Les polyphénols de la canneberge: des molécules naturelles prometteuses pour la santé parodontale

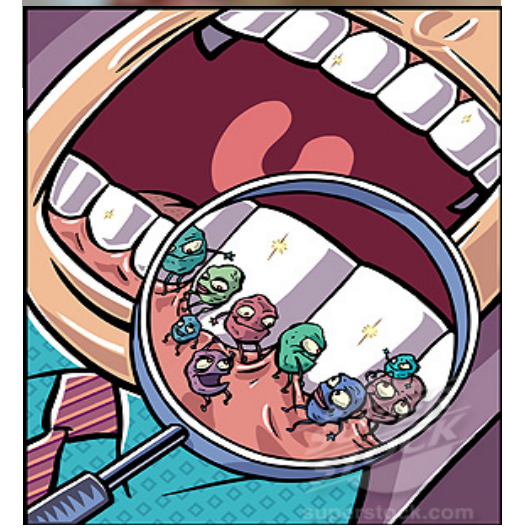
Daniel Grenier, Ph.D.
Groupe de recherche en écologie buccale (GREB)
Faculté de médecine dentaire, Université Laval

UNIVERSITÉ LAVAL
Faculté de médecine dentaire

greb

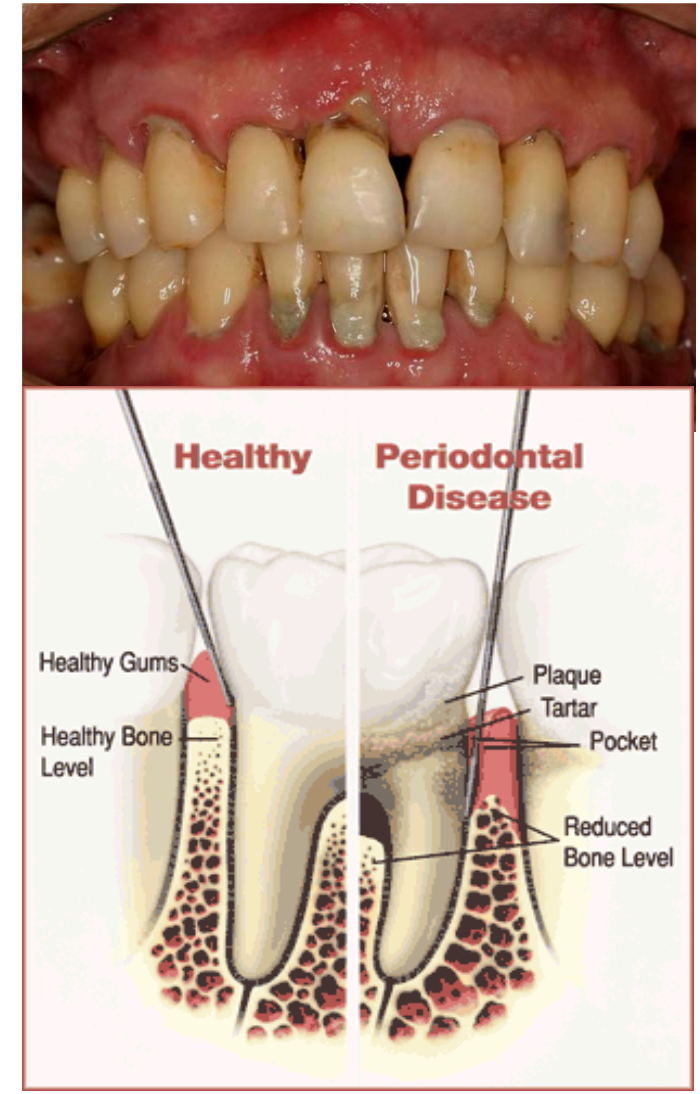
Flore microbienne buccale

- La cavité buccale constitue un paradis pour les microorganismes
- Stérile à la naissance, elle est aussitôt contaminée par les microorganismes transmis des parents
- Au fil des mois et des années, la flore microbienne indigène est ensuite graduellement acquise
- Plus de 700 espèces différentes de microorganismes colonisent la cavité buccale
  - 10^{11} bactéries par g de plaque dentaire
  - 10^{8} bactéries par ml de salive
- Une dizaine d'espèces sont responsables des désordres buccodentaires: carie dentaire, maladie parodontale, halitose, candidose



