflammatoire et anti-bactérien.

***Castanopsis lamontii* Hance (Fagaceae).** Cet arbre asiatique persistant est utilisé dans le sud-est de la Chine comme anti-inflammatoire dans le cas des parodontites et des pharyngites. Il y a peu à pas de données scientifiques pour valider cet usage. Des auteurs ont évalué un extrait aqueux de *Castanopsis lamontii* [Gao, 2019]. Cet extrait est riche en polyphénols (en concentration supérieure au thé vert ; épicatechine, procyanidine B2 et catéchines principalement). Il a été testé *in vitro* sur des souches bactériennes (*p. gingivalis*, *streptococcus* b-hémolytique, *s. aureus* et *e. coli*), sur des cellules modèle inflammatoire et modèle de stress oxydatif. La toxicité a été évaluée également : elle est nulle en pratique. L'extrait aqueux de *Castanopsis lamontii* se révèle, *in vitro*, un excellent antibactérien, anti-inflammatoire et anti-oxydant. L'épicathécine et la procyanidine B2 en étant les actifs principaux¹².



Figure 1. The buds of *Castanopsis lamontii* (A) and its infusion (B).

***Curcuma longa* L. & curcumine (Zingiberaceae).** Un extrait méthanolique du curcuma permet d'isoler le *xanthorrhizol* qui est efficace, *in vitro*, contre *p. gingivalis* et *streptococcus spp.* de manière un peu moins prononcée que la chlorhexidine [Hwang, 2000]. Le *curcumol* est une molécule isolée de l'huile essentielle de curcuma qui inhibe, de façon dose-dépendante, RANKL et donc la différenciation ostéoclasique [Yu, 2014]. L'inhibition du passage vers la résorption osseuse est un recours dans le traitement des parodontites.



La *curcumine* est connue pour ses effets anti-inflammatoire et anti-oxydants [Asteriou, 2018]. Sur le modèle de parodontite expérimentale par ligature sur des rats diabétiques traités avec insuline, l'adjonction de curcumine naturelle a réduit l'expression des cytokines pro-inflammatoires et la perte osseuse alvéolaire [Pimentel, 2019]. Dans le même modèle, hors contexte du diabète, elle a également un effet antibiotique sur *p. intermedia*, *f. nucleatum*, *t. denticola* et *p. gingivalis*. La sévérité et le profil des pertes osseuses lors d'une parodontite sont déterminés par l'importance de la réponse inflammatoire de l'organisme. Car elle inhibe aussi certaines cytokines (Il-17), la curcumine pourrait moduler cette réponse inflammatoire et donc réduire la sévérité et la forme des destructions tissulaires [Bakir, 2016, Asteriou, 2018].

La curcumine a été évaluée en bain de bouche (3 groupes de 10 sujets atteints de gingivite) face à la chlorhexidine et aux gestes quotidiens d'hygiène seuls [Muglikar, 2013]. Le bain de bouche donne des résultats supérieurs à l'hygiène seule et équivalents à la chlorhexidine. L'administration *per os* réduirait mieux la perte osseuse que l'application topique [de Oliveira, 2016]. La curcumine semble donc avoir un vrai rôle à jouer dans la prévention des parodontites [Bakir, 2016].

***Cyperus rotundus* L. (Cyperaceae).** *Souchet rond.* Un extrait hydro-alcoolique et une huile essentielle des tubercules de *Cyperus rotundus* ont été étudiés. Les deux ont des effets antibiotiques sur *s. mutans*, *a. actinomycetemcomitans* mais pas d'effet anti-fongique sur *c. albicans* [Khojarte, 2018]. L'extrait hydro-alcoolique est supérieur à l'huile essentielle. L'un comme l'autre sont moins cytotoxiques que la chlorhexidine. Ceci peut présenter un intérêt en prévention des affections parodontales.

¹² Quoique moins antibactérien que l'extrait comme *totum*.

Daidzéine (*7,4-dihydroxyisoflavone-7-glucoside*). La daidzéine est une isoflavone retrouvée dans les légumineux qui a des effets anti-cancéreux, anti-cholestérolémiant, anti-angiocardio-pathique, de promotion de la différenciation ostéoblastique et anti-ostéoporotique. Des auteurs, en orthopédie, se sont penchés sur l'activité ostéoclasique. La daidzéine inhibe *in vitro* la voie de signalisation de NF- κ B sur RANKL et, donc, régule l'activité ostéoclastique. Elle inhibe également, *in vivo*, la différenciation ostéoclastique dans un modèle stimulé par LPS [Wei, 2019]. Ce type d'approche pourrait se révéler intéressante dans le champs de la parodontologie.

Fragaria alba Crantz (*Rosaceae*). *Fraise* ; *strawberry* en anglais. Un extrait de fraise a un effet anti-inflammatoire *in vitro* sur les fibroblastes du derme dans un modèle de stress par le lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia coli* [Gasparrini, 2017]. L'extrait contient des polyphénols, de la vitamine C et des flavonoïdes. C'est une piste répliquable sur les tissus parodontaux avec vraisemblablement un mode d'action de la famille des polyphénols.

Garcinia mangostana L. (*Clusiaceae*) . Un gel à 4% d'extrait de péricarpe de mangoustier a été testé dans un essai clinique lors du traitement initial par surfaçage sur 25 patients [Mahendra, 2016]. Le gel sans l'extrait¹³ a été administré aux 25 patients du groupe contrôle, de la même manière, dans les poches parodontales. L'extrait est une poudre du péricarpe du fruit. Il y a une amélioration clinique significative sur les indices relevés¹⁴ du début jusqu'à 3 mois, fin du suivi. Malgré des effectifs réduits, comme c'est presque toujours le cas dans les publications concernant les parodontites et les produits à base de plantes, le protocole de l'étude et le choix du test statistique sont solides.



Un essai clinique randomisé antérieur confirme l'intérêt d'un gel contenant un extrait de péricarpe du fruit de *Garcinia mangostana* sur des paramètres cliniques après traitement parodontal initial par surfaçage (ici le groupe témoin ne reçoit aucun placebo) ; la composition de la plaque sous-gingivale redevient saine dans les groupes témoin et test, avec seulement moins de *cocci* dans ce dernier groupe [Rassameemasmaung, 2008]. La forme de gel est intéressante, l'application se faisant ici, professionnellement, lors du traitement initial.

Ginkgo biloba L. (*Ginkgoaceae*). Dans une étude sur un extrait de *Ginkgo biloba*, 32 rats sont répartis en 4 groupes : sans ligature, puis avec ligature (induisant une parodontite expérimentale), avec ligature et extrait à 28 mg/Kg/J pendant 11 jours et ligature et extrait à 56 mg/Kg/J pendant 11 jours. L'extrait réduit le nombre d'ostéoclastes, le degré d'inflammation et promeut l'activité ostéoblastique. La perte osseuse en est réduite. L'activité s'expliquerait ici par les propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires du *Ginkgo biloba* [Sezer, 2013]. Un essai clinique, en adjuvant du traitement parodontal, a impliqué 60 patients inclus de façon aléatoire soit dans le groupe témoin, soit dans le groupe avec utilisation de *Parocline*¹⁵ soit dans le groupe avec utilisation d'un extrait de *Ginkgo biloba*. Si les indices de plaque et de saignement ne diffèrent pas, la perte d'attache et la profondeur de poche sont réduites avec l'extrait. Ce dernier a un effet de réduction sur 4 bactéries

13 Mais toujours avec 0,1% d'huile essentielle de menthe poivrée (pour le goût).

14 Indices : profondeur de poche parodontale, niveau clinique d'attache gingivale, indice de saignement, indice de plaque.

15 *Periocline* en anglais. Laboratoire Sunstar ; Guidor. Préparation antibiotique d'application topique dans le cadre des traitements parodontaux. NB : l'usage local d'antibiotique est plutôt controversé dans la profession.

parodontopathiques supérieur ou équivalent à celui du *Parocline* [Cheng, 2014]. Le *Ginkgo biloba* semble une piste intéressante dans les adjuvants au traitement parodontal.

***Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae).** Réglisse ; liquorice en anglais. La réglisse a de nombreuses propriétés (antivirale, glucocorticoïdique, anti-inflammatoire, anti-oxydante, anti-ulcérate, ...) et contient notamment de la glycyrrhizine, de la glabridine et de la licoricidine. Dans leur article sur les intérêts de la réglisse en dentisterie, Sidhu *et al.*, pour le domaine parodontal, décrivent les résultats de différentes études [Sidhu, 2018]. La réglisse inhibe l'adhésion de *p. gingivalis* et la production de composés soufrés¹⁶. Un extrait de polysaccharide de racine inhibe l'adhésion de *p. gingivalis* et la formation du biofilm associé. La réglisse (ses extraits licoricidine et licoriflavane A) a des propriétés anti-inflammatoires (inhibition de Il-1b, Il-6, Il-8, TNF- α et LPS). Ceci prévient la perte osseuse. C'est ce que démontrent Takamori *et al.* dans un modèle de rat (les groupes traités par acide glycyrrhétinique ne présentent pas de perte osseuse, pas d'infiltrat de cellulaires inflammatoires et peu de présence du LPS de stimulation de la parodontite expérimentale) [Takamori, 2018]. Compte-tenu de son usage dans d'autres champs, *Glycyrrhiza glabra* mérite une attention significative dans la recherche sur le traitement des maladies parodontales.

***Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae / Clusiaceae).** Des capsules dosées à 300 mg de millepertuis (0,31 % d'hypericine, 3,0% d'hyperforine) ont réduit dans un essai clinique randomisé en double-aveugle les signes des stomatodynies (*burning mouth syndrom*) [Sardella, 2018]. Par contre, les symptômes exprimés sont améliorés dans les 2 groupes, sans différence inter-groupe. Pour les auteurs, ceci souligne l'importance de l'implication psychologique des patients dans le traitement¹⁷. Le millepertuis est photosensibilisant et a de bonnes propriétés anti-inflammatoires.

Dans le domaine parodontal, une équipe a étudié l'effet d'un extrait méthanolique d'*Hypericum perforatum* (2 mg/Kg/j *per os* pendant 8 jours) dans le modèle de la parodontite par ligature chez le rongeur [Paterniti, 2010]. L'extrait a eu de fortes propriétés anti-inflammatoires, a réduit l'extravasation plasmatique des neutrophiles et la résorption osseuse. Peu étudié en parodontologie mais bien connu par ailleurs, le millepertuis semble présenter un intérêt.

Insaponifiables de soja et d'avocat¹⁸. Une étude *in vitro* sur fibroblastes gingivaux obtenus sur patients sains et traités par Il-1 suggère un intérêt de l'extrait pour prévenir les effets délétères d'Il-16 [Kut-Lasserre, 2001]. Les insaponifiables de soja et d'avocat ont été testés sur le modèle de parodontite induite par ligature chez le rat¹⁹. Il en résulte : une augmentation de la phosphatase alcaline (protectrice), une expression inférieure de RANKL et moins de furcation atteinte²⁰ [Oliveira, 2017]. Le médicament correspondant a fait, et fait encore, l'objet de prescription. Médicament de l'arthrose, le service médical est jugé insuffisant en rhumatologie et en odontologie²¹. L'étude de 2017 serait de nature à nuancer cet avis.

16 Source de l'odeur caractéristique des parodontites, de l'halitose associée.

17 De l'effet *placebo* en somme.

18 Correspondants à la *Piasclédine* (laboratoire Expanscience).

19 Administration de 0,6 g/kg/jour sur 3 groupes de 21 sujets : 7 jours avant l'induction de la parodontite, le jour de l'induction et le jour de traitement. 1 groupe témoin de 21 sujets avec une solution saline.

20 Furcation : zone anatomique correspondant à l'endroit où 2 – voire plus – racines d'une même dent se séparent. Cette zone est en générale presque impossible à atteindre d'emblée par les moyens d'hygiène. C'est un facteur d'aggravation des lésions à cet endroit.

21 Voir : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1356131/fr/piasclédine (consulté le 21 juillet 2019)..

***Limonium brasiliense* (Boiss.) Kuntze** (*Plumbaginaceae*). Un extrait acétono-aqueux de rhizomes de *Limonium brasiliense* a été testé *in vitro* sur cellules épithéliales humaines. L'extrait contient de l'acide gallique, de l'EGCG et des samarangénines A et B principalement. À 100 µg/mL, l'adhésion de *p. gingivalis* est réduite de 80%, à 20 µg/mL, elle l'est de 75 % et l'activité de la gingipaïne est réduite de 75% [de Oliveira Caleare, 2017]. Les flavan-3-ols et proanthocyanidines de *Limonium brasiliense* peuvent revêtir un intérêt thérapeutique.

***Linum usitatissimum* L.** (*Linaceae*). Le lin ; *flax seed* en anglais. Le lin est utilisé à destination anti-oxydante et anti-inflammatoire. Un essai clinique, impliquant 3 groupes de 20 patients atteints de parodontites sur 90 jours, a montré qu'un gel biodégradable de lin (fabriqué à partir d'un extrait éthanolique des graines réduites en poudre) est aussi efficace qu'un AINS (*flurbiprofen*, dans la même forme de gel) sur différents indices cliniques [Pappu, 2019]. Le lin est riche en $\omega 3$ et $\omega 6$ ainsi qu'en acide- α -linoléique, lignanes et fibres. Pour les $\omega 3$, voir *infra*.

***Litsea japonica* (Thunb.) Juss.** (*Lauraceae*). Elle est présentée comme anti-oxydante, anti-inflammatoire, antidiabétique et en prévention de l'arthrose. Un extrait hydro-alcoolique (éthanol 80 %) des feuilles a été évalué *in vitro* sur un modèle de fibroblastes du ligament parodontal stimulés par un LPS [Yun, 2018]. L'extrait réduit l'expression de Il-6 et Il-8 et a un effet anti-inflammatoire après infection par différentes bactéries dont : *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*. L'extrait supprime l'effet de l'IL-1 pro-inflammatoire. L'effet anti-inflammatoire constaté pourrait être employé en prévention et lors du traitement des parodontites.

***Malva sylvestris* L.** (*Malvaceae*). Un extrait et une fraction chloroformique de *grande mauve* ont eu des effets antibactériens (sur *a. actinomycetemcomitans*, sur un modèle de 2 couches cellulaires épithéliale et conjonctive *in vitro*) et anti-inflammatoires (en réduisant l'expression des cytokines pro-inflammatoires). L'extrait chloroformique possédait le plus d'efficacité. La toxicité était jugée acceptable par les auteurs [Benso, 2016]. L'intérêt pour la plante est assez isolé malgré de bons résultats *in vitro*.

***Murraya paniculata* (L.) Jack** (*Rutaceae*). *Buis de Chine* ou *bois-jasmin*. C'est une plante médicinale du sud-est asiatique. Des extraits des feuilles à l'acétate d'ethyl et au méthanol ont été produits. Ils s'avèrent antibiotiques *in vitro* et réduisent l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans un modèle de macrophages stimulés par LPS. De l'extrait méthanolique, il est tiré 4 coumarines²² et 1 flavone²³. Toutes sont actives contre *p. gingivalis* et le murranganonesenecioate se révèle fortement anti-inflammatoire (sur modèle de monocytes stimulés par un PLS) [Rodanant, 2015]. Pour les auteurs, ces molécules pourraient donner lieu au développement de médicaments anti-bactériens dans le cadre des parodontites.

***Matricaria chamomilla* L.** (*Asteraceae*). Les capitules de la *matricaire* contiennent de nombreux composés phénoliques. On en tire une huile essentielle bleutée contenant des terpénoïdes (bisabolol) et des azulènes. Elle a un usage anti-inflammatoire, antimicrobien, antispasmodique et sédatif. En odontologie, elle facilite les



22 Coumarines : murrangatine, acétate de murrangatine, murranganonesenecioate et micropubescine.

23 Flavone : 3',4',5',7- tétraméthoxyflavone.

cicatrisations, stimule la ré-épithélialisation et réduit les indices de plaque et gingivaux [Sachdeva, 2016, Salehi, 2019]. Le dentifrice *Parodontax* en contient un extrait [Groppo, 2008]. Il existe un risque allergique et un risque théorique d'interaction avec la warfarine. Son application comme anti-inflammatoire sur les muqueuses, en extrait ou huile essentielle, semble intéressante. Son action antibactérienne contre *p. gingivalis* a été démontrée *in vitro* [Hans, 2016]. Son efficacité a été montrée en bain de bouche contre la gingivite pour les patients sous traitement orthodontique [Safiaghdam, 2018].

***Morinda citrifolia* L. (Rubiaceae).** *Nono, Noni* ou *pomme-chien*. Le *Noni* a un contenu chimique riche et complexe. Il a été étudié pour ses propriétés antibactérienne, antivirale, antifongique, antitumorale, analgésique, hypotensive, anti-inflammatoire ou encore de stimulation de l'immunité. Il y a un usage traditionnel dans la réparation osseuse et *Morinda citrifolia* améliore la différenciation de cellules du ligament parodontal vers l'ossification et la minéralisation. *Morinda citrifolia* pourrait s'avérer d'intérêt en parodontie [Sachdeva, 2016].

***Olea europaea* L. (Oleaceae).** *L'olivier*. Des auteurs ont étudié *in vitro* l'efficacité antibactérienne de 5 constituants de l'olivier : oleuropéine, acide maslinique, hydroxytyrosol, oléocanthal et oleacéine [Karygianni, 2019]. L'acide maslinique (triterpénoïde pentacyclique) était le plus actif, notamment contre *p. gingivalis*, *f. nucleatum* et *parvimonas micra*. Aucun impact sur *p. intermedia*. Des études contre les biofilms et *in vivo* sont nécessaires pour déterminer si une application clinique est possible ou non.

***Oryza sativa* L. (Poaceae).** Des peptides de riz ont été administrés en traitement local sur des souris (modèle de la parodontite induite par ligature) pendant 7 jours. Le peptide est injecté quotidiennement au niveau gingival. On obtient une inhibition de la perte osseuse inflammatoire. Les peptides inhibent la transcription de différents facteurs moléculaires pro-inflammatoires (IL-6, IL-1b et TNF) et ostéoclastique agissant comme régulateur de l'activité ostéoclastique dans le modèle de parodontite induite [Tamura, 2019]. Un dodécapeptide cationique issu de la cynate lyase de riz - CL(14-25)- inhibe *in vitro* *p. gingivalis* et *e. coli*. Les auteurs soulignent l'intérêt anti-inflammatoire et anti-ostéoclastique des peptides de riz dans un cadre nutraceutique (« d'alicament ») lors des traitements parodontaux [Takayama, 2016].

***Pinus pinaster* Aiton (Pinaceae).** On tire du *pinus pinaster* un extrait standardisé baptisé *Pycnogenol*²⁴. Il comprend environ 65 à 75 % de procyanidines (cathéchines, épicatechines) ainsi que des polyphénols (dont des flavonoïdes), acides phénoliques et cinnamiques. Dans sa revue générale de la littérature et de l'intérêt de l'extrait [D'Andrea, 2010], D'Andrea mentionne également l'inclusion, pour ses effets anti-inflammatoires, dans une pâte dentifrice. Un essai clinique randomisé en double-aveugle (sur 40 sujets) concernant une pâte à mâcher contenant du *Pycnogenol* (5 mg) a montré son efficacité dans la réduction de l'inflammation gingivale et de l'accumulation de plaque [Kimbrough, 2002].

***Piper betle* L. (Piperaceae).** Ou *bétel*. Parmi un échantillon de 12 drogues végétales thaïlandaises évaluées, c'est l'extrait éthanolique de bétel qui s'est avéré le plus antibactérien et antibiofilmogène

24 Horphag Research. « Pycnogenol® est l'extrait d'écorce du pin maritime des Landes de Gascogne, en France. C'est un ingrédient naturel exceptionnel, de première qualité, une combinaison unique de puissants antioxydants. » www.pycnogenol.com, consulté le 24.07.2019.

[Teanpaisan, 2017]. Un extrait fractionné s'est montré actif, dans une autre étude à partir de plantes thaïlandaises, contre *s. mutans* et *s. intermedius*. L'actif principal en cause est le 4-allylpyrocatechol [Phumat, 2018]. On remarquera, dans l'exposition orale, le risque de cancer lié à l'usage du bétel (ou de préparations en contenant) en chique, problème de santé publique en Asie [Thiéry, 2008]. On retrouvera la plante plus loin dans le paragraphe sur le pharmacopée thaïlandaise.

***Piper methysticum* G. Forst. (Piperaceae).** *Kava*. Il contient de la kavaïne connue comme ayant un potentiel anti-inflammatoire. Une étude sur modèle murin présentant une parodontite (induite par gavage de *p. gingivalis* et d'un anticorps anti-collagène de type II) a évalué l'impact d'injection intrapéritonéale de Kava-241 – un analogue de Kava à l'activité dite optimisée par chimie de synthèse [Alshammari, 2017]. Le traitement au Kava-241 réduit significativement l'effondrement épithélial et la perte osseuse alvéolaire. Il est associé à une réduction du nombre de cellule inflammatoire dans les tissus mous et à un accroissement du nombre de fibroblastes. C'est, pour les auteurs, une piste prometteuse de prévention et de traitement des maladies parodontales.

***Pistacia lentiscus* L. (Anacardiaceae).** *Lentisque pistachier* ou *arbre à mastic*. Karygianni *et al.* ont étudié l'efficacité antibactérienne *in vivo* de 3 extraits de *pistacia lentiscus* (acide 24Z-isomasticadiénolique, acide oléanolique et aldéhyde oléanonique) [Karygianni, 2019]. C'est l'acide oléanolique qui s'est montré le plus antibactérien des trois (sauf sur *p. intermedia*). Un extrait éthanolique, dosé à 2 %, de l'exsudat résineux de *pistacia lentiscus* inhibe *in vitro* les bactéries parodontopathiques [Koychev, 2017]. Il pourrait s'envisager comme bain de bouche avec moins d'effets secondaires que la chlorhexidine.

***Pistacia atlantica* Desf. (Anacardiaceae).** *Pistachier de l'Atlas*. On en tire huile essentielle. 40 hamsters présentant une mucosité expérimentale ont été divisé en 4 groupes (aucun traitement, le gel seul, gel à 5 % et gel à 10 % d'HE) [Tanideh, 2017]. La cicatrisation est accélérée de manière dose-dépendante avec l'huile essentielle. Cet effet cicatrisant peut s'avérer d'intérêt dans le traitement des parodontites.

Par ailleurs, différents composés phénoliques issus de *pistacia lentiscus* et *pistacia atlantica* et obtenu par extraction éthanolique pure ont montré une efficacité antibactérienne et antifongique (particulièrement) en dehors du champs de la parodontologie [Benhammou, 2008].

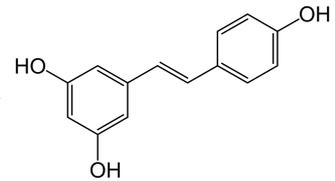
***Prunus mume* Siedblod & Zucc. (Rosaceae).** *Abricotier du Japon, ume*. Des auteurs ont étudié un extrait « MK615 » de *ume*. Cet extrait inhibe de nombreuses cytokines pro-inflammatoires *in vitro* lors de l'exposition de cellule au LPS de *p. gingivalis* [Moritomo-Yamashita, 2015]. Il a aussi un effet antibactérien sur *a. actinomycetemcomitans* et *p. gingivalis*. L'extrait MK615 de *prunus mume* est un candidat au développement de traitements complémentaires des maladies parodontales [Moritomo-Yamashita, 2012].

***Pueraria montana* var. *chinensis* (Ohwi) Sanjappa & Pradeep** (voire *Pueraria montana* (Lour.) Merr. ; car non précisé dans la publication) (*Fabaceae*). Ou *Kudzu*. L'isoflavonoïde majoritaire de la racine de Kudzu est la puérarine. Elle a été administrée par gavage (200 ou 400 mg/Kg par jour) à des rats dans le modèle de la parodontite induite par ligature [Yang, 2015]. La puérarine a réduit la perte osseuse alvéolaire, réduit la destruction du collagène et inhibé : RANKL, Il-1b, TNF- α , MMP-1 et MMP-9. Elle pourrait constituer d'après les auteurs un adjuvant des thérapeutiques parodontales.

Punica granatum L. (*Lythraceae / Punicaceae*). Grenadier, son fruit la *grenade* ; *pomegranate* en anglais. Cicatrisant et très anti-inflammatoire, on tire du grenadier : jus, huile des graines, péricarpe, feuilles, fleurs et racines. *Punica granatum* contient de l'acide ellagique, des flavonoïdes et anthocyanidines [Sachdeva, 2016]. Il inhibe la croissance bactérienne et fongique ainsi que du virus de l'herpès (qui se pourrait être un déclencheur du passage à la parodontite) [Prasad, 2014]. Le pouvoir anti-inflammatoire est lié aux propriétés : - immunorégulatrice, - d'inhibition des MMPs, PGE et NO, - de blocage de NF-kB, antioxydantes des flavonoïdes et - de lutte contre les radicaux libres [Prasad, 2014]. Des extraits de grenadier ont été testés en adjuvants des traitements mécaniques ou en bain de bouche et montrent une efficacité intéressante.



Resveratrol (polyphénol). Cette molécule que l'on retrouve notamment dans le raisin (ou la mûre) a fait l'objet d'un intérêt de la part de la recherche. Sur le modèle de parodontite par ligature chez le rat, on observe une diminution de la perte osseuse, ainsi que de Il-1b et TNF- α [Corréa, 2017]. L'ajout de curcumine dans cette étude n'a provoqué ni



effet additif ni effet synergique malgré des données contraires dans la littérature. Le *resveratrol* aurait un effet similaire à la *curcumine*. Sur ce même modèle en ajoutant l'inhalation de fumée de cigarette, le *resveratrol* régule Il-4, Th17/Th2 et réduit l'expression de RANKL [Ribeiro, 2017]. Sur un modèle fibroblastique, l'association *resveratrol* et *silymarine* a un effet anti-histaminique et régule l'expression des médiateurs pro-inflammatoires [Farzanegan, 2019]. La même association démontre des effets anti-inflammatoires dans le cadre de la maladie parodontale, toujours *in vitro* sur un modèle de fibroblastes gingivaux stimulés par un LPS [Shahidi, 2017].

Le *resveratrol* semble présenter un intérêt dans la régulation de l'inflammation dans le cadre des parodontites [Chin, 2017] : une méta-analyse montre son effet dans l'atténuation de la perte osseuse [Francelino Andrade, 2019].

Rhododendron ferrugineum L. (*Ericaceae*). *Laurier-rose des Alpes*. Une étude *in vitro* a évalué l'intérêt d'un extrait aqueux et des polysaccharides des feuilles de *Rhododendron ferrugineum* [Löhr, 2015]. Il en existe un usage traditionnel en Europe. L'extrait aqueux, à 1 mg/mL, inhibe l'adhésion bactérienne mais irrite les cellules eucaryotes. À 0,1 mg/mL, aucune toxicité n'est descendue, les cellules sont protégées de *p. gingivalis* et ne rentrent pas en processus inflammatoire. Il y a un effet anti-adhésion et cytoprotecteur. L'expression des cytokines pro-inflammatoires par *p. gingivalis* est inhibée. Les auteurs soulignent la toxicité connue des grayananes (diterpènes) chez les rhododendrons et mentionnent leurs faibles concentrations dans les feuilles et fruits fraîchement récoltés.

Rumex acetosa L. (*Polygonaceae*). *Oseille commune*, *Grande oseille*, *Oseille des prés* ou *vinette*. Un extrait enrichi en proanthocyanidines de *rumex acetosa* a inhibé *in vitro* de façon dose-dépendante l'adhésion de *p. gingivalis* jusqu'à 90 %. L'épicatchin-3-O-(4 β →8)-Epicatchin-3-O-Gallate – principal constituant de l'extrait - a interagi avec arg-gingipaïne (protéase, et donc facteur de virulence, de *p. gingivalis*) [Schmuck, 2015].

Salvadora persica L. (*salvadora, Salvadoraceae*). Également appelée *siwak* ou *miswak*. On récolte la racine de la plante pour en faire des bâtonnets utilisés comme moyen d'hygiène dans l'aire culturelle arabe. Il en existe de nombreuses formes commerciales. Son contenu est complexe : b-

sitosterol, acide m-anisique, chlorures, pyrrolidine, dérivés de la pipérine, quercétine, cendre, alcaloïdes, fluorures, silice, sulfures, vitamine C et des petites quantités de tannins, stérols, saponines [Halawany, 2012]. Le *miswak* a fait l'objet de publications. En dentifrice, lors d'un essai clinique randomisé (RCT), il était un peu inférieur au Parodontax²⁵ mais supérieur au Colgate Total [Azaripour, 2017]. Testé en bain de bouche avec du thé vert, il s'avère efficace et supérieur au placebo et au bain de bouche à la chlorhexidine [Abdulbaqi, 2016]. *In vitro*, *salvadora persica* inhibe les parodontogènes *p. gingivalis*, *a. actinomycetemcomitans* (et *s. mutans*, bactérie cariogène) [Uddin, 2014].

On retiendra la faible connaissance de sa toxicologie [Halawany, 2012] et des lésions gingivales et dentaires par effet mécanique lié à un usage trop intensif et répété du bâtonnet. Son intérêt est souligné, notamment pour les pays « en voie de développement » (selon l'expression consacrée). Utilisé correctement, il serait « au moins aussi efficace que la brosse à dents » [Henley-Smith, 2013]. D'après une revue de littérature [Halawany, 2012], il semble efficace, son usage est ancien et répandu et son intérêt est réel malgré les limitations des études et les précautions de son emploi.



***Salvia officinalis* L., *Salvia sclarea* L. (Lamiaceae).** *Sauge officinale* et *sauge sclarée*. Un extrait méthanolique de *salvia sclarea* s'est montré particulièrement antiseptique sur 8 bactéries parodontogènes orales testées *in vitro* [Hickl, 2018]. Avec un extrait à 200 mg/kg et par jour, en gavage chez le rat, on observe : une réduction des Il-1b, Il-6 et TNF- α , moins de lésions gingivales et une préservation de l'os alvéolaire [Kostić, 2017]. *Salvia officinalis* est aussi citée en médecine traditionnelle chinoise [Salehi, 2019]. Un bain de bouche contenant *salvia officinalis* a montré dans un essai clinique sur un échantillon de 40 patients son intérêt après 3 mois sur le niveau d'inflammation et l'accumulation de plaque [Sparabombe, 2019].

***Scrophularia striata* Boiss. (Scrophulariaceae).** Plante d'Iran, avec un usage traditionnel buccal et ORL. De nombreuses études semblent plaider en faveur de l'activité biologique anti-inflammatoire et antimicrobiennes de *scrophularia striata*. La plante est riche en iridoïdes, flavonoïdes, phénylpropanoïdes et acides phénoliques. Un bain de bouche (extrait hydro-alcoolique de *scrophularia striata*) a été comparé à « Irsha mouthwash » (« Listérine » iranienne) dans le cas de 55 patients atteints de parodontite chronique pendant 4 semaines. L'extrait est standardisé en acide gallique, quercétine et arpipgénine et se montre supérieur sur les indices retenus (indice de plaque, de saignement, profondeur de poche, comptage de *s. mutans*) au bain de bouche *Irsha* [Kerker, 2019]. La plante fait l'objet de recherche sur le territoire iranien.

***Scutellaria baicalensis* Georgi (Lamiaceae).** *Scutellaire du Baïkal*. C'est une plante importante en médecine traditionnelle chinoise où elle a aussi un usage dans les affections parodontales. On tire de la racine de la scutellaire un flavonoïde : la baicaline. Dans sa revue de la littérature, Ming *et al.* rapportent les effets de la baicaline dans le contexte des maladies parodontales. La racine de *scutellaria baicalensis* se révèle : antibactérienne (pour les parodontogènes), protectrice des tissus parodontaux, régulatrice des médiateurs pro-inflammatoires et des MMP et régulatrice de la réponse immunitaire innée [Ming, 2018]. La baicaline possède un rôle intéressant, appuyé sur une drogue végétale d'usage manifestement traditionnel, dans le cadre du traitement des maladies parodontales.

25 Pâte dentifrice. GlaxoSmithKine.

***Stemodia maritima* L.** (*Plantaginaceae* / *Scrophulariaceae*). Des auteurs ont étudié l'effet d'un extrait de feuilles fraîches récoltées pendant la période de floraison sur le modèle de la parodontite induite par ligature [Teixeira, 2017]. 30 rats ont été répartis en 2 groupes. Pendant 11 jours, la moitié a reçu un *placebo* salin, l'autre l'extrait (*per os*) à 0,2, 1 ou 5 mg/Kg. L'extrait de *Stemodia maritima* à 5 mg/Kg a réduit la perte osseuse, le stress oxydatif et les taux gingivaux de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , RANK, iNOS). Évalué sur les enzymes hépatiques et, en histologie, sur l'estomac, le foie, les reins et le cœur, l'extrait a été jugé non toxique. *Stemodia maritima* présente un intérêt potentiel dans le contrôle des parodontites.

***Ulmus macrocarpa* Hance** (*Ulmaceae*). Orme à gros fruit. Un extrait purifié de l'écorce d'*Ulmus macrocarpa* et un mélange oligomérique de procyanidines, son principe actif, (3 à 12 monomères de flavan-3-ols) ont été testés *in vitro* sur des cultures bactériennes (*t. denticola*, *p. gingivalis*, *treponema lecithinolyticum*). Avec les deux préparations, les MMP et les enzymes protéolytiques de *t. denticola* et *p. gingivalis* sont inhibées [Song, 2003]. D'autres études sont nécessaires en biodisponibilité et *in vivo* avant le développement clinique de ces extraits.

***Vaccinium corymbosum* L.** (*Ericaceae*). Myrtille arbusitive ; *highbush blueberry* en anglais. Les myrtilles ont un effet positif sur le diabète, le vieillissement cérébral, divers cancers et maladies cardio-vasculaires. Elles contiennent des flavonoïdes, dont anthocyanines, flavanols, flavonols et proanthocyanidines (PACs, composé majoritairement d'épicatéchine). L'effet des PACs de myrtille, en extrait éthanolique, a été étudié sur des biofilms d'*aggregatibacter actinomycetemcomitans* [Ben Lagha, 2018]. L'extrait réduit la croissance d'*a. actinomycetemcomitans* sans l'inhiber complètement, prévient la formation des biofilms et réduit la viabilité bactérienne. Il protège l'intégrité de la barrière des kératinocytes oraux et les macrophages des effets de leukotoxines. Enfin, les PACs de myrtille inhibent, de façon dose-dépendante : la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, les *matrix metalloproteinases* (MMP-3, MMP-9) ainsi que sTREM-1²⁶ et la voie de signal du NF-kB²⁷ [Ben Lagha, 2018]. Ces propriétés antiseptiques et, surtout, anti-inflammatoires en font un bon candidat de phytothérapie en parodontie.

***Vaccinium macrocarpon* Aiton** (*Ericaceae*). Canneberge ; *cranberry* en anglais. La canneberge contient de nombreux polyphénols, dont des flavonoïdes : les proanthocyanidines (PACs) (tanins condensés). Les polyphénols ont un effet anti-inflammatoire. La canneberge réduit la réponse inflammatoire et l'activité des enzymes protéolytiques de la matrice extracellulaire (MMP) et inhibe la formation de biofilms [Bonifait, 2010, Sachdeva, 2016].

Le jus et 3 extraits de canneberge²⁸ - tous dosés en polyphénols - ont montré une efficacité anti-bactérienne *in vitro*. Dans l'étude correspondante [Côté, 2011], les extraits avec les composés phénoliques les plus apolaires (tannins polymériques) sont comparativement moins efficaces sur les pathogènes testés que les extraits contenant les composés phénoliques les plus hydrosolubles (acides phénoliques de bas poids moléculaire et flavonoïdes comme les anthocyanines et flavonols). Le jus de

26 sTREM-1. TREM-1 est un récepteur de surface cellulaire qui fonctionne comme modulateur de la réponse inflammatoire en cas d'infection.

27 NF-kB. *nuclear factor-kappa B* est une protéine de la super-famille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire.

28 Extrait hydro-soluble, extrait des composés phénoliques apolaires et extrait des anthocyanines.

canneberge élimine totalement 2 des bactéries cibles²⁹. Un gel thermoréversible de jus concentré de canneberge – ce qui présente un intérêt dans les applications topiques professionnelles ou pour un usage local par les patients – a montré des effets *in vitro* sur les principaux pathogènes parodontaux. L'efficacité est similaire à celle d'un gel de chlorhexidine (à 0,2 %). Le gel est actif, non toxique sur les fibroblastes et muco-adhésif [Rajeshwari, 2017].

La canneberge présente un intérêt manifeste en parodontie, principalement par ses polyphénols qui réduisent l'adhésion bactérienne et interfèrent avec la formation du biofilm de *p. gingivalis* notamment [Bonifait, 2010]. La possibilité de gels topiques est intéressante car pratique et ne nécessitant pas un passage obligé par voie générale.



Zinc et oléorésine. Seuls ou en association, du Zn et des oléorésines se sont avérés avoir des propriétés antibactériennes et avoir favorisé la cicatrisation des tissus en odontologie [Johansson, 1995]. Ceci supporte l'usage (aujourd'hui beaucoup restreint) des pansements parodontaux. L'intérêt du paragraphe porte ici surtout sur les oléorésines.

b) Pharmacopées nationales et populaires

En parallèle des recherches concernant une drogue végétale, de nombreuses publications s'attachent à étudier des plantes issues d'usages traditionnels ou de pharmacopées locales, populaires ou nationales ainsi que des préparations traditionnelles existantes. Il semble s'agir autant de faire preuve d'évaluation scientifique d'un usage que de mettre en valeur des produits, de valoriser des écosystèmes ou des pharmacopées nationales.

AFRIQUE DU SUD.

More *et al.* ont évalué l'efficacité *in vitro* contre différents pathogènes oraux³⁰ de 8 extraits éthanoliques de plantes traditionnelles d'Afrique du Sud³¹ dans l'indication des affections orales. Ici, les bactéries GRAM (-) s'avèrent globalement les plus résistantes. La toxicologie a été évaluée et les doses identifiées seraient administrables sans danger. Une plante s'avère efficace contre les 3 GRAM (-) : *Euclea natalensis* A. DC. (*Ebenaceae*) (feuilles).

Trente-et-une espèces de plantes différentes, issues de la médecine traditionnelle d'Afrique du Sud (136 extraits aqueux et éthanoliques et 6 huiles essentielles) ont été testées *in vitro* contre 9 pathogènes oraux [Akhilwaya, 2018]. *F. nucleatum* et *p. gingivalis* sont choisis pour le volet parodontal de l'étude. Trois plantes s'avèrent avoir une excellente efficacité contre les 2 pathogènes parodontaux : *Artemisia afra* Jacq. ex Willd. (*Asteraceae*) (feuilles), *Myrothamnus flabellifolia* Welw. (*Myrothamnaceae*) (feuilles) et *Tarchonanthus camphoratus* L. (*Asteraceae*) (écorce)³². Dans un certain nombre de cas,

29 Après 30 mn d'exposition : *listeria monocytogenes* et *enterococcus faecium* résistant à la vancomycine.

30 *Actinobacillus actinomyces*, *mycetemcomitans*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, *Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* et *Streptococcus mutans*.