Maladies parodontales

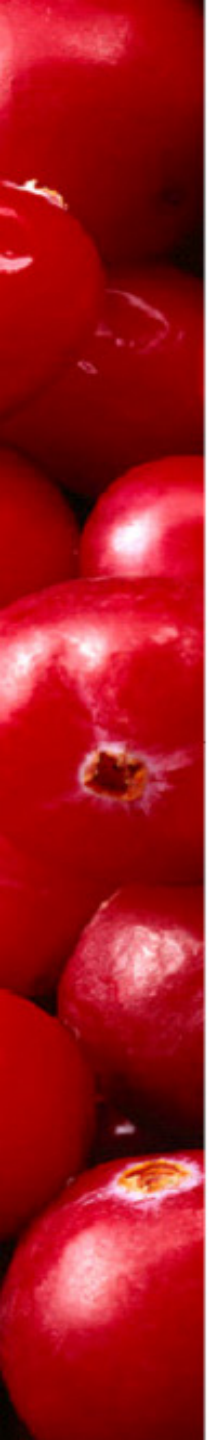
- Maladies inflammatoires d'origine bactérienne affectant les tissus entourant et supportant la dent
- En Amérique du Nord, environ 75% des individus sont affectés à différents degrés
- Deux principales classes
  - Gingivite: Condition inflammatoire réversible
  - Parodontite: Dommages permanents pouvant entraîner la perte des dents
- Facteurs de risque
  - Hygiène buccale inadéquate
  - Usage du tabac
  - Déficit immunitaire (génétique, maladie, médicaments)
- Conséquences systémiques
  - Naissances prématurées
  - Maladies cardiovasculaires
  - Complications liées au diabète



Étiologie de la maladie parodontale

Deux facteurs étiologiques principaux sont responsables de la destruction des tissus parodontaux

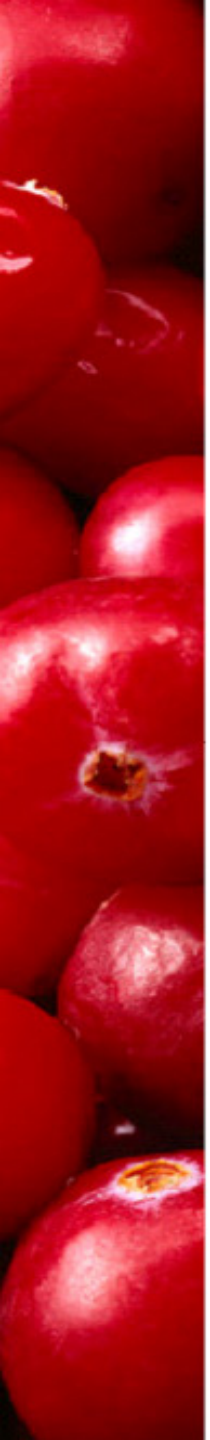
1. Biofilm constitué de bactéries anaérobies à Gram négatif
2. Réponse immunitaire de l'hôte face à l'agression bactérienne qui mène à une secrétion de fortes quantités de médiateurs inflammatoires ➡ Activation de plusieurs voies de dégradation tissulaire et osseuse ➡ Métalloprotéinases matricielles et ostéoclastes



Cibles thérapeutiques

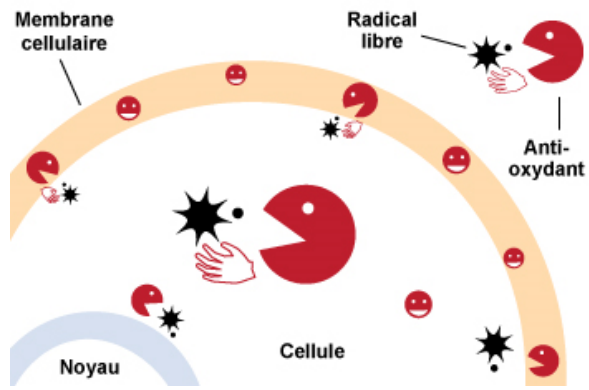
1. Bactéries parodontopathogènes
   - Inhiber la formation du biofilm
   - Augmenter la réponse immunitaire innée
2. Réponse inflammatoire
   - Réduire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires
3. Enzymes protéolytiques
   - Neutraliser l'activité catalytique des métalloprotéinases matricielles (MMPs)
   - Inhiber la production de MMPs par les cellules de l'hôte
4. Ostéoclastes
   - Bloquer la différenciation des cellules précurseurs en ostéoclastes matures
   - Inhiber l'activité de résorption osseuse

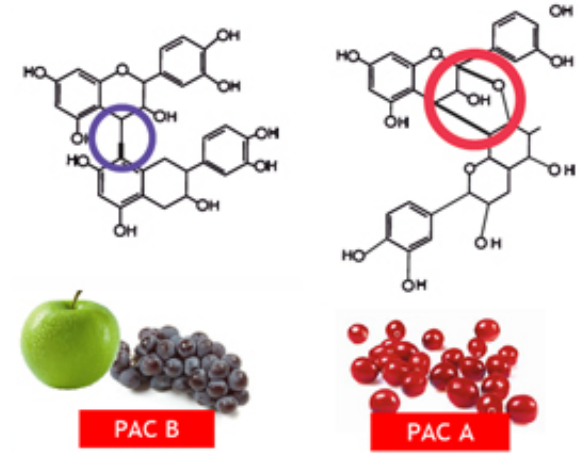
Hypothèse: Les polyphénols de la canneberge offrent un potentiel pour la prévention/traitement des maladies parodontales en agissant sur ces cibles



Polyphénols de la canneberge

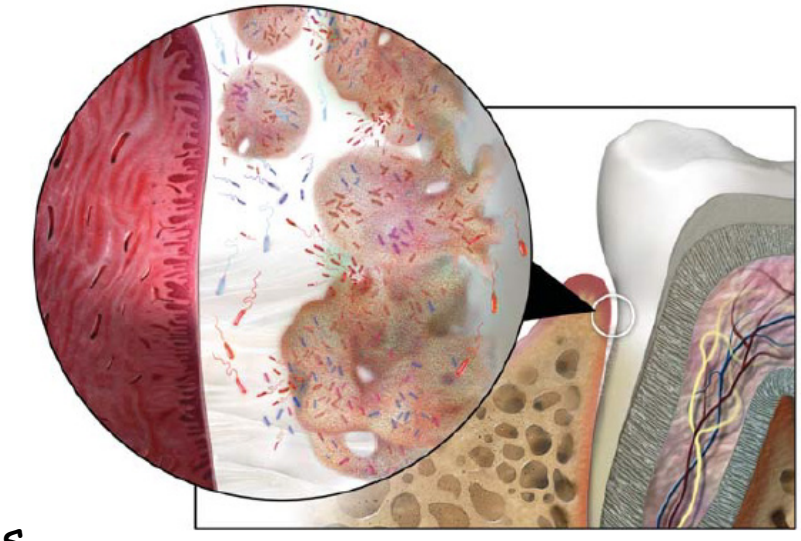
- Petits fruits de *Vaccinium macrocarpon*
- Pouvoir antioxydant remarquable ➡ Neutralisation des radicaux libres qui exercent des effets néfastes
- Riches en flavonoïdes: flavonols, anthocyanines et proanthocyanidines
- Proanthocyanidines ➡ Analyse structurale révèle une caractéristique unique: liaison double entre les sous-unités d'épicatéchine
- Molécules bioactives impliquées dans la prévention des infections urinaires ➡ Inhibition de l'adhérence des pathogènes aux muqueuses
- Effets bénéfiques pour la maladie parodontale ???





PACs de la canneberge et parodontopathogènes

- *P. gingivalis* et *F. nucleatum* sont des agents étiologiques reconnus de la parodontite chronique
- À de faibles concentrations (25-100 µg/ml), les PACs inhibent chez ces pathogènes:
  - Formation du biofilm
  - Adhérence aux cellules épithéliales gingivales

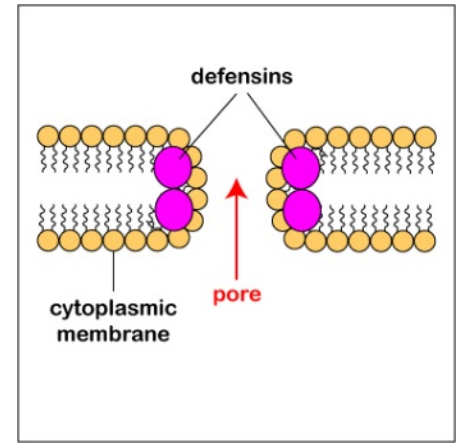


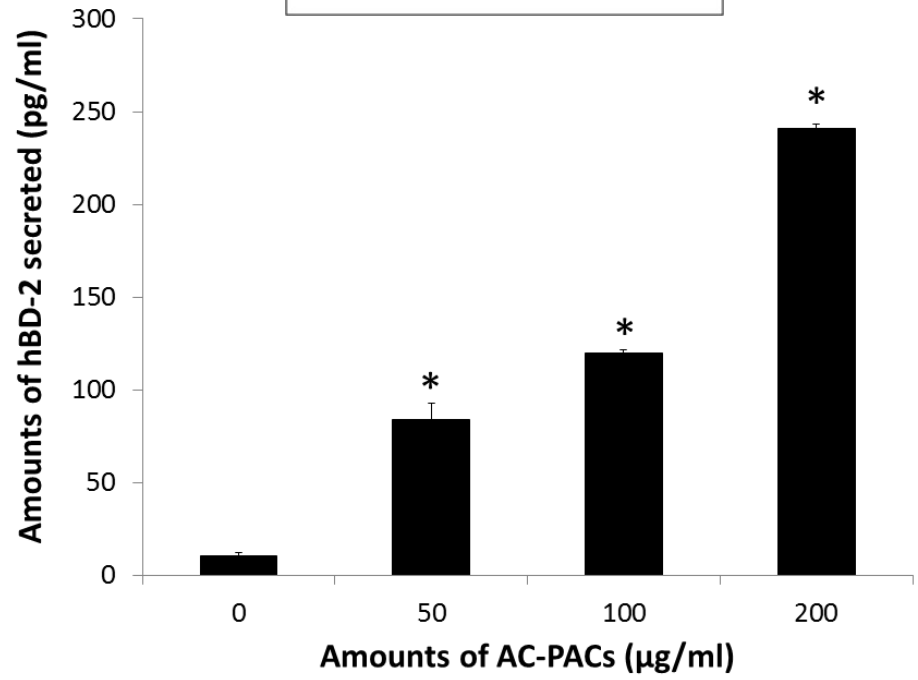
- Ces effets semblent reliés à la capacité des PACs à modifier les charges de surface et à réduire l'expression des adhésines chez la bactérie