31 *Annona senegalensis*, *Englerophytum magalimontanum*, *Dicerocarym senecioides*, *Euclea divinorum*, *Euclea natalensis* et *Parinari curatelifolia*.

32 Alors que ces bactéries GRAM (-) sont reconnues pour leur résistance générale, dans cette étude encore, comme dans d'autres, elles s'avèrent très sensibles aux extraits de plantes. Il est difficile à ce stade de déterminer si dans l'arsenal des plantes ces bactéries sont des cibles ou si c'est un artefact des études *in vitro*.

les tests valident l'usage traditionnel. La toxicologie est plutôt bonne et si certaines plantes sont toxiques, elles sont utilisées à dessein pour cette propriété.

BURKINA-FASO.

Une étude par entretiens, dans la région de Kadiogo (Burkina-Faso), auprès d'un groupe représentatif de la population et d'un groupe de 52 membres de l'ATHKP (*Association of Traditional Healers and Herbalists of the province of Kadiogo*) a identifié 62 espèces employées pour la santé orale [Tapsoba, 2006]. Il s'agit pour les auteurs d'une démarche qui permettra une meilleure sélection des prescriptions et une amélioration des remèdes qui sont souvent les premiers recours face aux maladies bucco-dentaire. Un certain nombre possède des indications parodontales³³.

CHINE.

Bu-Shen-Gu-Chi-Wan, *Guchiwan*, *Guchigao*. Ils sont issus de la médecine traditionnelle chinoise. *Guchiwan* et *Guchigao* ont des effets positifs sur l'inflammation gingivale et la perte osseuse [Cao, 1998]. Le *Bu-Shen-Gu-Chi-Wan*³⁴ a été testé par gavage sur le modèle de la ligature sur 60 rats. Il réduit Il-1b, TNF- α , ICTP³⁵ et l'ostéocalcine. L'os est plus dense. Le *Bu-Shen-Gu-Chi-Wan* est anti-inflammatoire et pourrait favoriser le remodelage osseux alvéolaire [Yang, 2014]. Ces données plaident en faveur de son usage en parodontie.

COLOMBIE.

Des extraits (éthanoliques) de *Piper marginatum* Jacq. (*Piperaceae*) et *Ilex guayusa* Loes. (*Aquifoliaceae*) ont été évalués sur plusieurs micro-organismes associés aux maladies parodontales (*p. gingivalis*, *f. nucleatum* et *p. intermedia*) [Gamboa, 2018]. Les extraits s'avèrent avoir un pouvoir antibactérien *in vitro* très important. Ces plantes ont un usage populaire. En Colombie, *Piper marginatum* est connu comme remède pour les dents. Les auteurs suggèrent l'emploi des extraits pour des dentifrices ou des bain-de-bouches.

INDE.

Triphala. C'est une formule ayurvédique³⁶. La préparation contient tanins, acides galliques, chebulagique et ellagique, phénols, flavonoïdes et glycosides et possède des vertues anti-inflammatoire, analgésique, anti-arthrosique, hypoglycémiant et anti-âge [Sachedeva, 2016]. Une décoction préparée à partir du contenu de capsules de *Triphala* a été appliquée sur des tissus gingivaux prélevés sur 10 patients atteints de parodontites et comparée à une autre préparation ayurvédique (*Kamillosan*) et à la doxycycline. Le *Triphala* inhibe fortement les MMPs impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire lors d'une parodontite [Abraham, 2005]. Il supprime aussi

33 *Adansonia digitata* L., *Balanites aegyptiaca* (L.) Del., *Ceiba pentandra* (L.) Gaertn., *Boswellia dalzielii* Hutch., *Bauhinia rufescens* Lam., *Bauhinia thonningii* Schum., *Cassia sieberiana* DC., *Daniellia oliveri* (Rolf) Hutch. & Dalz., *Maytenus senegalensis* (Lam.), *Anogeissus leiocarpus* DC. (racine, écorce), *Pteleopsis suberosa* Engl. & Diels., *iospyros mespiliformis* Hochst ex A. DC., *Indigofera tinctoria* L., *Pseudocedrela kotschy* (Schweinf.), *Acacia nilotica* var. *adansonii* (Guill. & Perr.) O. Ktze., *Prosopis africana* (Guill. & Perr.) Taub., *Ximenia americana* L., *Cymbopogon giganteus* Chiov., *Securidaca longepedunculata* Fres., *Striga senegalensis* Benth., *Nicotiana tabacum* L., *Sterculia setigera* Del., *Waltheria indica* L.

34 Ingrédients majeurs : *Rhizoma drynariae* et *Rehmannia glutinosa*. Parmi les plantes ajoutées : *Hominis placenta* et *Cornus officinalis*.

35 *Pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide*. Marqueur du renouvellement osseux.

36 De 3 fruits : *Emblica officinalis* (euphorbiaceae), *Terminalia belerica* (combretaceae) et *Terminalia chebula* (combretaceae).

l'activité des collagénases et, malgré le besoin d'études supplémentaires, cliniques et toxicologiques, représente un médicament ayurvédique d'intérêt potentiel en parodontologie.

MAROC.

Il semble y avoir au Maroc un vrai effort d'exploration et de valorisation des traitements à base de plante. Particulièrement dans un contexte où une grande partie de la population a recours à la médecine traditionnelle pour les soins primaires. Dans une étude préliminaire sur le traitement de l'halitose, une enquête a été menée auprès de 171 herboristes [Akkaoui, 2017]. 23 plantes sont majoritairement retenues. Les plus utilisées et identifiées comme antibactériennes sont : *Cinnamomum zeylanicum*, *Illicium verum*, *Mentha piperita*, *Mentha pulegium*, *Origanum vulgare* et *Salvia officinalis*. De nombreuses associations sont proposées en recette contre l'halitose. Ces données devraient servir à mieux comprendre et encadrer les pratiques et à développer des études cliniques.

Une étude ethnobotanique, par questionnaire, incluant des indicateurs de valeur, de fidélité et de consensus informel, a identifié 46 drogues végétales à Casablanca [Zougagh, 2019]. 40 sont à destinée parodontale. La forme de préparation principale est la décoction et la plante la plus employée en générale est *Syzygium aromaticum*³⁷. Des associations peuvent être réalisées et le bain de bouche est le plus facile et le plus prescrit comme forme d'administration.

MÉDITERRANÉE.

Emblématique, l'olivier a été traité plus avant de même que *Pistacia lentiscus* [Karygianni, 2019].

Hickl *et al.* ont étudié l'activité antibactérienne de 8 plantes méditerranéennes (extraits méthanoliques) : *Cistus creticus* ssp. *creticus*, *Cistus monspeliensis*, *Origanum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia sclarea* et *Thymus longicaulis* [Hickl, 2018]. Comme indiqué plus haut dans le texte, *Salvia sclarea* est particulièrement antibactérienne. Tout comme *Rosmarinus officinalis*. Les bactéries anaérobies sont également inhibées par *Origanum vulgare* et *Thymus longicaulis*. Pour les auteurs, des combinaisons de ces plantes pourraient avoir un rôle antibactérien et d'inhibition des biofilms dans la prévention des affections carieuses et parodontales.

MEXIQUE.

Des auteurs ont identifié dans la région de l'Altiplano 47 drogues végétales par séries d'entretiens auprès de 5 guérisseurs et 100 patients [Rosas-Piñón, 2012]. On y retrouve tout mode de préparation (décoction, teinture, sirop), mais l'infusion est la forme principale. *In vitro* des tests ont été menés, à l'aide d'extraits aqueux et hydro-alcooliques, contre *s. mutans* et *p. gingivalis*. La plupart des plantes s'avèrent anti-bactériennes. Les 3 plus efficaces sur *p. gingivalis* sont : *Haematoxylon brasiletto*, *Syzygium aromaticum* et *Iostephane heterophylla*. Ceci justifie l'usage traditionnel local.

Une équipe a évalué les plantes utilisées dans les traitements dentaires au Mexique au regard de la littérature scientifique disponible. Cette approche a pour but de distinguer le bon grain de l'ivraie et d'encourager la révision scientifique des pratiques. D'autant plus qu'il existe des risques de mauvais usage, d'adultération et certaines plantes sont abortives ou interagissent avec des médicaments [Cruz Martínez, 2017].

37 Qui trouve aussi un usage comme anesthésique de contact, notamment pour les zones où l'accès aux anesthésiques est limité ou inexistant.

SOUDAN.

62 extraits méthanoliques et éthanologiques (à 50%) de 24 plantes soudanaises ont été évalués comme antibactérien potentiel, *in vitro*, contre *p. gingivalis*. 7 extraits méthanoliques ont ensuite été testés contre la MMP-9 [Mohieldin, 2017]. Les extraits les plus antibactériens sont, par ordre décroissant, les extraits méthanoliques de *Terminalia laxiflora*, *Acacia tortilis*, *Ambrosia maritima*, *Argemone mexicana*, *Combretum hartmannianum*, *Terminalia brownii* et l'extrait éthanologique de *T. brownii*. *T. laxiflora* et *C. hartmannianum* sont actifs contre la MMP-9.

OUGANDA.

Ocheng *et al.* ont étudié *in vitro* les effets de différentes huiles essentielles tirées de 10 plantes médicinales ougandaises³⁸ sur 2 bactéries typiques des parodontopathies (*p. gingivalis* et *a. actinomycetemcomitans*) et 2 bactéries cariogènes. Les effets sont plus marqués contre les bactéries des parodontites que contre les bactéries de la carie. *Cymbopogon nardus* (citronnelle de Ceylan) s'avère la plus efficace quelles que soient les souches et les concentrations (1, 0,1 et 0,01 %). *Teclea nobilis*, *Ocimum gratissimum*, *Bidens pilosa* et *Cymbopogon citratus* (citronnelle, lemongrass) sont très efficaces (sauf à 0,01 % de concentration). Il s'agit pour les auteurs d'ouvrir une voie au développement de nouveaux agents anti-plaques.

THAÏLANDE.

La Thaïlande a publié, dans le champs de la phytothérapie en odontologie, sur le *Piper betle*, *Garcinia mangostana* ou encore *Marraya paniculata*. Dans une étude publiée en 2017 [Teaupaisan, 2017], des auteurs ont étudié l'activité antibactérienne et antibiofilm de 12 extraits éthanologiques de plantes issues de la médecine traditionnelle (*Alpinia galanga*, *Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria*, *Piper betle*, *Piper chaba*, *Piper nigrum*, *Piper sarmentosum*, *Mentha cordifolia*, *Ocimum africanum*, *Ocimum basilicum*, *Ocimum sanctum* et *Zingiber officinale*). L'étude se fait *in vitro* contre 5 bactériens cariogènes et 2 bactériens parodontogènes (*a. actinomycetemcomitans* et *fusobacterium nucleatum*). Il en ressort principalement que c'est l'extrait de *Piper betle* qui est le plus efficace, largement par rapport aux autres extraits, sur toutes les souches. *Alpinia galanga* ne s'avère efficace que contre les 2 parodontogènes. *Fusobacterium nucleatum* est sensible à à peu près tous les extraits. D'après les auteurs, *Piper betle*, ou « Phlu » en Thaïlande, monte une efficacité intéressante puisqu'il agit également contre les biofilms. Il contient de l'eugénol et du 4-chromanol.

Le travail d'investigation dans les remèdes traditionnels et les pharmacopées nationales ou locales est intéressant. S'il offre une indispensable évaluation de l'intérêt de remèdes qui sont souvent de premier recours pour une majorité de la population du globe, on trouve ici une source de développement futur de produits de prévention et de traitement des parodontites. Comme certaines études se centrent sur des exposés de pharmacopées locales, d'autres cherchent clairement à démontrer l'efficacité voire la supériorité de remèdes des médecines traditionnelle chinoise et ayurvédique. Cette dernière dimension se retrouve plus explicitement encore lorsqu'il s'agit des bains de bouche, dentifrice et des pratiques d'*oil pulling*.

38 *Bidens pilosa*, *Helichrysum odoratissimum*, *Vernonia amygdalina*, *Hoslundia opposita*, *Ocimum gratissimum*, *Cymbopogon citratus*, *Cymbopogon nardus*, *Teclea nobilis*, *Zanthoxylum chalybeum* et *Lantana trifolia*.

c) Bains de bouche, dentifrice et l'oil pulling

Bains de bouche. On retrouve dans la littérature des publications relatives à des bains de bouche à base de plante. Le plus ancien et celui ayant fait l'objet de l'immense majorité des publications est la *Listérine* avec les réserves que nous émettrons.

- Un bain de bouche à base de *Zingiber officinale*, *Rosmarinus officinalis* et *Calendula officinalis* (5% m/v, percolation éthanolique à 70%) a été évalué face à un *placebo* et la chlorhexidine [Mahyani, 2016] sur 60 sujets. Après 14 jours, le **bain de bouche « gingembre, romarin, souci »** et celui à la chlorhexidine ont montré des améliorations significatives sur les indices de saignement et de plaque face au *placebo*. Il n'y a pas de différence entre les deux bains de bouche. Les auteurs concluent que s'il faut des études plus longues et poussées, un tel bain de bouche « gingembre, romarin, souci » pourrait constituer une alternative « sûre et naturelle » à la chlorhexidine.

- **Bains de bouches ayurvédiques.** Un essai clinique randomisé a impliqué 408 patients atteints de parodontite répartis en 6 groupes³⁹ [Mittal, 2018]. Un traitement prophylactique est initialement réalisé et les patients sont revus pendant 3 mois. Les auteurs utilisent le CPITN (*Community periodontal index for treatment needs*) qui, s'il est clinique, est plutôt un indice d'enquête épidémiologique. Les améliorations sont flagrantes pour la chlorhexidine et 3 remèdes ayurvédiques : *Neem* (*Azadirachta indica*), *Dashansanskar churana*⁴⁰ et *Khadiradi vati*⁴¹. Les deux derniers sont même supérieurs à la chlorhexidine. Pour les auteurs, ces remèdes traditionnels devraient être utilisés en routine en raison de leur efficacité et de leur faible coût relatif. Enthousiasme à partager ; aux difficultés de contrôle toxicologique, de contamination et d'adultération près vus les formules.

- Une étude sur 40 sujets atteints de gingivite, pendant 21 jours, a comparé *HiOra*⁴² - un bain de bouche commercialisé, à formule ayurvédique - avec un bain de bouche au dioxyde de chlorure [Siddeshappa, 2018]. Les deux bains de bouche améliorent significativement des indices cliniques et

39 Groupe contrôle (I), chlorhexidine (II), Khadiradi vati (III), Dashansanskar churana (IV), Neem (V) et Apamarga (VI).

40 10 g de poudre de chaque : *Shunti* (*Zingiber officinalis*), *Haritaki* (*Terminalia chebula*), *Musta* (*Cyperus rotundus*), *Khadira* (*Acacia catechu*), *Karpoora* (*Cinnamomum camphora*), *Guvaka Bhasma* (*Areca catechu*), *Maricha* (*Piper nigrum*), *Devapushpa* (*Syzygium aromaticum*), *Twak* (*Cinnamomum zeylanicum*), *Katika* (chaux) – 90 g.

41 12 g de poudre de chaque : *Chandana* (*Santalum album*), *Padmaka* (*Prunus puddum / cerasoides*), *Usheera* (*Vetiveria zizanioides*), *Manjishtha* (*Rubia cordifolia*), *Dhataki* (*Woodfordia fruticosa*), *Ghana* (*Cyperus rotundus*), *Prapaundarika* (*Nymphaea stellata*), *Yashti* (*Glycyrrhiza glabra*), *Twak* (*Cinnamomum zeylanicum*), *Ela* (*Elettaria cardamomum*), *Padma* (*Nelumbium speciosum*), *Nagakeshara* (*Mesua ferrea*), *Laksha* (*Laccifer lacca*), *Rasanjana* (*Berberis aristata*), *Mamsi* (*Nardostachys jatamansi*), *Haritaki* (*Terminalia chebula*), *Vibhitaki* (*Terminalia bellirica*), *Amalaki* (*Emblica officinalis / Phyllanthus emblica*), *Lodhra* (*Symplocos racemosa*), *Balaka* (*Pavonia odorata*), *Haridra* (*Curcuma Longa*), *Daruharidra* (*Berberis aristata*), *Phalini* (*Callicarpa macrophylla*), *Ela* (*Elettaria cardamomum*), *Samanga* (*Rubia cordifolia*), *katphala* (*Myrica nagi*), *Vacha* (*Acorus calamus*), *Yavasa* (*Fagonia cretica / arabica*), *Agaru* (*Aquilaria agallocha*), *Pattanga* (*Caesalpinia sappan*), *Gairika* (ocre rouge purifié), *Anjana* (*Berberis aristata*) - 48 g de poudre de chaque : *Lavanga* (*Syzygium aromaticum*), *Nakha* (*Capparis zeylanica*), *Kankola* (*Piper cubeba*), *Jatikosha* (*Myristica fragrans*) - 192 g de *Karpoora* (*Cinnamomum camphora*). On en réalise une décoction, puis on en tire une poudre mise en capsule.

42 Composition pour 1 mg : *Pilu* (*Salvadora persica*) – 5.0 mg, *bibhitaki* (*Terminalia bellerica*) – 10 mg, *nagavalli* (*Piper betel*) – 10 mg, *gandhapura taila* – 1.2 mg, *ela* – 0.2 mg, *peppermint satva* – 1.6 mg, *yavanisatva* – 0.4 mg.

microbiologiques. Le bain de bouche à base de plante montre une amélioration supérieure. Ce dernier contient notamment : bétel, *Terminalia bellerica* (présente dans le *Triphala*) et *Salvadora persica* (le *miswak* ou *siwak*).

- **Mediherb** a produit un bain de bouche contenant des huiles essentielles et des extraits de 4 plantes : *Melaleuca alternifolia*, *Leptospermum scoparium* (Manuka), *Calendula officinalis* et *Camellia sinensis* (thé vert). 17 sujets ont été suivis pendant 12 semaines [Lauten, 2005]. Les auteurs signalent quelques plaintes liées au goût mais la toxicologie est bonne. Cependant, ils ne relèvent aucune différence significative par rapport au *placebo* (solution éthanolique à 12,8 %) sur des indices de plaque et gingival. L'effectif paraît un peu léger pour ce genre d'étude. Je n'ai retrouvé aucune formule commercialisée *via* l'Internet.

- Le **Parodolium** a fait l'objet d'un essai clinique [Azad, 2016]. 46 patients présentant une parodontite chronique ont été inclus dans un essai clinique en double aveugle. Après traitement initial, les patients sont suivis à 3 et 6 mois. Un groupe utilise le *Parodolium* (*Cymbopogon flexuosus*, 0,5%, *Thymus zygis*, 0,5% et *Rosmarinus officinalis*, 0,5%), l'autre le *placebo* (contenant seulement l'eau et l'émulsifiant). Les indices cliniques et prélèvements bactériens sont significativement meilleurs dans le groupe test. L'utilisation d'un bain de bouche aux huiles essentielles a des effets cliniques positifs suite à un traitement initial selon les auteurs. On peut objecter que les auteurs auraient pu choisir la chlorhexidine plutôt qu'un simple *placebo*.