Les polyphénols de la canneberge peuvent réduire la colonisation des sites sous-gingivaux par les bactéries parodontopathogènes en interférant avec leur capacité à former un biofilm et à adhérer aux tissus de l'hôte

PACs de la canneberge et immunité innée

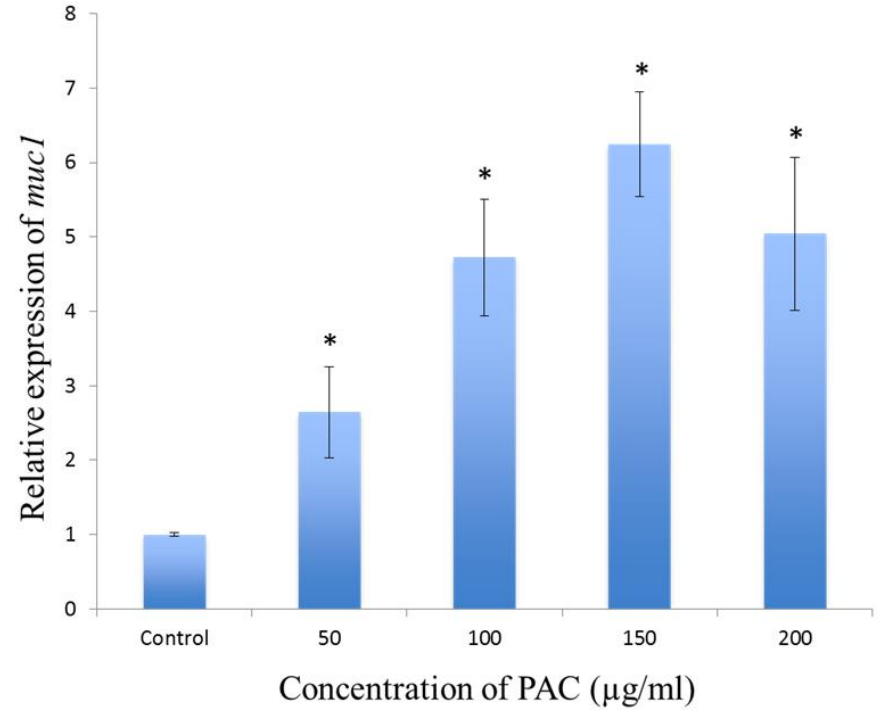
- L'immunité innée fait référence aux mécanismes permettant la défense de l'hôte contre les agents infectieux de façon immédiate
- Les cellules épithéliales ont la capacité de sécréter des peptides antimicrobiens appelés β-défensines et actifs sur les bactéries parodontopathogènes
- Les β-défensines entraînent la formation de pores dans la membrane bactérienne
- Les PACs induisent la sécrétion de la β-défensine-2 par les cellules épithéliales de la muqueuse buccale
- Cette propriété n'est pas retrouvée chez d'autres classes de polyphénols





PACs de la canneberge et immunité innée (suite)

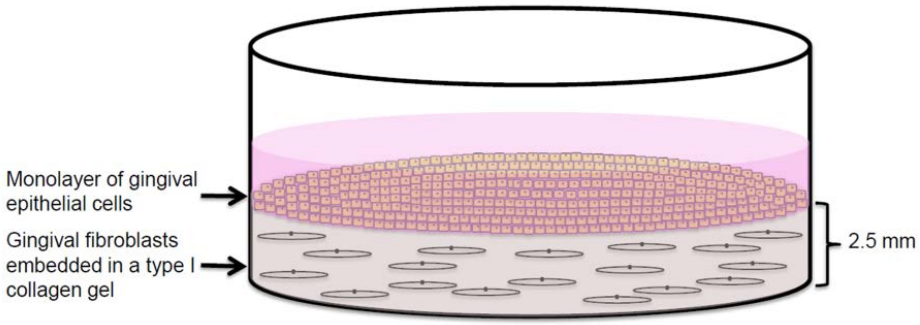
- MUC1 est une mucine exprimée à la surface des cellules épithéliales mucosales
- Cette mucine est un élément clé de la barrière mucosale dans la lutte contre l'infection ➡ la diminution de son expression par l'épithélium buccal chez les personnes agées constitue un facteur prédisposant pour les infections buccales
- Un traitement des cellules épithéliales buccales avec les PACs augmente d'une façon dose-dépendante l'expression du gène codant pour MUC1

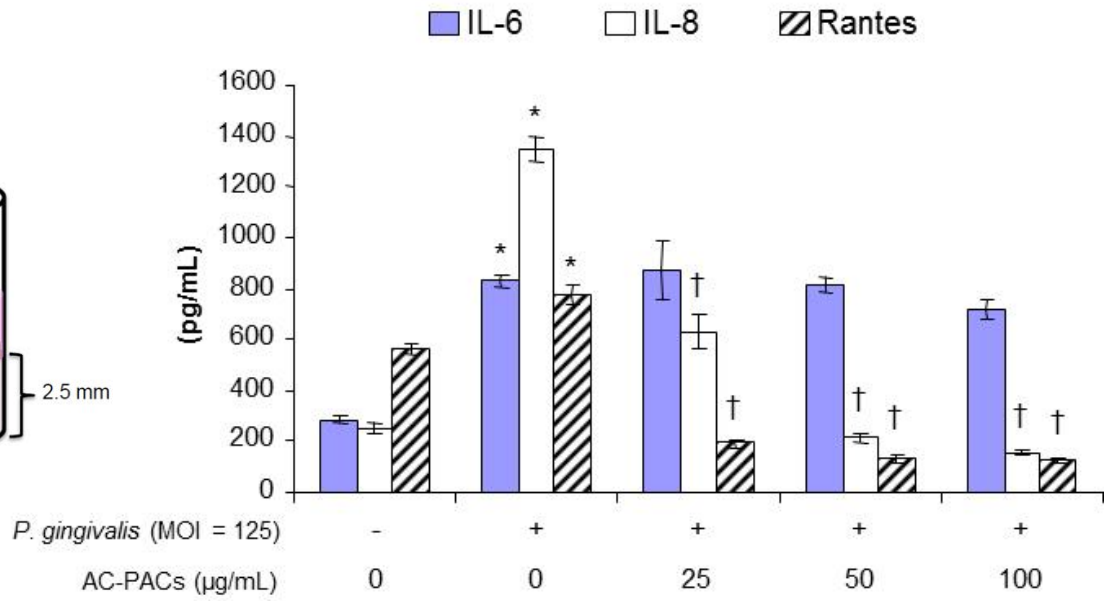


Les polyphénols de la canneberge peuvent augmenter l'immunité innée en induisant la sécrétion de peptides antimicrobiens et l'expression de la mucine MUC1 par les cellules épithéliales

PACs de la canneberge et réponse inflammatoire

- Mise au point d'un modèle 3D pour évaluer le potentiel anti-inflammatoire des PACs
- Les PACs possèdent des propriétés anti-inflammatoires en réduisant la sécrétion des cytokines IL-6, IL-8 et RANTES suivant une stimulation du modèle avec *P. gingivalis*

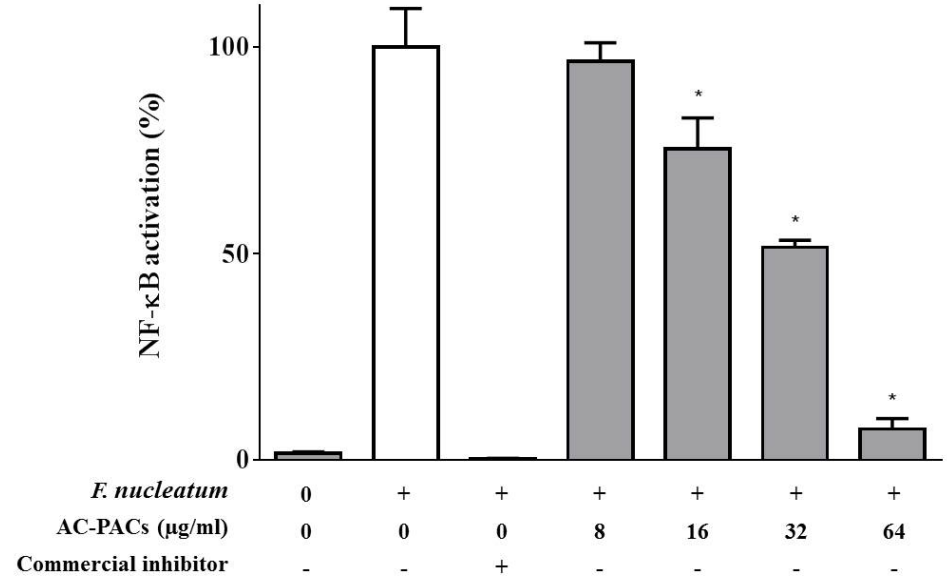




Les polyphénols de la canneberge peuvent atténuer le processus inflammatoire associé à la parodontite en inhibant la sécrétion de mediateurs de l'inflammation