- Le **Tebodont** est un bain de bouche à l'huile essentielle de *Tea tree* (*Melaleuca alternifolia*). Il a été évalué contre un *placebo*, un bain de bouche à la chlorhexidine et un bain de bouche aux huiles essentielles – qui semble être la *Listérine* [Salvatori, 2017]. L'étude porte sur 16 patients répartis dans les 4 groupes. Les auteurs se livrent à des statistiques. Soit. Il en ressortirait que seule la chlorhexidine altère le goût. Le bain de bouche au *Tea tree* (à 1,5 %) serait le plus efficace sur l'index gingival et l'indice de saignement. Et le moins efficace sur l'indice de plaque. Cette étude, qui se veut pilote, souligne en plus des propriétés antibactériennes du *Tea tree*, ses probables vertus anti-inflammatoires dans le cadre de la santé parodontale.

Un petit essai clinique (8 sujets pendant 4 jours par produit, avec *wash-out*) a comparé un **bain de bouche au tea tree** et la chlorhexidine. Les auteurs concluent que le *tea tree* n'a aucun intérêt particulier sur les indices retenus [Arweiler, 2000]. On remarquera que le support du bain-de-bouche est du lait. Si des protéines de lait sont utilisées en protection des déminéralisations (*GC Tooth Mousse*), le lait de vache, acide, augmente l'activité de certains bactériens et aurait un certains potentiel cariogène [Signori, 2018]. Les conclusions de l'étude souffre d'un biais lourd.

- Un bain de bouche à l'huile essentielle de *Lippia sidoides*⁴³ (1 %) - baptisé **Cepakill** - a été évalué contre un bain de bouche à la chlorhexidine (0,12 %) sur 55 patients [Botelho, 2009]. Les indices cliniques sont améliorés dans les deux groupes, de façon supérieure avec la chlorhexidine mais sans différence statistiquement significative. Je n'ai pu retrouver de commercialisation.

- La **Listérine** (laboratoire Johnson&Johnson), formulée dès 1912, est probablement le bain de bouche qui a fait l'objet du plus de publications impliquant des effectifs importants. Le soutien du laboratoire n'est certainement pas étranger à cette capacité de recherche. Depuis quelques années, les

43 **Lippia sidoides Cham.** (*Verbenaceae*).

publications concernant la *Listerine* se font sous le couvert de « essential oils mouthrinse ». Si à l'origine, la *Listerine* contenait les huiles essentielles de menthe poivrée, eucalyptus, thym et *wintergreen* (gaulthérie couchée), elles sont désormais remplacées par leurs marqueurs : menthol, eucalyptol (de synthèse), thymol et salicylate (de synthèse) [Vlachojannis, 2016]. Le terme « essentiel oils » est donc subtilement détourné pour suivre les tendances du marché.

La *Listerine* présente un intérêt en bain de bouche ou en hydropulseur [Seymour, 2003], pour la prévention des maladies parodontales, mais également en irrigation gingivale lors des traitements mécaniques [Morozumi, 2013] et présenterait un effet comparable à la chlorhexidine [Quintas, 2015]. L'efficacité dans le contrôle de la gingivite, d'après Lynch, serait la même pour les formules avec et sans alcool [Lynch, 2012]. Elle semble mieux pénétrer le biofilm que le triclosan d'une pâte dentifrice [Serbiak, 2018].

Le thymol est cytotoxique sur l'ADN. Mais la *Listerine* bénéficie d'une bonne toxicologie. La plupart des auteurs déclarent des conflits d'intérêts, travaillant ou étant rémunérés par le laboratoire. Cependant les biais semblent contenus si bien qu'une étude indépendante [Van Leeuwen, 2014] et une méta-analyse [Araujo, 2015] concluent à son intérêt et son efficacité (proche de celle de la chlorhexidine).

Une **méta-analyse** de 2016 comparant la chlorhexidine aux bains-de-bouches à base de plantes a conclu que l'offre commençait à être conséquente et que seules 2 études retenues sur 11 concluaient à la supériorité du bain-de-bouche à base de plantes⁴⁴ sur la chlorhexidine [Manipal, 2016]. Les auteurs appellent à plus d'études de puissance supérieure pour évaluer l'intérêt des bains-de-bouches à base de plantes face à ceux à la chlorhexidine. Nous avons mentionné plus haut des essais cliniques plus récents et notons qu'il ne s'agit pas forcément de déloger la chlorhexidine de sa position de *gold standard* mais d'apporter des alternatives, des compléments et de répondre à certains défis des effets secondaires de l'usage prolongé de la chlorhexidine.

Oil pulling. Pratique ayurvédique, l'*oil pulling* – que l'on peut comprendre comme *tirer* ou *extraire* (les microbes, les toxines) par l'huile – rencontre un certain succès dans les blogs « beauté naturelle ». Il s'agit de maintenir en bouche de l'huile de sésame pendant 10 à 15 minutes. Cela de préférence le matin, au réveil. Après quoi le produit est recraché (dans une poubelle afin de ne pas boucher les canalisations) puis les dents sont brossées. Si l'huile de sésame est l'huile originelle, la pratique peut se faire également avec de l'huile de coco, d'olive ou de tournesol. La pratique a aussi des allégations traditionnelles contre l'arthrose, les allergies, l'asthme, les céphalées, les affections des reins et du cœur [Shanbhag, 2017].

Le mécanisme d'action de l'*oil pulling* est mal connu. La formation d'une espèce de lait correspond à une hydrolyse alcaline en bouche ; cette émulsion forme un savon qui pourrait porter tout ou partie de l'effet. On avance également l'activité possible de la fraction insaponifiable de huile de sésame [Asokan, 2009].

Un essai clinique randomisé impliquant 2 groupes de 10 adolescents indique, concernant l'halitose⁴⁵, que l'*oil pulling* aurait une efficacité équivalente à la chlorhexidine [Asokan, 2011]. Ceci

44 Ici : l'un à base de *neem* (*Azadirachta indica*), l'autre d'*aloe vera* (*Aloe perfoliata* L. var. *vera*) et le dernier d'HE de tea tree (*Melaleuca alternifolia*).

45 Affection en soi et symptôme fréquent des parodontites par ailleurs.

sans les effets secondaires de l'usage prolongé de la chlorhexidine.

Quelques d'accidents ou certaines précautions sont rapportés dans le cadre de la pratique de l'*oil pulling*. La durée de 10 à 15 mn constitue une contrainte en soi. Tant et si bien que des cas de pneumonies par inhalation sont rapportés [Shanbhag, 2017]. L'ingestion est aussi un risque traditionnel dans le sens que l'on fait comme remettre dans le corps les microbes que l'huile est sensée avoir absorbé.

Concernant l'usage des huiles en bouche, un essai clinique randomisé indien a étudié l'effet d'un massage des gencives à l'huile de sésame, d'olive et de coco face à un gel à la chlorhexidine, sur 40 sujets (répartis dans les 4 groupes), pendant 3 semaines [Singla, 2014]. Le test statistique paraît bien choisi. Dans tous les groupes, les comptages de *s. mutans* et *lactobacillus* salivaires sont inférieurs après 3 semaines, de même que sont réduits les indices de plaque et gingivaux. Il n'y a pas de différences significatives entre les groupes. Les auteurs concluent à l'intérêt de cette pratique, particulièrement dans le cas où les médicaments à la chlorhexidine ne sont pas disponibles ainsi pour les populations les plus défavorisées.

Une revue systémique de la littérature conclue à l'efficacité probable (avec réduction notamment des bactéries anaérobies), à l'existence d'études cependant de faible puissance et au rapport coût-efficacité intéressant de la pratique [Gbinigie, 2016]. Bien que non recommandé comme alternative aux mesures quotidiennes par l'ADA⁴⁶, l'usage respectueux des recommandations de l'*oil pulling* est capable de s'intégrer à la pratique classique d'hygiène bucco-dentaire (avec brossage et nettoyage inter-dentaire) [Shanbhag, 2017].

Pâtes dentifrices. Le dentifrice emblématique des problèmes parodontaux est le *Parodontax*⁴⁷.

- Le *Parodontax* contient : - bicarbonate de sodium, - fluorure de sodium, ainsi que des extraits – de camomille, – d'échinacées, - de myrrhe, - de *Krameria lappacea*⁴⁸, – des huiles essentielles de sauge officinale, de menthe poivrée et de menthe des champs et - du limonène⁴⁹. En 1995, sur des sujets atteints de gingivite, Mullaly démontrait que le *parodontax* avait une efficacité comparable à un dentifrice de référence, validant l'effet des extraits de plante [Mullaly, 1995]. Depuis la formule a évolué très notablement avec l'inclusion de fluorure (pour la prévention de la carie). Dans un essai clinique randomisé sur 50 sujets atteints de gingivite, 2 dentifrices « aux herbes » sont été évalués (*Parodontax* et *Colgate herbal*⁵⁰) [Hosadurga, 2017]. Ils ne présentent pas de différences significatives entre eux. Les indices de plaque et de saignement sont réduits de manière importante sans autre intervention que l'usage des dentifrices cités. Il en va de même dans l'étude d'Azaripour *et al.* qui inclut une préparation au *miswak* [Azaripour, 2017].

Même si on n'en connaît pas les concentrations, la formule du *Parodontax* est intéressante. Elle contient des extraits plutôt jugés antibactériens et d'autres plutôt anti-inflammatoires (et certains

46 ADA : American Dental Association.

47 GlaxoSmithKline, Middlesex, Royaume-Uni.

48 *Krameria lappacea* (Dombey) Burdet & B.B. Simpson (*Krameriaceae*). Ou *Rhatany* ou *Krameria triandra*.

49 *Sodium bicarbonate, aqua, glycerine, cocamidopropyl betaine, alcohol, Krameria triandra extract, Echinacea purpurea flower/leaf/stem juice, alcohol denat., xanthan gum, Chamomilla recutita extract, Commiphora myrrha extract, sodium fluoride, sodium saccharin, sodium benzoate, Salvia officinalis oil, Mentha piperita oil, Mentha arvensis oil and limonene.*

50 « *Colgate herbal* toothpaste comprises of calcium carbonate, chamomile, sage, myrrh, eucalyptus and sodium monofluorophosphate. »

combinant les 2 propriétés). On note l'emploi d'échinacées – qu'on ne retrouve curieusement pas dans la littérature jusqu'ici – et d'une plante également non rencontrée jusqu'ici⁵¹ : *Krameria lappacea*. Cette dernière a une allégation anti-hémorragique pour Hosadurga *et al.* Dans la littérature, la plante et ses lignanes ont des propriétés anti-inflammatoires [Baumgartner, 2011] et une indication traditionnelle dans les affections oro-pharyngées. La présence de sauge, menthes, myrrhe, camomille et de limonène sont plus classiques ou les plantes ont déjà fait l'objects d'études ou de description d'un usage traditionnel par l'EMA.

d) Prébiotiques, vitamines, minéraux

Vitamine C. La carence en vitamine C provoque le scorbut et la perte des dents. Il n'est pas étonnant de s'intéresser dès lors à ladite vitamine. D'autant qu'elle améliorerait les cicatrises. Un essai clinique randomisé sur 60 sujets atteints de parodontite chronique a évalué l'effet de la mélatonine et de l'association mélatonine et vitamine C après traitement initial [Chitsazi, 2017]. À 3 et 6 mois, les paramètres cliniques sont améliorés. La vitamine C semble avoir un effet additionnel (quoique non significatif par rapport à la mélatonine seule).

Dans une revue systématique de la littérature, on montre que les sujets atteints de parodontite ont des apports et des concentrations sanguines inférieurs en vitamine C [Tada, 2019]. Chez les sujets avec de faibles apports et concentrations, la progression de la maladie est plus rapide. Les auteurs concluent que la vitamine C peut avoir un rôle dans la réduction du risque parodontal (elle réduit le saignement lors de la gingivite mais ne protège pas de la perte osseuse). Il semble donc que ce soit surtout la carence qui est à éviter.

Vitamine D. La vitamine D joue un rôle central dans la santé osseuse et générale. Il est estimé qu'un milliard d'individus sont en carence⁵². Les carences sont associées à des risques majorés d'hypertension artérielle, de maladies cardiovasculaires, de diabète, de cancers et de maladies auto-immunes. Une supplémentation en vitamine D protège de ces risques [Pinto, 2018].

Le rôle de la vitamine D dans la santé osseuse et comme anti-inflammatoire, immunomodulateur, promoteur de la cicatrisation et probable inducteur de processus antibactériens a un intérêt potentiel en parodontie [Jagelavičienė, 2018, Khammissa, 2018]. D'autant que les carences sont plus fréquentes chez les sujets atteints de parodontites chroniques [Anbarcioglu, 2018, Khammissa, 2018]. Deux tiers des études, d'après une revue de la littérature, rapportent cette association bien qu'un faible taux de vitamine D ne serait pas si important dans l'incidence et la gravité de la parodontite [Pinto, 2018]. Se posent alors les questions d'un dosage sérique de la vitamine D et de son éventuelle supplémentation. Un essai clinique randomisé montre qu'une prise quotidienne réduit l'indice gingival de façon dose-dépendante dans le cas de la gingivite⁵³ montrant un effet anti-inflammatoire [Hiremath, 2013]. En cas de parodontite chronique, la supplémentation semble réduire la sévérité [Khammissa, 2018] mais la preuve est encore faible et le rôle causal exact de la vitamine D est discuté. La revue de la littérature

51 En dehors des formules ayurvédiques.

52 Ce qui pourrait aussi reposer, dans un mouvement en retour, la question de la normalité.

53 96 sujets répartis en 4 groupes (*placebo*, 500, 1000 et 2000 UI de vitamine D quotidienne), suivis à 30 et 60 jours.

déjà citée affirme qu'il n'existe pas d'étude évaluant la simple supplémentation en vitamine D ni d'étude solide prouvant le rôle causal d'une carence en vitamine D dans la progression des parodontites [Pinto, 2018]. Une étude sur la souris rapporte que l'application directe de vitamine D en bouche inhibe rapidement l'expression de IL-1 α et pourrait ainsi trouver des applications dans la prévention et le traitement des parodontites [Menzel, 2019].

La vitamine D pourrait avoir un rôle lors du traitement parodontal pour potentialiser la réaction immunitaire. Un rôle peut-être plus pertinent dans des contextes spécifiques comme le grand âge. En pratique, son dosage est souvent réalisé, notamment dans les formes graves ou résistantes au traitement et une supplémentation est alors fréquemment proposée ; même si – au regard des données scientifiques – cela fait encore l'objet de débats dans la profession.

Oméga 3. Un essai clinique randomisé en double-aveugle sur un total de 37 sujets sains amenés en situation de gingivite expérimentale a évalué l'effet d'une huile riche en ω 3 (30 %) et d'un *placebo* (huile à 1% d' ω 3) en supplémentation quotidienne [Campan, 1997]. Si les prélèvements gingivaux montrent la présence d'acide eicosapentaénoïque, d'acide docosahexaénoïque et d'acide docosapentaénoïque, et si la supplémentation en ω 3 montre une tendance à la réduction de l'inflammation, les résultats n'atteignent pas des valeurs statistiquement significatives.

L'acide docosahexaénoïque (DHA) a été testé en association avec une faible dose d'aspirine lors d'un essai clinique randomisé sur 55 sujets atteints de parodontite modérée pendant 3 mois [Naqvi, 2014]. L'association réduit la profondeur de poche et l'indice gingival (mais ni l'indice de plaque ni le saignement au sondage) et réduit la concentration de hsCRP⁵⁴ dans le fluide gingival et de l'IL-1 β (mais ni de l'IL-6 ni le hsCRP systémique). Les auteurs concluent au rôle thérapeutique potentiel de la supplémentation.

Les **acides gras** (acide stéaridonique, acide gamma-linoléique) extrait d'une algue (*Enteromorpha linza* qui a montré une activité anti-bactérienne contre *Prevotella intermedia* et *Porphyromonas gingivalis*) ont été testés *in vitro* contre divers pathogènes oraux [Park, 2013]. L'activité est inférieure à celle de la chlorhexidine, mais elle est réelle. De plus, on ne connaît aucune résistance ou adaptation bactérienne aux acides gras. Ces acides gras sont déjà connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Un bain de bouche à base d'*Enteromorpha linza* serait efficace contre la gingivite (c.f. *Infra*). À propos des ω 3, ω 6 et acide linoléique, on rappellera ici qu'un gel à base d'extrait de *Linum usitatissimum* a montré des propriétés anti-inflammatoires dans le cadre des parodontites (c.f. *Supra*). On peut également s'interroger sur leur rôle dans le cadre de l'*oil pulling*.

e) Algues

Les chirurgiens-dentistes sont d'anciens et grands utilisateurs de dérivés d'algues. D'abord l'*agar-agar* extrait pulvérulent des mucilages d'algues rouges. Utilisé pour les empreintes, mais réversible, il vient à manquer pendant la 2e guerre mondiale et est remplacé par l'*alginate*. Poudre issue d'algue brune, hydrocolloïde cette fois-ci irréversible⁵⁵, l'*alginate* reste très populaire depuis pour la réalisation

54 HsCRP : high sensitivity C-reactive protein. Marqueur d'inflammation.

55 Contrairement à l'*agar-agar*, l'empreinte reste relativement stable.

d'empreinte dentaire [Dilip, 2019]. En parodontologie, les algues font l'objet d'un intérêt relativement récent. En parodontologie vétérinaire, l'effet de friandises comestibles à base d'*Ascophyllum nodosum* (*Phaeophyceae*) (*goémon noir*) a réduit l'accumulation de plaque et de tartre chez le chien ainsi que la concentration de composés soufrés [Gawor, 2018].

Arthrospira platensis Setch. et Garner (*Cyanophyceae*). En adjuvant au traitement initial par surfaçages, un gel de *spiruline* a fait l'objet d'un essai clinique contrôlé sur 64 poches⁵⁶ de plus de 5 mm chez des patients atteints de parodontite chronique. Après 120 jours, le groupe traité présentait une réduction des profondeurs de poche et un gain d'attache clinique statistiquement significatifs [Mahendra, 2013]. La *spiruline* paraît cyto-protective et anti-inflammatoire avec une faible toxicité et l'absence d'effets secondaires.

Enteromorpha linza (L.) J. Agardh (*Ulvophyceae*). Un extrait pulvérulent de l'algue additionné d'acides gras a montré une activité *in vitro* contre deux pathogènes parodontaux (*Prevotella intermedia* et *Porphyromonas gingivalis*) [Park, 2013]. Un bain de bouche biquotidien avec un extrait d'*Enteromorpha linza* (extraction éthanolique sur l'algue en poudre) a réduit sur 55 sujets suivis pendant 6 semaines les indices cliniques (indices



de plaque, gingival et de saignement au sondage) [Cho, 2011]. Les auteurs en concluent que le bain de bouche (3 mL d'extrait et 3µL d'huile essentielle de menthe poivrée, en flacon de 200 mL) peut inhiber et prévenir la gingivite. L'extrait contient de nombreux dérivés phénoliques et chlorophylliques, candidats à l'activité thérapeutique. Le bain de bouche était testé en face de la *Listerine* et s'est avéré d'efficacité équivalente.

Gracilaria caudata J. Agardh (*Gracilariaceae*). Sur le modèle de la parodontite expérimentale par ligature sur le rat, l'injection intra-péritonéale de différentes doses (2,5, 5,0 et 10 mg/Kg) d'un polysaccharide sulfaté extrait de *gracilaria caudata* a été étudié [Pereira da Silva, 2019]. Après 20 jours, l'extrait à 2,5 mg/Kg a montré les meilleurs effets anti-inflammatoires (réduction du saignement, des poches, de l'activité de la myéloperoxydase, du stress oxydatif et de la stéatose hépatique). Ce polysaccharide pourrait prévenir la gravité des parodontites et des altérations hépatiques relatives.

Kappaphycus alvarezii Doty (*Solieraceae*). C'est une algue rouge. Un extrait de bromophénols marins tirés de *Kappaphycus alvarezii* s'est montré, *in vitro*, antibactérien contre *p. gingivalis* et a inhibé la gingipaïne et les activités d'hémagglutination (facteurs de virulence de *p. gingivalis*). De tels bromophénols pourraient entrer dans la composition de différents produits commerciaux [Cherian, 2019].

Les algues sont une source de drogues végétales et d'extraits à envisager très sérieusement en parodontologie.

⁵⁶ L'article n'indique par le nombre de patients correspondant. On trouve souvent, en odontologie, des exemples similaires où, certainement pour amener les statistiques à un certains degré de significativité, on compte les sites, les implants et non les patients (souvent porteurs de plusieurs sites ou implants). Un biais.

f) Probiotiques

Les probiotiques se définissent comme des micro-organismes vivants qui, administrés dans la quantité adéquate, donne un bénéfice de santé à l'individu. La recherche sur les probiotiques est florissante. Et le marché des médicaments et compléments alimentaires en pleine expansion. Dans la mesure où la cavité orale est un « microbiome » à part entière, complexe, riche en niches très hétérogènes [Kilian, 2016], et que les parodontites ont forme de dysbiose, la recherche sur les probiotiques en parodontie est d'intérêt récent mais fortement croissant. On trouve déjà des probiotiques sur le marché⁵⁷.

On attend des probiotiques soit qu'ils modulent la composition des biofilms – réduisant la pathogénicité -, soit qu'ils renforcent la barrière épithéliale et régulent les réponses immunitaires [Mahasneh, 2017].

Dans une **méta-analyse de 2016**, Gruner *et al.* identifient que si les probiotiques réduisent le nombre de *S. mutans* chez l'enfant dans le contexte de la carie, ils ne réduisent pas les parodontogènes [Gruner, 2016]. Les probiotiques améliorent l'indice gingival, le saignement au sondage mais pas l'indice de plaque. Ils réduisent la profondeur de poche parodontale. Les auteurs ajoutent que les données sont en nombre insuffisant et à risque important de biais mais s'ils concluent que les probiotiques n'ont pas fait leurs preuves contre la carie, ceux-ci pourraient avoir un rôle dans le traitement et la prévention des maladies parodontales.

Dans leur **méta-analyse de 2017**, Seminario-Amez *et al.* aboutissent aux mêmes conclusions générales [Seminario-Amez, 2017]. S'il semble bien y avoir une amélioration clinique dans le cadre des parodontites, le comptage des bactéries parodontogènes (CFU) ne présente pas de différence significative. Les auteurs soulignent cependant que, du fait de leur étiologie multifactorielle, une décroissance des colonies n'assure pas forcément le contrôle des maladies parodontales. Et appellent à des études plus larges aux méthodes plus contrôlées et homogènes ainsi qu'à la bonne identification des souches à activité probiotique.

Enfin, dans leur **méta-analyse de 2018**, Ikram *et al.* soulignent les effets bénéfiques probables en adjonction au traitement initial : amélioration des signes cliniques et de l'attache mais l'effet sur la profondeur des poches est sujet à caution. Il y a une grande hétérogénéité dans les études, les dosages, les formes (locales ou orales) d'administration.

En conclusion, les probiotiques sont porteurs de nombreuses promesses quant au contrôle de l'agressivité du microbiote oral et à la régulation de la réponse immunitaire. Cependant, ils doivent encore faire leurs preuves et un consensus sur le dosage, les souches et le mode d'administration est souhaitable pour aboutir à d'éventuelles recommandations cliniques fiables.

g) Produits de la ruche

Miel. Une revue de la littérature montre ses effets positifs contre la carie, la gingivite et les

⁵⁷ *Lactibiane bucco-dental* (PiLèJe), *Bioprotus buccal* (Carrare), *Parocomplex* (Netlab Pharma), *Teoliance oral* (Therascience), etc.

mucosites liées aux radiothérapies [Ramsay, 2019]. Il semble cependant qu'il augmente le risque carieux chez l'enfant.

Propolis. Elle est décrite comme ayant des propriétés antimicrobiennes *in vitro* [Koo, 2000]. La propolis a été essayée en bain de bouche, dans une petite étude avec 3 groupes de 10 personnes suivies pendant 5 jour. La propolis s'avère inférieure à la chlorhexidine pour l'indice formation de plaque mais quasi-équivalente sur l'indice gingival [Dodwad, 2011].

h) Place des polyphénols

Bunte *et al.* ont réalisé une revue systématique des **polyphénols** dans la prévention et le traitement des maladies parodontes [Bunte, 2019]. Ce sont des métabolites secondaires, nombreux (voir tableau ci-dessous), aux fonctions diverses. Leurs propriétés anti-oxydantes, ils sont employés dans de nombreuses maladies à caractère inflammatoire. Il ressort de cette revue (1) que les polyphénols ont une activité antibactérienne. Soit directement sur la croissance des germes parodontaux, soit par inhibition de l'adhésion, soit par inhibition de la synthèse d'enzymes protéolytiques. (2) Les polyphénols ont un rôle dans la régulation de la réponse inflammatoire de l'hôte. L'expression d'un certain nombre de molécules est régulée dans un sens favorable (MMP, Il-1 β , Il-6, Il-8, COX-2, iNOS, RANKL, TNF- α).

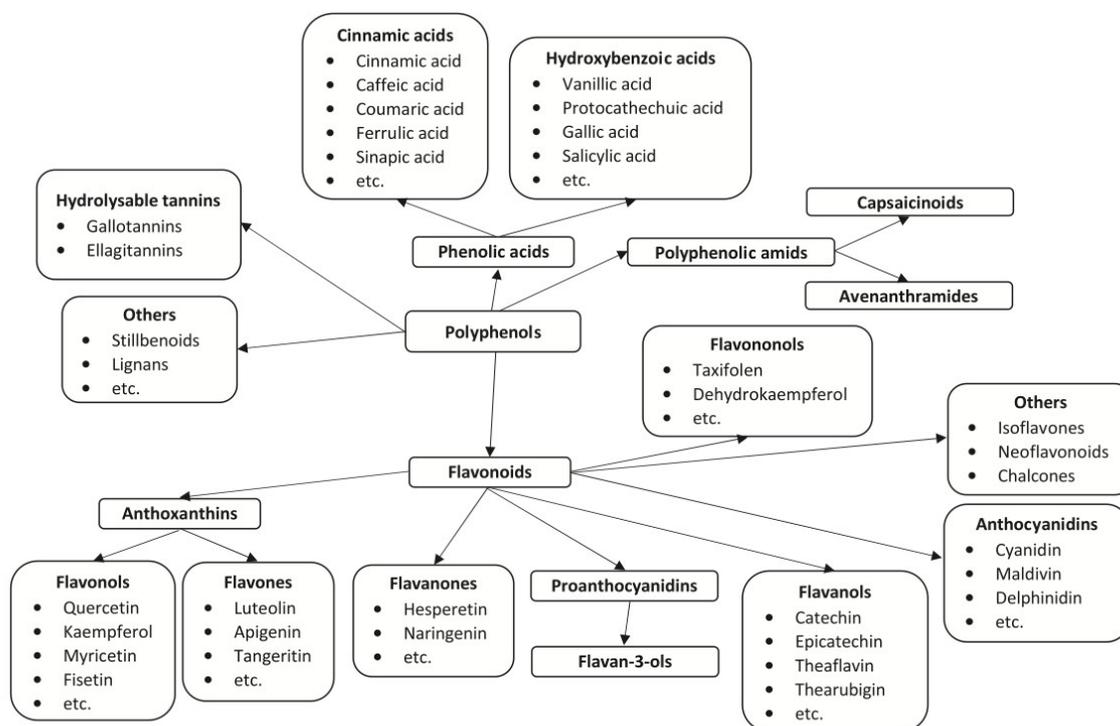


Fig. 1. Classification of polyphenols and typical representative compounds.

Il est difficile, selon les auteurs, de tirer des conclusions solides à cause de l'hétérogénéité des études, des drogues végétales, des méthodes et solvants d'extraction, des posologies et des modes d'administration. Précaution doit être prise aussi car on peut, avec des concentrations élevées en polyphénols, aboutir à l'effet inverse. Pour Bunte *et al.* les flavan-3-ols et les proanthocyanidines semblent les candidats les mieux avancés dans la prévention et le traitement des parodontites.

La biodisponibilité des polyphénols est une question importante, la plupart étant plutôt hydrophiles ce qui réduit leur passage membranaire. Cependant, en usage local (comme c'est facilement le cas en odontologie) les effets antibactérien et immunomodulateur peuvent être réalisés avec moins de contraintes de biodisponibilité. Ainsi, pour les auteurs, si la chlorhexidine reste la molécule de choix en bain-de-bouche sur le court terme, les polyphénols peuvent avoir un intérêt sur des prescriptions de long terme. Une autre voie réside dans les dispositifs locaux comme des gels ou des préparations pour injection intra-sulculaire.

6. CONCLUSION

Les **maladies parodontales** sont des maladies inflammatoires chroniques multifactorielles initiées et perpétuées par une dysbiose orale qui aboutissent à la destruction progressive des tissus de soutien des dents. Les parodontites n'ont pas fini de nous surprendre. Par leur nature. Par leurs prolongements dans la santé tout entière. Par le fait qu'elles restent parfois thérapeutiquement insaisissables.

Les thérapeutiques se focalisent sur l'assainissement de la bouche, l'élimination des biofilms bactériens et l'utilisation d'adjuvant (principalement antibiothérapie et bain de bouche à la chlorhexidine). L'éducation et la motivation du patient ont un rôle central dans le contrôle de la maladie. Médecine de choix, alternative ou complémentaire, l'approche phytothérapeutique semble pertinente et dispose d'usages traditionnels et de recherches scientifiques.

La phytothérapie trouve une place dans cette prise en charge d'abord dans la **dimension antiseptique**. Capable de concurrencer la chlorhexidine, ou de se proposer en alternative contre ses effets secondaires, la phytothérapie dispose aussi d'armes contre virus, champignons ou protozoaires constitutifs des biofilms pathogènes. Si beaucoup de résultats sont le fait d'études *in vitro* probablement flatteuses, d'autres sont issus de petites études cliniques ou de travaux sur un modèle animal de la parodontite. Un travail est aussi fait sur les biofilms. Au titre antiseptique, les publications scientifiques montrent l'intérêt majeur que peut revêtir l'**aromathérapie** qui, faute de place, n'a pu être traitée dans ce premier travail. L'un des intérêts de la bouche est d'offrir un territoire d'applications topiques qui ne nécessite donc pas le recours systématique à la voie générale d'administration. D'une certaine manière, la bouche est à moitié *in vitro* et on peut utiliser bain de bouche, gel – forme particulièrement séduisante pour un usage professionnel ou domestique [de Oliveira, 2016] (les poches parodontales pouvant même constituer des réservoirs [Moro, 2018]), irrigation gingivale, dentifrice, gouttière, massage, etc. Pour la dimension antiseptique, la voie topique ou locale semble préférable.

La phytothérapie trouve ensuite une place dans la **dimension inflammatoire** des parodontites. Cette réaction immunitaire incontrôlée est un élément majeur de la pathogénicité de la maladie et du degré de destruction des tissus parodontaux. À ce titre, de nombreuses drogues végétales ont été testées et certaines s'avèrent des candidates sérieuses⁵⁸. Grand cas est fait des polyphénols. Pour la

58 On remarquera que les *boosters* de l'immunité ne sont pas testés ; à part dans un dentifrice, les échinacées sont absentes. Si on peut les trouver souhaitables pour aider l'organisme à se défendre, peut-être justement sont-ils évités afin de prévenir une réaction immunitaire parfaitement incontrôlée.

dimension inflammatoire, la voie générale d'administration est peut-être la plus pertinente (en fonction des drogues végétales et extraits, complétée ou non par une exposition locale).

La nouvelle classification des maladies parodontales [Caton, 2018] révèle leur complexité et la nécessaire approche pluri-disciplinaire des cas. L'origine des parodontites n'est pas toujours, ou simplement, liée à un biofilm qu'on laisserait atteindre une taille critique. Les souches pathogènes et le terrain ont un rôle capital ; la réponse de l'hôte est centrale. Facteur de risque dans la diabète par exemple, **les parodontites peuvent également être la manifestation de maladies systémiques ou le résultat de grands syndromes.** Ici aussi, la phytothérapie peut jouer son rôle alternatif ou bien plus souvent préventif ou complémentaire. C'est là qu'une prise en charge pluridisciplinaire prend son sens, apportant de manière compréhensive au patient des thérapies correspondant à un authentique traitement.

Enfin, une piste semble s'ouvrir pour la phytothérapie dans la **régénération tissulaire** afin de compenser les pertes consécutives aux lésions parodontales [Xue, 2018].

Certaines **drogues végétales** et extraits font l'objet d'un intérêt plus soutenu de la recherche ou bien de résultats cliniques. On peut citer : ail, thé vert, *Aloe vera*, berbérine, *Curcuma longa*, *Garcinia mangostana*, resveratrol, *Salvadora persica*, canneberge, *oil pulling*, réglisse, *Azadirachta indica*, *Scutellaria baicalensis*, *Triphala*, *Dashansanskar churana* et *Khadiradi vati*, etc. Dans leur revue des essais cliniques, Safiaghdam *et al.* retiennent les drogue végétales suivantes : *Punica granatum* (grenadier), *Aloe vera* (aloès), *Camellia sinensis* (thé vert), *Salvadora persica* (miswak) et certains préparations à base de plante comme le *Triphala* [Safiaghdam, 2018].

Les prébiotiques et probiotiques semblent des éléments importants de la santé parodontale et du contrôle de la maladie. Bien que le rôle de la vitamine D soit encore sujet à discussion tout comme les souches, quantité et forme d'administration des probiotiques. Les algues présentent également une piste crédible.

En conclusion, la domaine de la phytothérapie appliquée aux maladies parodontales est riche⁵⁹. Il est le fait d'une recherche proprement internationale qui souligne l'activité de pays voulant aussi évaluer et promouvoir leur médecine. L'aspect catalogue est inévitable ici. Si, comme toujours, on a besoin de plus d'études, toujours mieux calibrées, avec plus de patients et de suivi dans le temps, on a besoin autant de la rationalité et du recul que de l'audace du chercheur. La phytothérapie pourrait permettre d'atteindre des cibles difficiles ou hors de portée aujourd'hui : virus, protozoaires, microbiote, dimension anti-inflammatoire, régulation de réponse immunitaire, travail du terrain.

59 Quoiqu'éloignés, semble-t'il, des grands financements ou enjeux de brevet.

Index

Index lexical

A. actinomycetemcomitans.....	10, 13, 15, 17 sv, 22
Acacia tortilis.....	22
Acides gras.....	28 sv
AFRIQUE DU SUD.....	19
Aggregatibacter actinomycetemcomitans.....	4, 41, 43, 47
Algues.....	1, 3, 28 sv, 33
Allium sativum.....	7, 43
Aloe vera.....	7, 33, 44, 46 sv
Alpinia galanga.....	22
Ambrosia maritima.....	22
Ananas comosus.....	7
Angelica dahurica.....	8, 44
Argemone mexicana.....	22
Arnica montana.....	8, 44
Aromathérapie.....	1 sv, 6, 32, 51
Arraya paniculata.....	22
Artemisia afra.....	19
Arthrospira platensis.....	29
Azadirachta indica.....	8, 23, 33, 42
Berbérine.....	8 sv, 33
Bétel.....	14 sv, 24, 47
Bidens pilosa.....	22
Biofilms.....	2, 4 sv, 14, 18, 21 sv, 30, 32, 41, 46, 51
Bromélaïne.....	7 sv
Bu-Shen-Gu-Chi-Wan.....	20, 48
BURKINA-FASO.....	20
Caesalpinia sappan.....	9
Calendula officinalis.....	9, 23 sv, 41, 44, 46
Camellia sinensis.....	9 sv, 24, 33
Canneberge.....	9, 18, 18 sv, 33
Castanopsis lamontii.....	10, 43
CHINE.....	2, 9 sv, 13 sv, 18, 2°, 48
Chlorhexidine.....	2, 5 sv, 15, 17, 19, 23 sv, 28, 31 sv, 41, 45 sv
Cinnamomum zeylanicum.....	21
Cistus creticus.....	21
Cistus monspeliensis.....	21
Coco.....	12, 25 sv
COLOMBIE.....	20
Combretum hartmannianum.....	22, 45
Cranberry.....	18, 42, 44, 46
Curcuma longa.....	10, 22, 33
Curcumine.....	10, 16
Cymbopogon citratus.....	22
Cymbopogon flexuosus.....	24
Cymbopogon nardus.....	22

Cyperus rotundus.....	10, 44
Daidzéine.....	11
Dashansanskar churana.....	23, 33
Échinacées.....	26 sv
Enteromorpha linza.....	28 sv, 42, 45
Euclea natalensis.....	19
F. nucleatum.....	10, 14, 19 sv
Fragaria alba.....	11
Fraise.....	11
Fusobacterium nucleatum.....	13, 22
Garcinia mangostana.....	11, 22, 33, 44, 46
Ginkgo biloba.....	11 sv, 42, 46
Glycyrrhiza glabra.....	12
Gracilaria caudata.....	29
Grenadier.....	16, 33
Haematoxylon brasiletto.....	21
Hypericum perforatum.....	12, 45 sv
Ilex guayusa.....	20, 43
Illicium verum.....	21
INDE.....	1 sv, 20, 23 sv, 34, 45 sv
Insaponifiables de soja et d'avocat.....	12
Iostephane heterophylla.....	21
Kappaphycus alvarezii.....	29
Kava.....	15, 41
Khadiradi vati.....	23, 33
Krameria lappacea.....	26 sv, 41
Leptospermum scoparium.....	24
Limonium brasiliense.....	13, 42
Linum usitatissimum.....	13, 28, 45
Lippia sidoides.....	24
Listerine.....	24 sv, 47
Litsea japonica.....	13, 48
Maladies parodontales.....	1, 1 sv, 2, 3, 5, 12, 15, 16, 17, 20, 25, 30, 32 sv, 51
Malva sylvestris.....	13, 41
Mangoustier.....	11
MAROC.....	21
Matricaire.....	13
Matricaria chamomilla.....	13
Mediherb.....	24
MÉDITERRANÉE.....	21
Melaleuca alternifolia.....	24
Mentha cordifolia.....	22
Mentha piperita.....	21
Mentha pulegium.....	21
MEXIQUE.....	21
Microbiote.....	4, 30, 33
Miel.....	30
Millepertuis.....	12
Miswak.....	16 sv, 24, 26, 33, 41, 43
Morinda citrifolia.....	14

Murraya paniculata.....	13, 46
Myrothamnus flabellifolia.....	19
Myrrhe.....	26 sv
Neem.....	8, 23, 42
Nono.....	14
Ocimum africanum.....	22
Ocimum gratissimum.....	22
Ocimum sanctum.....	22
Oil pulling.....	1, 3, 22 sv, 25 sv, 33, 41, 43, 47
Olea europeae.....	14
Oléorésine.....	19
Olive.....	10, 12 sv, 25 sv, 32, 42, 45
Olivier.....	14, 21
Oméga 3.....	28
Origanum vulgare.....	21
Oryza sativa.....	14
OUGANDA.....	22
P. gingivalis.....	4, 7 sv, 12 sv, 29
P. intermedia.....	10, 14 sv
Parocline.....	11 sv
Parodolium.....	24
Parodontax.....	14, 17, 26
Parodontites.....	3 sv, 13, 15 sv, 18, 20, 22, 27 sv, 51
Parodontologie.....	1, 3, 6, 7, 8 sv, 11 sv, 15, 21, 29, 51
Pinus pinaster.....	14
Piper betle.....	14, 22, 46
Piper chaba.....	22
Piper marginatum.....	20, 43
Piper methysticum.....	15
Piper nigrum.....	22
Piper sarmentosum.....	22
Pistacia atlantica.....	15, 41
Pistacia lentiscus.....	15, 21, 41, 44
Polyphénols.....	1, 3, 11, 14, 31 sv
Porphyromonas gingivalis.....	3 sv, 8, 13, 28 sv, 41 sv
Prevotella intermedia.....	28 sv
Propolis.....	31, 42, 44
Prunus mume.....	15
Pueraria montana.....	15
Punica granatum.....	16, 33, 46
Pycnogenol.....	14, 42, 44
Quorum sensing.....	5, 9, 48
Réglisse.....	12, 33
Resveratrol.....	6, 16, 33, 42 sv, 46 sv
Rhododendron ferrugineum.....	16, 44
Riz.....	14
Rosmarinus officinalis.....	21, 23 sv, 44
Rumex acetosa.....	16, 46
Salvadora persica.....	16 sv, 24, 33, 41, 43, 47
Salvia officinalis.....	17, 21