PACs de la canneberge et réponse inflammatoire

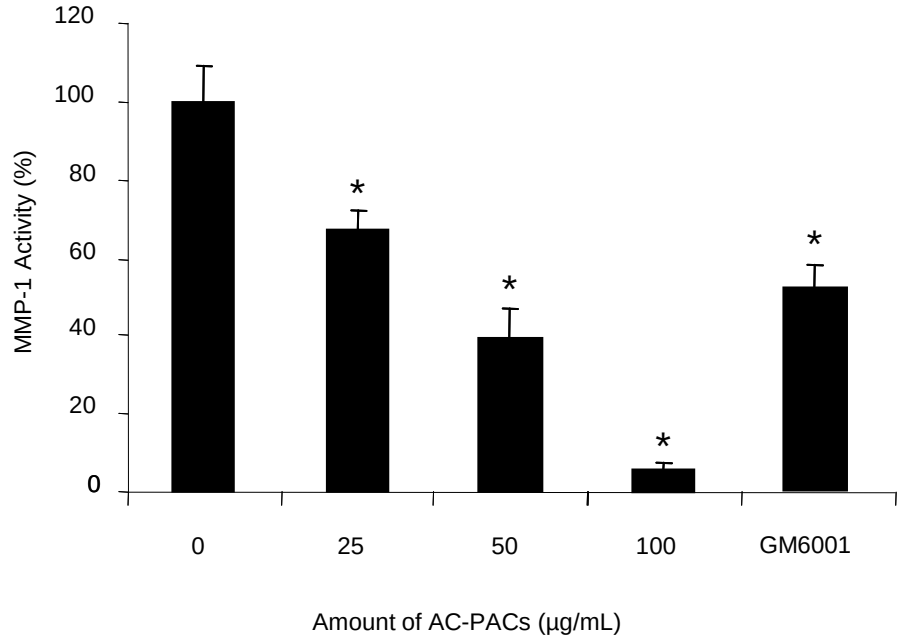
- Le facteur de transcription NF-κB est reconnu pour réguler l'expression d'une batterie de gènes codant pour des médiateurs inflammatoires
- Utilisation de la lignée cellulaire U937-3xκB transfectée avec un gène de luciférase ➡ l'activation du facteur NF-κB par *F. nucleatum* résulte en une émission de lumière quantifiable avec un lecteur
- Les PACs peuvent bloquer l'activation du facteur de transcription NF-κB

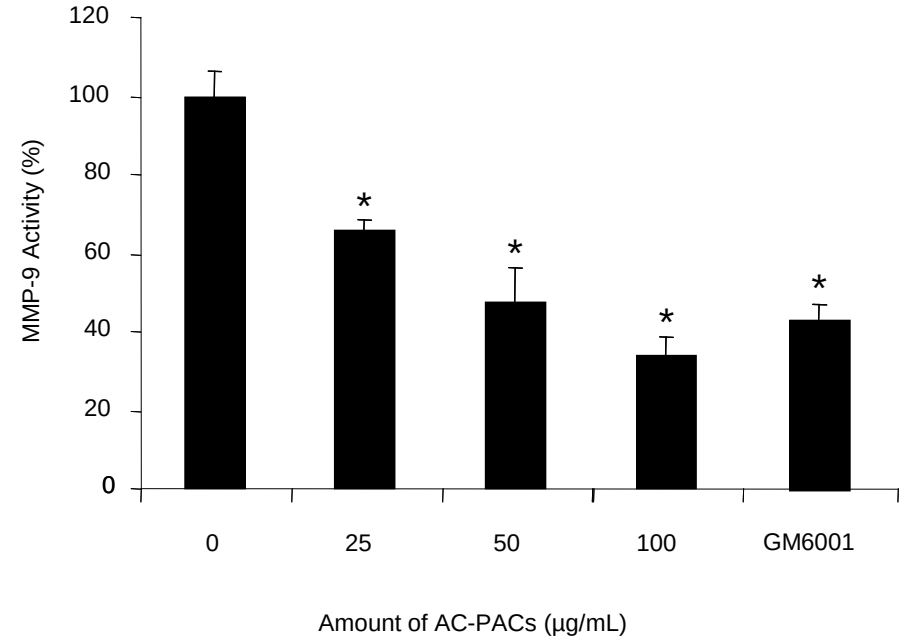


Les propriétés anti-inflammatoires des polyphénols de la canneberge semblent liées à leur capacité à bloquer l'activation de la voie NF-κB