Salvia sclarea.....	17, 21, 44
Sappan lignum.....	9
Sauge.....	17, 26 sv
Scrophularia striata.....	17, 44
Scutellaria baicalensis.....	17, 33, 45
Sésame.....	25 sv
Siwak.....	16, 24
SOUDAN.....	22
Spiruline.....	29
Stemodia maritima.....	18, 47
Syzygium aromaticum.....	21
Tannerella forsythia.....	13
Tarchonanthus camphoratus.....	19
Tea tree.....	24, 41, 46
Tebodont.....	24
Teclea nobilis.....	22
Terminalia bellerica.....	24
Terminalia brownii.....	22
Terminalia laxiflora.....	22
THAÏLANDE.....	2, 22
Thé.....	1, 1 sv, 5, 7, 9 sv, 13 sv, 17 sv, 22, 24 sv, 28 sv, 51
Thymus longicaulis.....	21
Thymus zygis.....	24
Tournesol.....	25
Treponema denticola.....	13
Triphala.....	20, 24, 33, 41
Ulmus macrocarpa.....	18
Vaccinium corymbosum.....	18
Vaccinium macrocarpon.....	18
Vitamine C.....	11, 17, 27
Vitamine D.....	27 sv, 33
Zinc.....	19, 43
Zingiber officinale.....	22 sv, 44
,.....	1 sv, 41 sv, 51
Ω3.....	13, 28

Bibliographie

- Abdulbaqi HR, Wan Harun Himratul-Aznita WH, Baharuddin NA. « Evaluation of *Salvadora persica* L. and green tea anti-plaque effect: a randomized controlled crossover clinical trial », *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, *16* (493), 16:493 DOI 10.1186/s12906-016-1487-0, 7 pages
- Abraham S, Kumar MS, Sehgal PK, Nitish S, Jayakumar ND. « Evaluation of the Inhibitory Effect of Triphala on PMN-Type Matrix Metalloproteinase (MMP-9) », *J Periodontol*, **2005**, *76* (4), pp. 497-502.
- Ajay Rao HT, Bhat SS, Hegde S, Jhamb V. « Efficacy of garlic extract and chlorhexidine mouthwash in reduction of oral salivary microorganisms, an *in vitro* study ». *Anc Sci Life*, **2014**, *34* (2), pp. 85–88.
- Akhalwaya S, van Vuuren S, Patel M. « An *in vitro* investigation of indigenous South African medicinal plants used to treat oral infections », *Journal of Ethnopharmacology*, **2018**, *210*, pp. 359–371.
- Akkaoui S, Ennibi OK. « Use of traditional plants in management of halitosis in a Moroccan population. », *J Intercult Ethnopharmacol*, **2017** May 30, *6* (3) pp. 267-273.
- Alexandre JT, Teixeira Sousa JH, Pontes Lisboa MR, Furlaneto F, Rocha do Val D, Marques M, Vasconcelos H, Matos de Melo I, Leitão R, Castro Brito GA, Goes P. « Anti-inflammatory and antiresorptive effects of *Calendula officinalis* on inflammatory bone loss in rats », *Clinical Oral Investigations*, **2018**, *22*, 22:2175–2185 <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2308-7>, 11 pages.
- Alshammari A, Patel J, Al-Hashemi J, Cai B, Panek J, Huck O, Amar S. « Kava-241 reduced periodontal destruction in a collagen antibody primed *Porphyromonas gingivalis* model of periodontitis. » *J Clin Periodontol*, **2017** Nov, *44* (11), pp. 1123-1132.
- Anbarcioglu E, Kirtiloglu T, Öztürk A, Gökhan Acıkgöz G, Colak R. « Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis », *Oral Diseases*, **2019**, *25*, pp. 242–249.
- Araujo M, Charles C, Weinstein R, McGuire J, Parikh-Das A, Du Q, Zhang J, Berlin J, Gunsolley J. « Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque », *JADA*, **2015**, *146* (8), pp. 610-622.
- Arweiler NB, Donos N, Netuschil L, Sculean ERA. « Clinical and antibacterial effect of tea tree oil – a pilot study », *Clin Oral Invest*, **2000**, *4*, pp. 70–73.
- Asokan S, Emmadi P, Chamundeswari R. « Effect of oil pulling on plaque induced gingivitis: A randomized, controlled, triple-blind study ». *Indian J Dent Res*, **2009**, *20*, pp. 47-51.
- Asokan S, Kumar RS, Emmadi P, Raghuraman R, Sivakumar N. « Effect of oil pulling on halitosis and microorganisms causing halitosis: A randomized controlled pilot trial. », *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, **2011**, *29*, pp. 90-94.
- Asteriou E, Gkoutzourelas A, Mavropoulos A, Katsiari C, Sakkas LI, Bogdanos DP. « Curcumin for the Management of Periodontitis and Early ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis: Killing Two Birds with One Stone », *Nutrients*, **2018**, *10* (908), doi:10.3390/nu10070908, 17 pages.
- Azad MF, Schwiertz A, Jentsch HFR. « Adjunctive use of essential oils following scaling and root planing – a randomized clinical trial », *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, *16* : 171. 8 pages.
- Azaripour A, Mahmoodi B, Habibi E, Willershausen I, Schmidtman I, Willershausen B. « Effectiveness of a miswak extract-containing toothpaste on gingival inflammation: a randomized clinical trial », *Int J Dent Hygiene*, **2017**, *15*, DOI: 10.1111/ihd.12195, pp. 195-202.
- Bakır B, Yetkin Ay Z, Büyükbayram Hİ, Kumbul Doğuç D, Bayram D, Candan IA, Uskun E. « Effect of Curcumin on Systemic T Helper 17 Cell Response; Gingival Expressions of Interleukin-17 and Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor γ ; and Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis », *J Periodontol*, **2016**, *87* (11), pp. e183-e191. Epub 2016 Jul 23.
- Bakri IM, Douglas CW. « Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. », *Arch Oral Biol*, **2005**, *50* (7), pp. 645-651. Epub 2005 Feb 5.
- Baumgartner L, Sosa S, Atanasov AG, Bodensieck A, Fakhrudin N, Bauer J, Favero GD, Ponti C, Heiss EH, Schwaiger S, Ladurner A, Widowitz U, Loggia RD, Rollinger JM, Werz O, Bauer R, Dirsch VM, Tubaro A, Stuppner H. « Lignan derivatives from *Krameria lappacea* roots inhibit acute inflammation *in vivo* and pro-inflammatory mediators *in vitro*. », *J Nat Prod*, **2011** Aug 26, *74* (8), pp. 1779-86.
- Basavaraju M, Sisnity VS, Palaparthi R, Addanki PK, « Quorum quenching: Signal jamming in dental plaque biofilms. », *J Dent Sci*, **2016** Dec, *11* (4), pp. 349-352. doi: 10.1016 / j.jds.2016.02.002. Epub 2016 Apr 11.
- Benhammou N, Atik Bekkara F, Kadifkova Panovska T. « Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts », *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2008** april, *2* (2), pp. 022-028.
- Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. « Dual action of highbush blueberry proanthocyanidins on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and the host inflammatory response. », *BMC Complement Altern Med*, **2018** Jan 10, *18* (1), 10 pages. doi: 10.1186/s12906-017-2072-x.
- Benso B, Franchin M, Massarioli AP, Paschoal JA, Alencar SM, Franco GC, Rosalen PL. « Anti-Inflammatory, Anti-Osteoclastogenic and Antioxidant Effects of *Malva sylvestris* Extract and Fractions: In Vitro and In Vivo Studies. », *PLoS One*, **2016** Sep 19, *11* (9) : e0162728. doi: 10.1371/journal.pone.0162728. ECollection 2016. 15 pages.

- Bonifait L, Grenier D. « Cranberry polyphenols: potential benefits for dental caries and periodontal disease. », *J Can Dent Assoc*, **2010**, 76 : a130. 4 pages.
- Botelho MA, dos Santos RA, Martins JG, Carvalho CO, Paz MC, Azenha C, Ruela RS, Queiroz DB, Ruela WS, Marinho G, Ruela FI. « Comparative effect of an essential oil mouthrinse on plaque, gingivitis and salivary *Streptococcus mutans* levels: a double blind randomized study. », *Phytother Res*, **2009** Sep, 23 (9), pp. 1214-1219.
- Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. « Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. », *J Periodontol Res*, **2007** Jun, 42 (3), pp. 219-227.
- Bracci PM. « Oral Health and the Oral Microbiome in Pancreatic Cancer: An Overview of Epidemiological Studies. », *Cancer J*, **2017**, 23 (6), pp. 310-314.
- Bunte K, Hensel A, Beikler T. « Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: A systematic review of *in vivo*, *ex vivo* and *in vitro* studies. », *Fitoterapia*, **2019**, 132, pp. 30-39.
- Campan P, Planchand PO, Duran D. « Pilot study on n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of human experimental gingivitis », *J Clin Periodontol*, **1997**, 24, pp. 907-913.
- Cao CF, Sun XP. « Herbal medicine for periodontal diseases. », *Int Dent J*, **1998** Jun, 48 (3 Suppl 1), pp. 316-322.
- Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. « A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. », *J Periodontol*, **2018**, 89 (suppl 1), pp. s1-s8.
- Cheng Q, Gao WM, Cao B, Liu YM, Lin M, Zhang LQ, Wang YS, Wang ZM. « Effects of Ginkgo biloba extract on periodontal pathogens and its clinical efficacy as adjuvant treatment. », *Chin J Integr Med*, **2014** Oct, 20 (10), pp. 729-36. doi: 10.1007/s11655-014-1824-4.
- Cherian C, Jannet Vennila JJ, Leena Sharan L. « Marine bromophenols as an effective inhibitor of virulent proteins (peptidyl T arginine deiminase, gingipain R and hemagglutinin A) in *Porphyromonas gingivalis* », *Archives of Oral Biology*, **2019**, 100, pp. 119–128 .
- Chin YT, Cheng GY, Shih YJ, Lin CY, Lin SJ, Lai HY, Whang-Peng J, Chiu HC, Lee SY, Fu E, Tang HY, Lin HY, Liu LF. « Therapeutic applications of resveratrol and its derivatives on periodontitis. », *Ann N Y Acad Sci*, **2017** Sep, 1403 (1), pp. 101-108. doi: 10.1111 / nyas.13433. Epub 2017 Aug 30.
- Chitsazi M, Faramarzi M, Sadighi M, Shirmohammadi A, Hashemzadeh A. « Effects of adjunctive use of melatonin and vitamin C in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. », *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, **2017** Fall, 11 (4), pp. 236-240.
- Cho HB, Lee HH, Lee OH, Choi HS, Choi JS, Lee BY. « Clinical and microbial evaluation of the effects on gingivitis of a mouth rinse containing an *Enteromorpha linza* extract. », *J Med Food*, **2011**, 14 (12), pp. 1670-1676.
- Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho H-J, Park SM. « Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia », *JAGS*, **2019**, 67 (6), pp.1234–1239.
- Corrêa MG, Pires PR, Ribeiro FV, Pimentel SZ, Casarin RC, Cirano FR, Tenenbaum HT, Casati MZ. « Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. », *J Periodontol Res*, **2017** Apr, 52 (2), pp. 201-209. doi: 10.1111 / jre.12382. Epub 2016 May 2.
- Côté J, Caillet S, Doyon G, Dussault D, Sylvain JF, Lacroix M. « Antimicrobial effect of cranberry juice and extracts. » *Food Control*, **2011**, 22, pp. 1413-1418.
- Cruz Martínez C, Diaz Gómez M, Oh MS. « Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: a review. », *Pharm Biol*, **2017** Dec, 55 (1), pp. 1992-1998.
- D'Andrea G. « Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? », *Fitoterapia*, **2010** Oct, 81 (7), pp. 724-736.
- Deng ZL, Szafranski SP, Jarek M, Bhuju S, Wagner-Döbler I. « Dysbiosis in chronic periodontitis : Key microbial players and interactions with the human host ». *www.nature.com/scientificreports*, **2017**, 7:3703, DOI:10.1038/s41598-017-03804-8, 13 pages.
- de Oliveira JS, Pinto ME, Santana LA, Pinto AS, di Lenardo D, Vasconcelos DF. « Biological Effects of Medicinal Plants on Induced Periodontitis: A Systematic Review. », *Int J Dent*, **2016**, article ID 3719879. Epub 2016 Sep 21. 10 pages.
- de Oliveira Caleare A, Hensel A, Mello JC, Pinha AB, Panizzon GP, Lechtenberg M, Petereit F, Nakamura CV. « Flavan-3-ols and proanthocyanidins from *Limonium brasiliense* inhibit the adhesion of *Porphyromonas gingivalis* to epithelial host cells by interaction with gingipains. », *Fitoterapia*, **2017** Apr, 118, pp. 87-93.
- Dhingra K, Vandana KL. « Effectiveness of *Azadirachta indica* (neem) mouthrinse in plaque and gingivitis control: a systematic review. », *Int J Dent Hyg*, **2017** Feb, 15 (1), pp. 4-15.
- Dilip A, Geiger Z. « Dental Alginate Impressions. » *StatPearls – NCBI Bookshelf*, mise-à-jour **2019** jan 11. 3 pages. Consulté le 18.07.2019.
- Dodwad V, Kukreja BJ. « Propolis mouthwash: A new beginning. », *J Indian Soc Periodontol*, **2011** Apr, 15 (2), pp. 121-125. doi: 10.4103 / 0972-124X.84379.
- Farzanegan A, Shokuhian M, Jafari S, Shirazi FS, Shahidi M. « Anti-histaminic Effects of Resveratrol and Silymarin on Human Gingival Fibroblasts. », *Inflammation*, **2019** Jun 4. doi: 10.1007/s10753-019-01023-z. [Epub ahead of print]
- Fournier-Larente J, Morin MP, Grenier D. « Green tea catechins potentiate the effect of antibiotics and modulate adherence and

- gene expression in *Porphyromonas gingivalis*. » *Arch Oral Biol*, **2016** May, *65*, pp. 35-43. doi: 10.1016 / j.archoralbio.2016.01.014. Epub 2016 Jan 27.
- Francelino Andrade E, Ribeiro Orland D, Sant'Anna Araújo AM, Bizetto Meira de Andrade JN, Velila Azzi D, Ribeiro de Lima R, Rocha Lobo-Júnior A, José Pereira L ; « Can Resveratrol Treatment Control the Progression of Induced Periodontal Disease ? A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies », *Nutrients*, **2019**, *11* (953), doi:10.3390 / nu11050953. 16 pages.
- Gamboa F, Muñoz CC, Numpaque G, Sequeda-Castañeda LG, Gutierrez SJ, Tellez N. « Antimicrobial Activity of *Piper marginatum* Jacq and *Ilex guayusa* Loes on Microorganisms Associated with Periodontal Disease. », *Int J Microbiol*, **2018** Sep 25, article ID 4147383. 018:4147383. doi: 10.1155/2018/4147383. 9 pages.
- Gao Y, Zhang X, Yin J, Du Q, Tu Y, Shi J, Xu Y. « *Castanopsis lamontii* Water Extract Shows Potential in Suppressing Pathogens, Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Oxidative Stress-Induced Cell Injury. », *Molecules*, **2019** Jan 12, *24* (2). pii: E273. Doi: 10.3390 / molecules24020273. 13 pages.
- Gasparini M, Forbes-Hernandez TY, Giampieri F, Afrin S, Mezzetti B, Quiles JL, Bompadre S, Battino. « Protective Effect of Strawberry Extract against Inflammatory Stress Induced in Human Dermal Fibroblasts. » *Molecules*, **2017** Jan 21, *22* (1), pii: E164. Doi: 10.3390 / molecules22010164. 13 pages.
- Gawor J, Jank M, Jodkowska K, Klim E and Svensson UK. « Effects of Edible Treats Containing *Ascophyllum nodosum* on the Oral Health of Dogs: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Single-Center Study. », *Front Vet Sci*, **2018** Jul 27, *5*, article 168. doi: 10.3389 / fvets.2018.00168.
- Gbinigie O, Onakpoya I, Spencer E, McCall MacBain M, Heneghan C. « Effect of oil pulling in promoting oral dental hygiene: A systematic review of randomized clinical trials », *Complementary Therapies in Medicine*, **2016**, *26*, pp. 47–54.
- Gholizadeh P, Pormohammad A, Eslami H, Shokouhi B, Fakhrzadeh V, Kafili HS. « Oral pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. », *Microb Pathog*, **2017**, *113*, pp. 303-311.
- Gruner D, Paris S, Schwendicke F. « Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis », *Journal of Dentistry*, **2016**, *48*, pp. 16-25.
- Grosso FC, Bergamaschi Cde C, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RH, de Andrade ED. « Use of phytotherapy in dentistry. », *Phytother Res*, **2008** Aug, *22* (8), pp. 993-998.
- Halawany HS, « A review on miswak (*Salvadora persica*) and its effect on various aspects of oral health. », *Saudi Dent J*, **2012** Apr, *24* (2), pp. 63-9. doi: 10.1016/j.sdentj.2011.12.004. Epub 2012 Jan 28.
- Hans VM, Grover HS, Deswal H, Agarwal P., « Antimicrobial Efficacy of Various Essential Oils at Varying Concentrations against Periopathogen *Porphyromonas gingivalis* ». *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **2016** Sep, *10* (9), pp. 16-19.
- Henley-Smith CJ, Botha FS, Lali N. « The use of plants against oral pathogens », *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education* (A. Méndez-Vilas, Ed.), **2013**, ormatex research center, pp. 1375-1384.
- Hickl J, Argyropoulou A, Sakavitsi ME, Halabalaki M, Al-Ahmad A, Hellwig E, Aligiannis N, Skaltsounis AL, Wittmer A, Vach K, Karygianni L. « Mediterranean herb extracts inhibit microbial growth of representative oral microorganisms and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. », *PLoS One*, **2018** Dec 1, *13* (12) : e0207574. Doi: 10.1371 / journal.pone.0207574. ECollection 2018. 24 pages.
- Hiremath VP, Rao CB, Naik V, Prasad KVV. « Anti-inflammatory Effect of Vitamin D on Gingivitis: A Dose-Response Randomised Control Trial », *Oral Health Prev Dent*, **2013**, *11* (1), pp. 61-69.
- Hosadurga R, Bolor VA, Rao SN, MeghRani N. « Effectiveness of two different herbal toothpaste formulations in the reduction of plaque and gingival inflammation in patients with established gingivitis - A randomized controlled trial. », *Journal of traditional and complementary medicine*, **2017**, *8* (1), pp. 113-119.
- Houshmand B, Mahjour F, Dianat O. « Antibacterial effect of different concentrations of garlic (*Allium sativum*) extract on dental plaque bacteria. », *Indian J Dent Res*, **2013** Jan-Feb, *24* (1), pp. 71-5.
- Hwang JK, Shim JS, Pyun YR. « Antibacterial activity of xanthorrhizol from *Curcuma xanthorrhiza* against oral pathogens », *Fitoterapia*. **2000** Jun, *71* (3), pp. 321-323.
- Iauk L, Lo Bue AM, Milazzo I, Rapisarda A, Blandino G. « Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. », *Phytother Res*, **2003** Jun, *17* (6), pp. 599-604.
- Ikram S, Hassan N, Raffat MA, Mirza S, Akram Z. « Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. » *J Invest Clin Den*, **2018**, *9*, e12338. <https://doi.org/10.1111/jicd.12338>. 9 pages.
- Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragazzino ME, Le K, Aljewari HW, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, Watanabe K. « Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. » *PLoS ONE*, **2018**, *13* (10) e0204941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204941>. 24 pages.
- Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, Šinkūnaitė D, Daugėlaitė D. « The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology », *Medicina*, **2018**, *54* (45); doi:10.3390/medicina54030045. 8 pages.
- Johansson A, Sunzel B, Holm SE, Soderberg T, Gref R. « Antimicrobial screening of zinc in the absence or presence of oleoresins and various resin acids », *APMIS*, **1995**, *103*, pp. 419-427.
- Karygianni L, Cecere M, Argyropoulou A, Hellwig E, Skaltsounis AL, Wittmer A, Tchorz JP, Al-Ahmad A. « Compounds from

- Olea europaea and Pistacia lentiscus inhibit oral microbial growth. », *BMC Complement Altern Med*, **2019** Feb 26, *19* (1):51. 10 pages.
- Kerdar T, Rabienejad N, Alikhani Y, Moradkhani S, Dastan D. « Clinical, in vitro and phytochemical, studies of Scrophularia striata mouthwash on chronic periodontitis disease. », *J Ethnopharmacol*, **2019** Jul 1, *239* : 111872. doi: 10.1016/j.jep.2019.111872. Epub 2019 Apr 13.
- Khammissa RAG, Ballyram R, Jadwat Y, Fourie J, Lemmer J, Feller L. « Vitamin D Deficiency as It Relates to Oral Immunity and Chronic Periodontitis », *Hindawi International Journal of Dentistry*, **2018**, Article ID 7315797, <https://doi.org/10.1155/2018/7315797>. 9 pages.
- Khojaste M, Yazdani M, Tahmasebi E, Shokri M, Houshmand B, Shahbazi R. « Cell Toxicity and inhibitory effects of Cyperus rotundus extract on Streptococcus mutans, Aggregobacter actinomycetemcomitans and Candida albicans. », *Eur J Transl Myol*, **2018** nov, *28* (4), pp. 362-369, doi:10.4081/ejtm.2018.7917.
- Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, Tonetti MS, Wade WG, Zaura E. « The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. », *British Dental Journal*, **2016**, *221* (10), pp. 657-666.
- Kimbrough C, Chun M, dela Roca G, Lau BH. « PYCNOGENOL chewing gum minimizes gingival bleeding and plaque formation. », *Phytomedicine*, **2002** Jul, *9* (5), pp. 410-413.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. « Periodontal diseases. », *Nat Rev Dis Primers*, **2017** Jun 22, *3* : 17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
- Koo H, Gomes BP, Rosalen PL, Ambrosano GM, Park YK, Cury JA. « In vitro antimicrobial activity of propolis and Arnica montana against oral pathogens. », *Arch Oral Biol*, **2000** Feb, *45* (2), pp. 141-148.
- Kostić M, Kitić D, Petrović MB, Jevtović-Stoimenov T, Jović M, Petrović A, Živanović S, « Anti-inflammatory effect of the Salvia sclarea L. ethanolic extract on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. », *J Ethnopharmacol*, **2017** Mar 6, *199*, pp. 52-59. doi: 10.1016/j.jep.2017.01.020.
- Koychev S, Dommisch H, Chen H, Pischon N. « Antimicrobial Effects of Mastic Extract Against Oral and Periodontal Pathogens. », *J Periodontol*, **2017** May, *88* (5), pp. 511-517.
- Kurian IG, Dileep P, Ipshita S, Pradeep AR. « Comparative evaluation of subgingivally-delivered 1% metformin and Aloe vera gel in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis patients: A randomized, controlled clinical trial. », *J Investig Clin Dent*, **2018** Aug, *9* (3) : e12324. Doi: 10.1111/jicd.12324. Epub 2018 Jul 6. 7 pages.
- Kut-Lasserre C, Miller CC, Ejeil AL, Gogly B, Dridi M, Piccardi N, Guillou B, Pellat B, Godeau G. « Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin 1 (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP- 1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture. », *J Periodontol*, **2001**, *72* (12), pp. 1685-94.
- Lamster IB, Pagan M. « Periodontal disease and the metabolic syndrome », *International Dental Journal*, **2017**, *67*, pp. 67–77.
- Lauten JD, Boyd L, Hanson MB, Lillie D, Gullion C, Madden TE. « A clinical study: Melaleuca, Manuka, Calendula and green tea mouth rinse. », *Phytother Res*, **2005** Nov, *19* (11), pp. 951-957.
- Lee HJ, Lee H, Kim MH, Choi YY, Ahn KS, Um JY, Lee SG, Yang WM. « Angelica dahurica ameliorates the inflammation of gingival tissue via regulation of pro-inflammatory mediators in experimental model for periodontitis. » *J Ethnopharmacol*, **2017** Jun 9, *205*, pp. 16-21.
- Lira-Junior R, Figueredo CM. « Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? », *World J Gastroenterol*, **2016**, *22* (35), pp. 7963-72.
- Lombardo Bedran TB, Palomari Spolidorio D, Grenier D. « Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate and cranberry proanthocyanidins act in synergy with cathelicidin (LL-37) to reduce the LPS-induced inflammatory response in a three-dimensional co-culture model of gingival epithelial cells and fibroblasts », *Archives of Oral Biology*, **2015**, *60*, pp. 845–853.
- Löhr G, Beikler T, Hensel A. « Inhibition of in vitro adhesion and virulence of Porphyromonas gingivalis by aqueous extract and polysaccharides from Rhododendron ferrugineum L. A new way for prophylaxis of periodontitis? », *Fitoterapia*, **2015** Dec, *107*, pp. 105-113.
- Maekawa T, Krauss JL, Abe T, Jotwani R, Triantafilou M, Triantafilou K, Hashim A, Hoch S, Curtis MA, Nussbaum G, Lambris JD, Hajishengallis G. « Porphyromonas gingivalis manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. », *Cell Host & Microbe*, **2014**, *15* (6), 768–778.
- Mahendra J, Mahendra L, Muthu J, John L, Romanos GE, « Clinical Effects of Subgingivally Delivered Spirulina Gel in Chronic Periodontitis Cases: A Placebo Controlled Clinical Trial. », *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **2013** Oct, *7* (10), pp. 2330-2333
- Mahendra J, Mahendra L, Svedha P, Cherukuri S, Romanos GE. « Clinical and microbiological efficacy of 4% Garcinia mangostana L. pericarp gel as local drug delivery in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. », *J Investig Clin Dent*, **2017** Nov, *8* (4). doi: 10.1111/jicd.12262. Epub 2017 Mar 20. 8 pages.
- Mahasneh SA, Mahasneh AM. « Probiotics: A Promising rôle in Dental Health », *Dentistry Journal*, **2017**, *5* (26). doi:10.3390/dj5040026. 10 pages.
- Mahyari S, Mahyari B, Emami SA, Malaekheh-Nikouei B, Jahanbakhsh SP, Sahebkar A, Mohammadpour AH., « Evaluation of the efficacy of a polyherbal mouthwash containing Zingiber officinale, Rosmarinus officinalis and Calendula officinalis extracts in patients with gingivitis: A randomized double-blind placebo-controlled trial », *Complementary Therapies in Clinical Practice*, **2016**, *22*, pp. 93-98.

- Manipal S, Hussain S, WaDgave U, Duraiswamy P, Ravi K. « The Mouthwash War - Chlorhexidine vs. Herbal Mouth Rinses: A Meta-Analysis », *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **2016** May, *10* (5), pp. 81-83.
- Maruyama M, Tomofuji T, Endo Y, Irie K, Azuma T, Ekuni D, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. « Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation », *Archives of Oral Biology*, **2011**, *56*, pp. 48–53.
- Menzel LP, Ruddick W, Chowdhury MH, Brice DC, Clance R, Porcelli E, Ryan LK, Lee J, Yilmaz Ö, Kirkwood KL, McMahon L, Tran A, Diamond G. « Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss. », *J Periodontal Res*, **2019** Aug, *54* (4), pp. 444-452.
- Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. « Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk », *Epidemiol Rev*, **2017**, *39*, pp. 49–58
- Ming J, Zhuoneng L, Guangxun Z. « Protective role of flavonoid baicalin from *Scutellaria baicalensis* in periodontal disease pathogenesis: A literature review », *Complementary Therapies in Medicine*, **2018**, *38*, pp. 11–18.
- Mittal N, Joshi VK, Srivastava RK, Singh SP. « Efficacy of Ayurvedic drugs as compared to chlorhexidine in management of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical study », *J Indian Soc Periodontol*, **2018** Jan-Feb, *22* (1), pp. 28–33.
- Mohieldin EAM, Muddathir AM, Mitsunaga T. « Inhibitory activities of selected Sudanese medicinal plants on *Porphyromonas gingivalis* and matrix metalloproteinase-9 and isolation of bioactive compounds from *Combretum hartmannianum* (Schweinf) bark. », *BMC Complement Altern Med*, **2017** Apr 20, *17* (1) : 224. doi: 10.1186/s12906-017-1735-y.
- Morimoto-Yamashita Y, Tokuda M, Ito T, Kikuchi K, Maruyama I, orii M, Kawahara K. « Japanese Apricot (Ume): A Novel Therapeutic Approach for the Treatment of Periodontitis », *Pathogenesis and Treatment of Periodontitis*, **2012**, Prof. Nurcan Buduneli (Ed.), ISBN: 978-953-307-924-0, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/pathogenesis-and-treatment-of-periodontitis/japanese-apricot-ume-a-novel-therapeutic-approach-for-the-treatment-of-periodontitis>.
- Morimoto-Yamashita Y, Kawakami Y, Tatsuyama S, Miyashita K, Emoto M, Kikuchi K, Kawahara K, Tokuda M: « A natural therapeutic approach for the treatment of periodontitis by MK615 », *Medical Hypotheses*, **2015** nov, *85* (5), pp. 618-621.
- Moro MG, Silveira Souto ML, Franco GCN, Holzhausen M, Pannuti CM. « Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review. », *J Periodontal Res*, **2018**, *53* (3), pp. 288-297.
- Morozumi T, Kubota T, Abe D, Shimizu T, Nohno K, Yoshie H. « Microbiological Effect of Essential Oils in Combination with Subgingival Ultrasonic Instrumentation and Mouth Rinsing in Chronic Periodontitis Patients », *International Journal of Dentistry*, **2013**, Article ID 146479, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/146479>. 7 pages.
- Muglikar S, Patil KC, Shivswami S, Hegde R. « Efficacy of Curcumin in the Treatment of Chronic Gingivitis: A Pilot Study », *Oral Health & Preventive Dentistry*, **2013**, *11* (1), pp. 81-86.
- Mullally BH, James JA, Coulter WA, Linden GJ. « The efficacy of a herbal-based toothpaste on the control of plaque and gingivitis. », *Clin Periodontol*, **1995** Sep, *22* (9), pp. 686-689.
- Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, Prochazkova J, Duskova J. « *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview », *Journal of Immunology Research*, **2014**, *2014*, Article ID 476068, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/476068>. 8 pages.
- Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almfareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR. « What Is the Heritability of Periodontitis? A Systematic Review. », *J Dent Res*, **2019** Jun, *98* (6), pp. 632-641.
- Oliveira GJ, Paula LG, Souza JA, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Marcantonio RA. « Effects of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) on the treatment of ligature-induced periodontitis in rats », *Braz Oral Res*, **2017**, Apr 10, *31*:e28 ; doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0028, 11 pages.
- Olsen I, Yilmaz Ö. « Possible role of *Porphyromonas gingivalis* in orodigestive cancers », *Journal of Oral Microbiology*, **2019**, *11*, <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563410>. 12 pages.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kepschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. « Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. », *J Clin Periodontol*, **2018**, *45* (Suppl 20), pp. S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>.
- Pappu R, Varghese J, Koteshwara KB, Kamath V, Lobo R, Nimmy K. « Evaluation of biodegradable gel containing flax seed extract (*Linum usitatissimum*) as a targeted drug delivery for management of chronic periodontitis. » *Journal of Herbal Medicine*, **2019**, *15*, 100254. 7 pages.
- Park NH, Choi JS, Hwang SY, Kim YC, Hong YK, Cho KK, Choi S. « Antimicrobial activities of stearidonic and gamma-linolenic acids from the green seaweed *Enteromorpha linza* against several oral pathogenic bacteria. », *Botanical Studies*, **2013**, *54* : 39. <http://www.as-botanicalstudies.com/content/54/1/39>. 9 pages.
- Paterniti I, Briguglio E, Mazzon E, Galuppo M, Oteri G, Cordasco G, Cuzzocrea S. « Effects of *Hypericum perforatum*, in a rodent model of periodontitis. », *BMC Complement Altern Med*, **2010**, *10* : 73. doi: 10.1186/1472-6882-10-73. 10 pages.
- Pinto JPNS, Goergen J, Muniz FWMG, Haas AN. « Vitamin D levels and risk for periodontal disease: A systematic review. », *J Periodontal Res*, **2018** Jun, *53* (3), pp. 298-305.
- Pereira da Silva FR, Conceição Pinto MS, Carvalho França LF, Pereira Alves EH, dos Santos Carvalho J, Di Lenardo D, Vieira Brito T, Rolim Medeiros JVB, Soares de Oliveira J, Ponte Freitas AL, Nogueira Barros FCd, dos Reis Barbosa AL,

- Pereira Vasconcelos DF. « Sulfated polysaccharides from the marine algae *Gracilaria caudata* prevent tissue damage caused by ligature-induced periodontitis », *International Journal of Biological Macromolecules*, **2019**, 132, pp. 1–8.
- Phumat P, Khongkhunthian S, Wanachantararak P, Okonogi S. « Effects of Piper betle fractionated extracts on inhibition of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus intermedius* », *Drug Discoveries & Therapeutics*, **2018**, 12 (3), pp. 133-141.
- Pimentel SP, Casati MZ, Ribeiro FV, Corrêa MG, Franck FC, Benatti BB, Cirano FR. « Impact of natural curcumin on the progression of experimental periodontitis in diabetic rats. », *J Periodontol Res*, **2019** Jul 18. doi: 10.1111/jre.12683. [Epub ahead of print], consulté le 16.08.2019.
- Prasad D, Kunnaiah R, « *Punica granatum*: A review on its potential role in treating periodontal disease », *Journal of Indian Society of Periodontology*, **2014**, 18 (4), pp. 428-432.
- Praveen NC, Rajesh A, Madan M, Chaurasia VR, Hiremath NV, Sharma AM. « *In vitro* Evaluation of Antibacterial Efficacy of Pineapple Extract (Bromelain) on Periodontal Pathogens. », *Journal of International Oral Health*, **2014**, 6 (5), pp. 96-98.
- Quintas V, Prada-López I, Prados-Frutos JC, Tomás I. « *In situ* antimicrobial activity on oral biofilm: essential oils vs. 0.2 % chlorhexidine. », *Clin Oral Investig*, **2015** Jan, 19 (1), pp. 97-107.
- Radafshar G, Ghotbizadeh M, Saadat F, Mirfarhadi N. « Effects of green tea (*iiiiiiiiiii*) mouthwash containing 1% tannin on dental plaque and chronic gingivitis: a double-blinded, randomized, controlled trial. », *J Investig Clin Dent*, **2017** Feb, 8 (1). doi: 10.1111/jicd.12184. Epub 2015 Aug 14. 7 pages.
- Rajeshwari HR, Dhamecha D, Jagwani S, Patil D, Hegde S, Potdar R, Metgud R, Jalalpure S, Roy S, Jadhav K, Tiwari NK, Koduru S, Hugar S, Dodamani S. « Formulation of thermoreversible gel of cranberry juice concentrate: Evaluation, biocompatibility studies and its antimicrobial activity against periodontal pathogens. », *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, **2017** Jun, 75, pp. 1506-1514. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.054. Epub 2017 Mar 7.
- Ramsay EI, Rao S, Madathil L, Hegde SK, Baliga-Rao MP, George T, Baliga MS. « Honey in oral health and care: A mini review. », *J Oral Biosci*, **2019** Mar, 61 (1), pp. 32-36.
- Rassameemasmaung S, Sirikulsathean A, Amornchat C, Maungmingsook P, Rojanapanthu P, Gritsanaphan W. « Topical application of *Garcinia mangostana* L. pericarp gel as an adjunct to periodontal treatment. », *Complement Ther Med*, **2008** Oct, 16 (5), pp. 262-267.
- Ribeiro FV, Pino DS, Franck FC, Benatti BB, Tenenbaum H, Davies JE, Pimentel SP, Casarin RC, Cirano FR, Casati MZ. « Resveratrol Inhibits Periodontitis-Related Bone Loss in Rats Subjected to Cigarette Smoke Inhalation. », *J Periodontol*, **2017** Aug, 88 (8), pp. 788-798.
- Rodanant P, Khetkam P, Suksamram A, Kuvatanasuchati J. « Coumarins and flavonoid from *Murraya paniculata* (L.) Jack: Antibacterial and anti-inflammation activity. » *Pak J Pharm Sci*, **2015** Nov, 28 (6), pp.1947-1951.
- Rosas-Piñón Y, Mejía A, Díaz-Ruiz G, Aguilar MI, Sánchez-Nieto S, Rivero-Cruz JF. « Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplane region of Mexico for the treatment of oral cavity infections. », *J Ethnopharmacol*, **2012** Jun 14, 141 (3), pp. 860-865.
- Sachdeva S, Sood A, Thakur M, Goyal J. « Phytotherapeutic Agents – A Refreshing Approach To Periodontal Therapy. », *Indian Journal of Dental Science*, **2016**, 1 (8), pp. 92-97.
- Saini P, Al-Shibani N, Sun J, Zhang W, Song F, Gregson KS, Windsor LJ. « Effects of *Calendula officinalis* on human gingival fibroblasts. », *Homeopathy*, **2012** Apr, 101 (2), pp. 92-98.
- Safiaghdam H, Oveissi V, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. « Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials. », *Iran J Basic Med Sci*, **2018**, 21 (10), pp. 978-991. doi: 10.22038/IJBMS.2018.31997.7690.
- Salehi B, Lopez-Jornet P, Pons-Fuster López E, Calina D, Sharifi-Rad M, Ramírez-Alarcón K, Forman K, Fernández M, Martorell M, Setzer WN, Martins N, Rodrigues CF, Sharifi-Rad J. « Plant-Derived Bioactives in Oral Mucosal Lesions: A Key Emphasis to Curcumin, Lycopene, Chamomile, *Aloe vera*, Green Tea and Coffee Properties. », *Biomolecules*, **2019** Mar 17, 9 (3). pii: E106. Doi: 10.3390 / biom9030106. 23 pages.
- Salvatori C, Barchi L, Guzzo F, Gargari M. « A comparative study of antibacterial and anti-inflammatory effects of mouthrinse containing tea tree oil. », *Oral Implantol (Rome)*, **2017** Apr 10, 10 (1), pp. 59-70.
- Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Tarozzi M, Canegallo L, Carrassi A. « *Hypericum perforatum* extract in burning mouth syndrome: a randomized placebo-controlled study. », *J Oral Pathol Med*, **2008** Aug, 37 (7), pp. 395-401.
- Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E. « Probiotics and oral health: A systematic review. », *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **2017** May 1, 22 (3), pp. e282-e288.
- Serbiak B, Fourre T, Geonnotti AR, Gambogi RJ. « *In vitro* efficacy of essential oil mouthrinse versus dentifrices. », *J Dent*, **2018** Feb, 69, pp. 49-54.
- Seymour R., « Additional properties and uses of essential oils. », *J Clin Periodontol*, **2003**, 30 (Suppl 5), pp. 19-21.
- Sezer U, Kara Mİ, Erciyas K, Ozdemir H, Üstün K, Ozer H, Göze F. « Protective effects of Ginkgo biloba extract on ligature-induced periodontitis in rats. » *Acta Odontol Scand*, **2013** Jan, 71 (1), pp. 38-44. doi: 10.3109/00016357.2011.650195.
- Signori C, Hartwig AD, Silva-Júnior IFD, Correa MB, Azevedo MS, Cenci MS. « The role of human milk and sucrose on cariogenicity of microcosm biofilms. », *Braz Oral Res*, **2018** Oct 11, 32 : e109. 9 pages.
- Schmuck J, Beckert S, Brandt S, Löhr G, Hermann F, Schmidt TJ, Beikler T, Hensel A. « Extract from *Rumex acetosa* L. for Prophylaxis of Periodontitis: Inhibition of Bacterial *In Vitro* Adhesion and of Gingipains of *Porphyromonas gingivalis* by Epicatechin-3-O-(4β18)-Epicatechin-3-O-Gallate (Procyanidin-B2-Di-Gallate) », *PLoS ONE*, **2015**, 10 (3), e0120130. Doi : 10.1371 / journal.pone.0120130. 23 pages.