PACs de la canneberge et destruction tissulaire

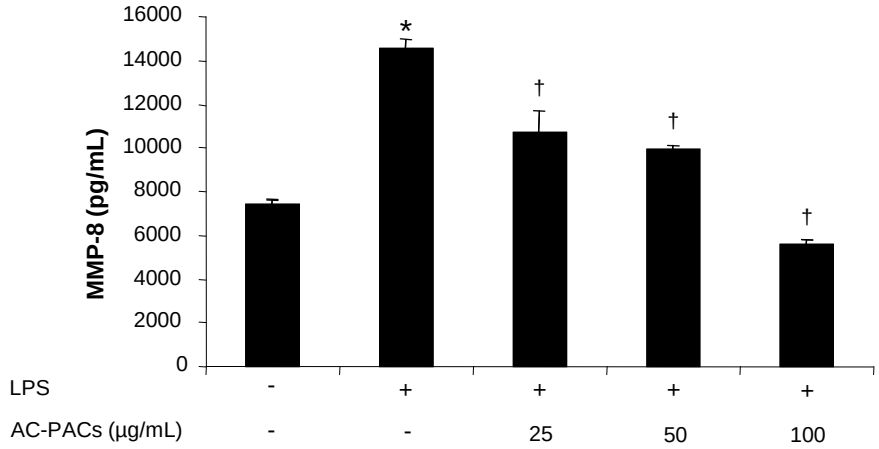
- Les métalloprotéinases matricielles (MMPs) sécrétées par les fibroblastes et les macrophages augmentent en concentration dans les sites parodontaux malades
- Les MMPs dégradent la majorité des protéines tissulaires, incluant le collagène et la fibronectine
- Les PACs neutralisent d'une manière dose-dépendante l'activité des MMP-1 et MMP-9 recombinantes

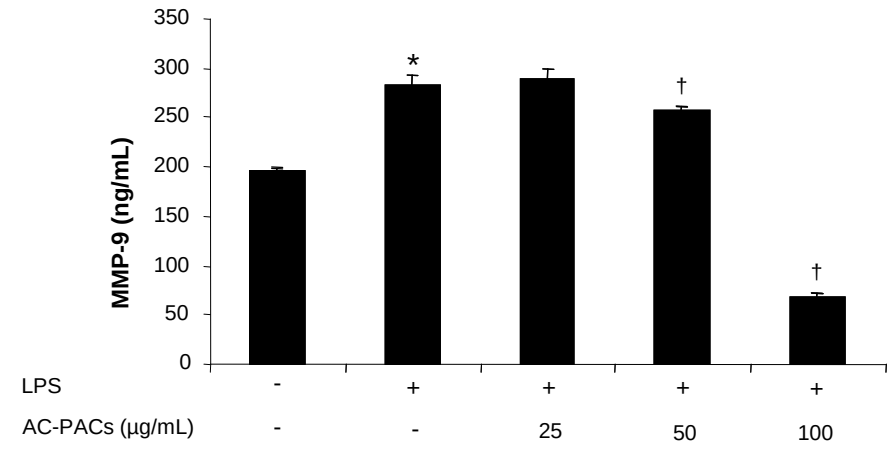




PACs de la canneberge et destruction tissulaire (suite)

- Lors de l'inflammation, les macrophages migrent à travers les tissus parodontaux pour s'accumuler dans la poche parodontale
- Lorsque stimulés par les parodontopathogènes, les macrophages produisent de grandes quantités de MMP-8 et MMP-9
- Les PACs ont la capacité d'inhiber cette sécrétion