- Shahidi M, Vaziri F, Haerian A, Farzanegan A, Jafari S, Sharifi R, Shirazi FS. « Proliferative and Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol and Silymarin on Human Gingival Fibroblasts: A View to the Future. » *J Dent (Tehran)*, **2017** Jul, *14* (4), pp. 203-211.
- Shanbhag VKL. « Oil pulling for maintaining oral hygiene - A review », *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **2017**, *7*, pp. 106-109.
- Shetty S, Thomas B, Shetty V, Bhandary R, Shetty R. « An *in-vitro* evaluation of the efficacy of garlic extract as an antimicrobial agent on periodontal pathogens: A microbiological study ». *Ayu*, **2013**, *34* (4), pp. 445–451.
- Siddeshappa ST, Bhatnagar S, Yeltiwar RK, Parvez H, Singh A, Banchhor S. « Comparative evaluation of antiplaque and antigingivitis effects of an herbal and chlorine dioxide mouthwashes: A clinicomicrobiological study. » *Indian J Dent Res*, **2018**, *29*, pp. 34-40.
- Sidhu P, Swapnil Shankargouda S, Avita Rath A, Priyadarshini Hesarghatta Ramamurthy PH, Bennete Fernandes B, Ashish Kumar Singh AK. « Therapeutic benefits of liquorice in dentistry », *J Ayurveda Integr Med*, **2018**, <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.12.004>. 7 pages.
- Singla N, Acharya S, Martena S, Singla R. « Effect of oil gum massage therapy on common pathogenic oral microorganisms - A randomized controlled trial », *J Indian Soc Periodontol*, **2014**, *18*, pp. 441-446.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. « Microbial complexes in subgingival plaque. », *J Clin Periodontol*, **1998** Feb, *25* (2), pp. 134-44.
- Song SE, Choi BK, Kim SN, Yoo YJ, Kim MM, Park SK, Roh SS, Kim CK. « Inhibitory effect of procyanidin oligomer from elm cortex on the matrix metalloproteinases and proteases of periodontopathogens. », *J Periodontol Res*, **2003** Jun, *38* (3), pp. 282-289.
- Sparabombe S, Monterubbianesi R, Tosco V, Orilisi G, Hosein A, Ferrante L, Putignano A, Orsini G. « Efficacy of an All-Natural Polyherbal Mouthwash in Patients With Periodontitis: A Single-Blind Randomized Controlled », *Trial Front Physiol*, **2019**, *10* (article 632), 10:632. doi: 10.3389/fphys.2019.00632, 7 pages.
- Tada A, Miura H. « The Relationship between Vitamin C and Periodontal Diseases: A Systematic Review. », *Int J Environ Res Public Health*, **2019** Jul 11, *16* (14). pii: E2472. doi: 10.3390/ijerph16142472. 15 pages.
- Takamori A, Yoshinaga Y, Ukai T, Nakamura H, Takamori Y, Izumi S, Shiraishi C, Hara Y. « Topical application of glycyrrhetic acid in the gingival sulcus inhibits attachment loss in lipopolysaccharide-induced experimental periodontitis in rats. », *J Periodontol Res*, **2018** Jun, *53* (3), pp. 422-429.
- Takayama S., Hashimoto, K., Kokubu, E., Taniguchi, M., Tajima, K., Ochiai, A., et al. « Inhibitory effects of a novel cationic dodecapeptide [CL(14-25)] derived from cyanate lyase of rice on endotoxic activities of LPSs from *Escherichia coli* and peri-odontopathic aggregatibacter *actinomycetemcomitans*. », *Microbial Pathogenesis*, **2016**, *94*, pp. 2–11.
- Tamura H, Maekawa T, Domona H, Hiyoshi T, Yonezawa D, Nagai K, Ochiai A, Taniguchi M, Tabeta K, Maeda T, Terao Y. « Peptides from rice endosperm protein restrain periodontal bone loss in T mouse model of periodontitis », *Archives of Oral Biology*, **2019**, *98*, pp. 132–139 .
- Tayal E, Sardan D, InduShekar KR, Saraf B, Sheoran N. « Current Perspectives on Use of *Aloe vera* in Dentistry. », *European Journal of Medicinal Plants*, **2014**, *4* (12), pp. 1408-1419.
- Taleghani F, Rezvani G, Birjandi M, Valizadeh M. « Impact of green tea intake on clinical improvement in chronic periodontitis: A randomized clinical trial. », *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, **2018** Nov, *119* (5), pp. 365-368.
- Teanpaisan R, Kawsud P, Pahumunto N, Puripattavong J. « Screening for antibacterial and antibiofilm activity in Thai medicinal plant extracts against oral microorganisms », *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **2017**, *7*, pp. 172-177.
- Teixeira AH, Freire JMO, de Sousa LHT, Parente AT, de Sousa NA, Arriaga AMC, Lopes da Silva FR, Melo IM, Castro da Silva II, Pereira KMA, Goes P, Costa JJD, Cristino-Filho G, Pinto VPT, Chaves HV, Bezerra MM. « *Stemodia maritima* L. Extract Decreases Inflammation, Oxidative Stress, and Alveolar Bone Loss in an Experimental Periodontitis Rat Model. », *Front Physiol*, **2017** Dec 1, *8* (article 988). doi: 10.3389/fphys.2017.00988. 9 pages.
- Teshome A, Yitayen A. « The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis », *BMC Oral Health*, **2017**, *17* : 31. Published online 2016 Jul 30. doi: 10.1186/s12903-016-0249-1. 11 pages.
- Thiéry G, Gal M, Brau JJ, Coulet O, Odin GC. « Chique de bétel et cancers oraux : à propos d'une observation », *Med Tr*, **2008**, *68*, pp. 176-178.
- Uddin I, Kanatas A. « Oral health: *Salvadora persica*. », *Br Dent J*, **2014** Feb, *216* (3), p. 98.
- Vlachojannis C, Al-Ahmad A, Hellwig E, Chrubasik S. « Listerine® Products: An Update on the Efficacy and Safety. », *Phytother Res*, **2016** Mar, *30* (3), pp. 367-373.
- Van Leeuwen MP, Slot DE, Van der Weijden GA. « The effect of an essential-oils mouthrinse as compared to a vehicle solution on plaque and gingival inflammation: a systematic review and meta-analysis. », *Int J Dent Hyg*, **2014** Aug, *12* (3), pp. 160-167.
- Wang TF, Jen IA, Chou C, Lei YP. « Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: a meta-analysis. », *Medicine* (Baltimore), **2014** Dec, *93* (28), e292. 7 pages.
- Wei G, Liang T, Wei C, Nong X, Lu Q, Zhao J. « Daidzin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro and prevents LPS-induced bone loss in vivo. », *J Cell Biochem*. **2019** Apr, *120* (4), pp. 5304-5314.

- Xue W, Yu J, Chen W. « Plants and Their Bioactive Constituents in Mesenchymal Stem Cell-Based Periodontal Regeneration: A Novel Prospective. », *BioMed Research International*, **2018**, article ID : 7571363. doi: 10.1155/2018/7571363. eCollection 2018. 15 pages.
- Yada S, Kamalesh B, Sonwane S, Guptha I, Swetha RK. « Quorum sensing inhibition, relevance to periodontics. », *J Int Oral Health*, **2015** Jan, 7 (1), pp. 67-69.
- Yang H, Wen Q, Xue J, Ding Y. « Alveolar bone regeneration potential of a traditional Chinese medicine, Bu-Shen-Gu-Chi-Wan, in experimental periodontitis. », *J Periodont Res*, **2014**, 49, pp. 382–389.
- Yang X, Zhang H, Wang J, Zhang Z, Li C. « Puerarin decreases bone loss and collagen destruction in rats with ligature-induced periodontitis. », *J Periodont Res*, **2015**, 50, pp. 748–757.
- Yim NH, Jung YP, Cho WK, Kim T, Kim A, Im M, Ma JY. « Screening of aqueous extracts of medicinal herbs for antimicrobial activity against oral bacteria. », *Integr Med Res*, **2013** Mar, 2 (1), pp. 18-24. Epub 2013 Feb 9.
- Yu M, Chen X, Lv C, Yi X, Zhang Y, Xue M, He S, Zhu G, Wang H. « Curcumol suppresses RANKL-induced osteoclast formation by attenuating the JNK signaling pathway. », *Biochem Biophys Res Commun*, **2014** May 2, 447 (2), pp. 364-370.
- Yun IJ, Ahn SH, Yoon WJ, Kim CS, Lim YK, Kook JK, Jung S, Choi CH, Lee TH. «Litsea japonica Leaf Extract Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Periodontal Ligament Fibroblasts Stimulated with Oral Pathogenic Bacteria or Interleukin-1 β », *International Journal of Molecular Sciences*, **2018**, 19, 2494 ; doi:10.3390/ijms19092494 , 16 pages.
- Zhang LN, Wang XX, Wang Z, Li KY, Xu BH, Zhang J. « Berberine improves advanced glycation end products-induced osteogenic differentiation responses in human periodontal ligament stem cells through the canonical Wnt/ β -catenin pathway. », *Mol Med Rep*, **2019** Jun, 19 (6), pp. 5440-5452.
- Zhang R, Yang J, Wu J, Xiao L, Miao L, Qi X, Li Y, Sun W. « Berberine promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells with therapeutic potential in periodontal regeneration. », *Eur J Pharmacol*, **2019** May 15, 851, pp. 144-150.
- Zhao H, Huang Z, Yang X, Ran S, Hu B, Zhang C, Liang J. « Variations in oral microbiota associated with oral cancer ». www.nature.com/scientificreports, **2017**, 7:11773 DOI:10.1038/s441598-017-11779-9, 10 pages.
- Zougagh S, Belghiti A, Rochd T, Zerdani I, Mouslim J. « Medicinal and Aromatic Plants Used in Traditional Treatment of the Oral Pathology: The Ethnobotanical Survey in the Economic Capital Casablanca, Morocco (North Africa) », *Natural Products and Bioprospecting*, **2019**, 9, pp. 45–48.
-

Annexe 1

MODÈLE DE LA PARODONTITE EXPÉRIMENTALE INDUITE PAR LIGATURE CHEZ LE RAT

2180

Clin Oral Invest (2018) 22:2175–2185

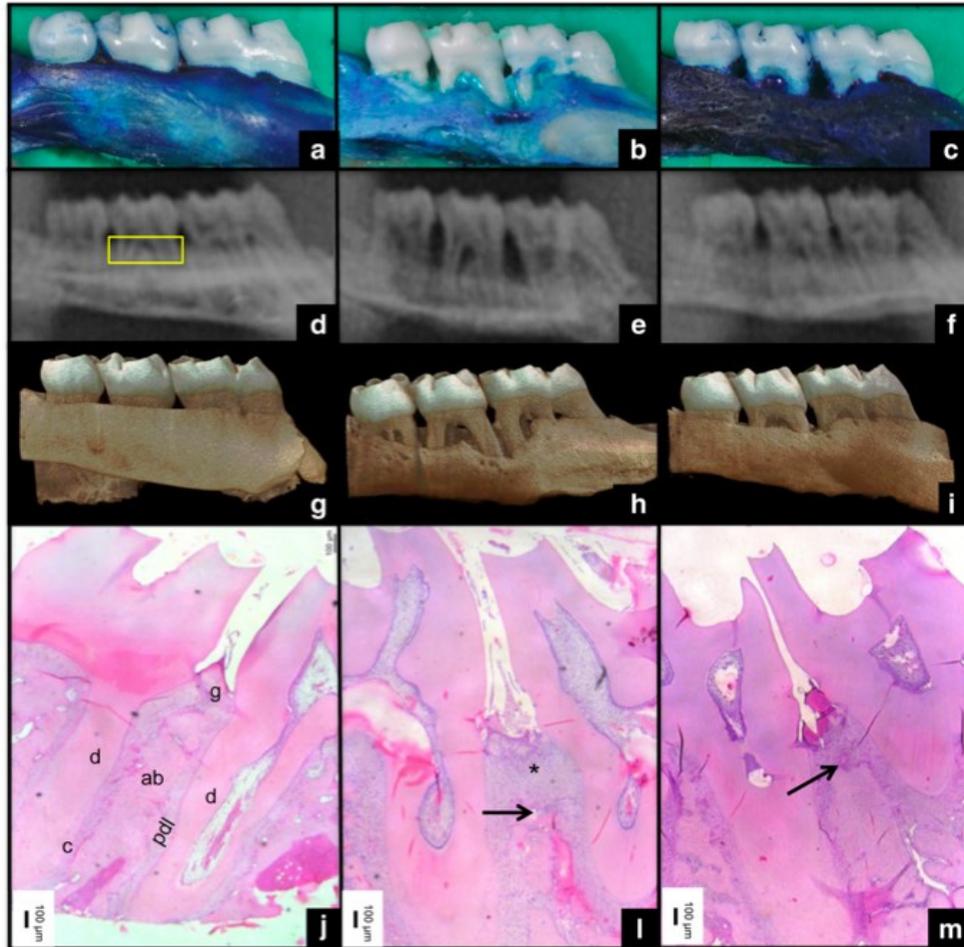


Fig. 2 Effect of CLO on periodontal tissue of animals subjected to EP. **a–c** Macroscopic ($\times 4$ magnification). **d–f** Radiographic. **g–i** Microtomographic. **j–m** Histopathologic ($\times 40$ magnification) of region between the first and second molars of rats of **a, d, g, j** normal periodontium; **b, e, h, l** periodontium of animals from the SAL group;

c, f, i, m periodontium of from CLO 90 group. Dentin (**d**); cementum (**c**); alveolar bone (**ab**); gingiva (**g**); periodontal ligament (**pdl**). Inflammatory infiltrate (*****) and bone level (**arrow**). The rectangle indicates the ROI used for determination of gray tones. Bars—100 μm . Hematoxylin & eosin (H & E)

On procède à une ligature sur une molaire. Ceci provoque une parodontite expérimentale.

On observe sur les vues ci-dessus, au centre principalement, l'importante destruction osseuse autour des racines de la molaire.

Annexe 2

NOUVELLE CLASSIFICATION DES AFFECTIONS PARODONTALES

PERIODONTAL HEALTH, GINGIVAL DISEASES/CONDITIONS

1. Periodontal health and gingival health

Lang & Bartold 2018 [link](#)

- a. Clinical gingival health on an intact periodontium
- b. Clinical gingival health on a reduced periodontium
 - i. Stable periodontitis patient
 - ii. Non-periodontitis patient

2. Gingivitis – dental biofilm-induced

Murakami et al. 2018 [link](#)

- a. Associated with dental biofilm alone
- b. Mediated by systemic or local risk factors
- c. Drug-influenced gingival enlargement

3. Gingival diseases – non-dental biofilm induced

Holmstrup et al. 2018 [link](#)

- a. Genetic/developmental disorders
- b. Specific infections
- c. Inflammatory and immune conditions
- d. Reactive processes
- e. Neoplasms
- f. Endocrine, nutritional & metabolic diseases
- g. Traumatic lesions
- h. Gingival pigmentation

FORMS OF PERIODONTITIS

1. Necrotizing Periodontal Diseases

Herrera et al. 2018 [link](#)

- a. Necrotizing Gingivitis
- b. Necrotizing Periodontitis
- c. Necrotizing Stomatitis

2. Periodontitis as Manifestation of Systemic Diseases

Jepsen, Caton et al. 2018 Consensus Rept [link](#)

Albandar et al. 2018 [link](#)

Classification of these conditions should be based on the primary systemic disease according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) codes

3. Periodontitis

Fine et al. 2018 [link](#)

Needleman et al. 2018 [link](#)

Billings et al. 2018 [link](#)

- a. **Stages:** Based on Severity¹ and Complexity of Management²
 - Stage I: Initial Periodontitis
 - Stage II: Moderate Periodontitis
 - Stage III: Severe Periodontitis with potential for additional tooth loss
 - Stage IV: Severe Periodontitis with potential for loss of the dentition
- b. **Extent and distribution**³: localized; generalized; molar-incisor distribution
- c. **Grades:** Evidence or risk of rapid progression⁴, anticipated treatment response⁵
 - i. Grade A: Slow rate of progression
 - ii. Grade B: Moderate rate of progression
 - iii. Grade C: Rapid rate of progression

D'après Caton (2018).

D.I.U. « *Phytothérapie, aromathérapie : données actuelles, limites* ».

Universités Paris-Descartes et Paris-Sud

Année universitaire 2018-2019

SAVARD Guillaume

Maladies parodontales et phytothérapie : état des lieux et perspectives

Résumé :

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires chroniques multifactorielles initiées et perpétuées par une dysbiose orale qui aboutissent à la destruction progressive des tissus de soutien des dents. Leur prévalence est importante. Leurs conséquences et interactions avec la santé et nombre de maladies graves sont déterminantes.

Le présent travail dresse un état des lieux de la recherche en phytothérapie dans le champ de la parodontologie. L'intérêt y est grandissant. L'aromathérapie a été volontairement mise de côté. Il en ressort une recherche dynamique, internationale, à la méthodologie satisfaisante mais à la puissance réduite qui trace deux grandes lignes quand aux effets attendus. La première pour lutter contre la part infectieuse des parodontites, en s'attaquant à microbes, biofilms, facteurs d'adhésion et de virulence – voire aux virus. La deuxième pour réguler les excès de la réponse inflammatoire, déterminant clef de la gravité des parodontites. Une troisième piste pour la phytothérapie concerne sa place quant aux maladies et syndrômes liés à la présence de la parodontite.

Des études convergent vers certaines drogues végétales ou extraits qui semblent alors présenter un intérêt réel.

Mots-Clés :

Parodontites ; maladies parodontales ; phytothérapie.

1^{re} session

Guillaume Savard, 34, rue des Platanes, 91700, Sainte-Geneviève-des-Bois

dr.g.savard@gmail.com