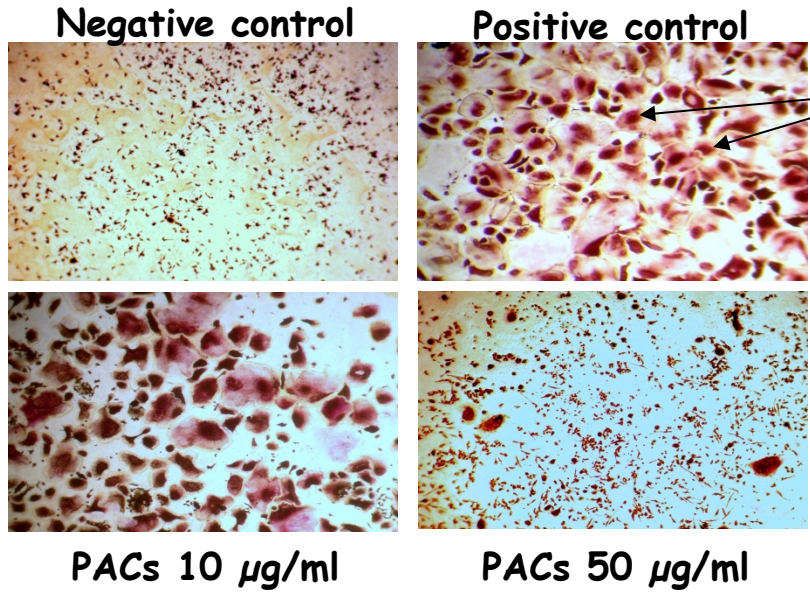


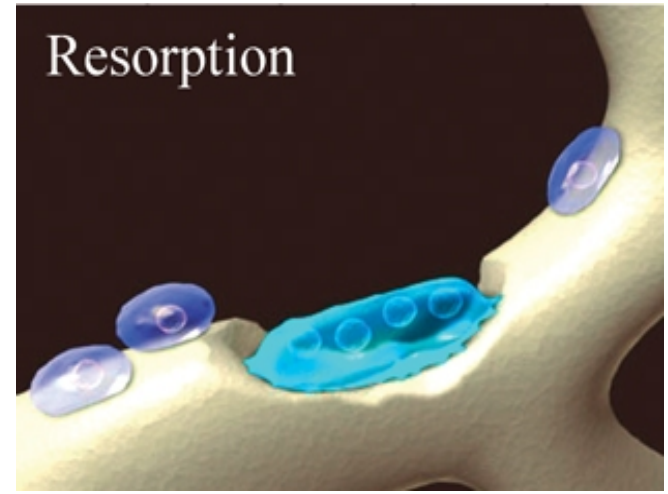


Les polyphénols de la canneberge peuvent réduire la destruction des tissus parodontaux en neutralisant l'activité des MMPs et en inhibant la sécrétion de ces enzymes par les cellules de l'hôte

PACs de la canneberge et résorption osseuse

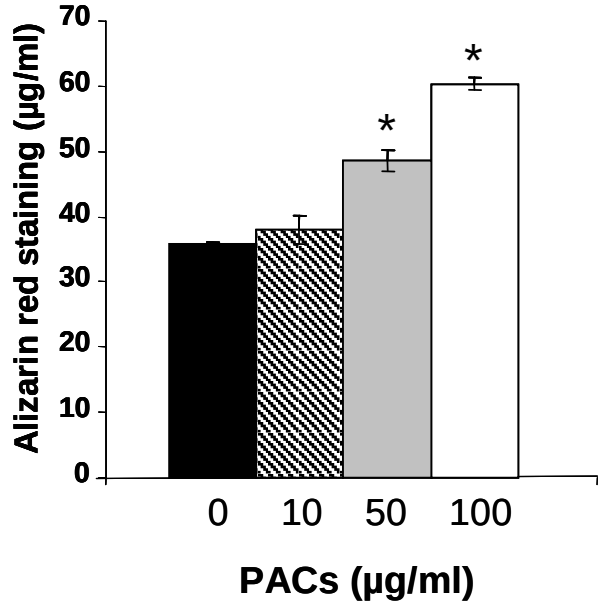
- Les ostéoclastes sont responsables de la résorption de l'os alvéolaire menant à la perte des dents
- Les cellules précurseurs d'ostéoclastes se doivent d'être différenciés en cellules matures par certains facteurs de l'hôte (RANKL et M-CSF)
- Les PACs bloquent le processus de différenciation
- La destruction de l'os par les ostéoclastes matures impliquent divers enzymes
- Les PACs neutralisent l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes

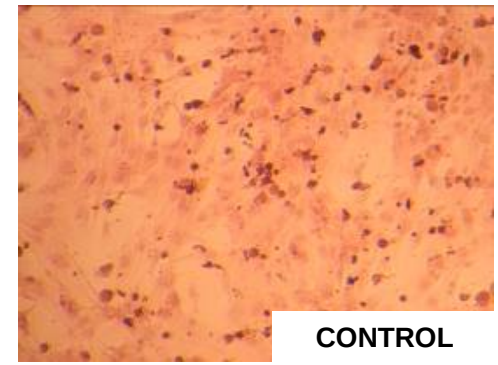


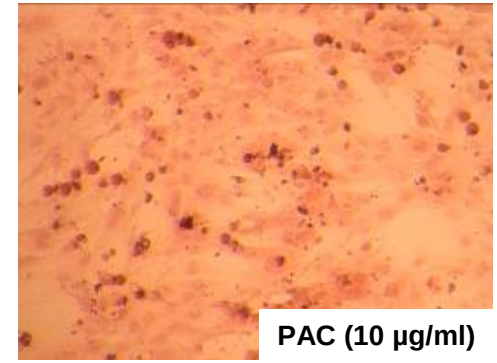


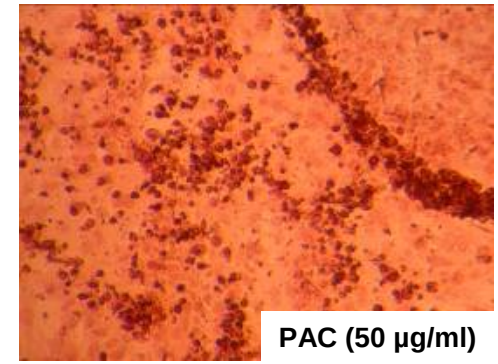
PACs de la canneberge et formation d'os

- Les ostéoblastes sont les cellules responsables de la formation d'os
- Elles sécrètent la matrice protéique du tissus osseux et sont impliquées dans la minéralisation de cette matrice pour mener à la formation d'os
- L'activité de minéralisation des ostéoblastes est augmentée lorsque les cellules sont cultivées en présence de PACs



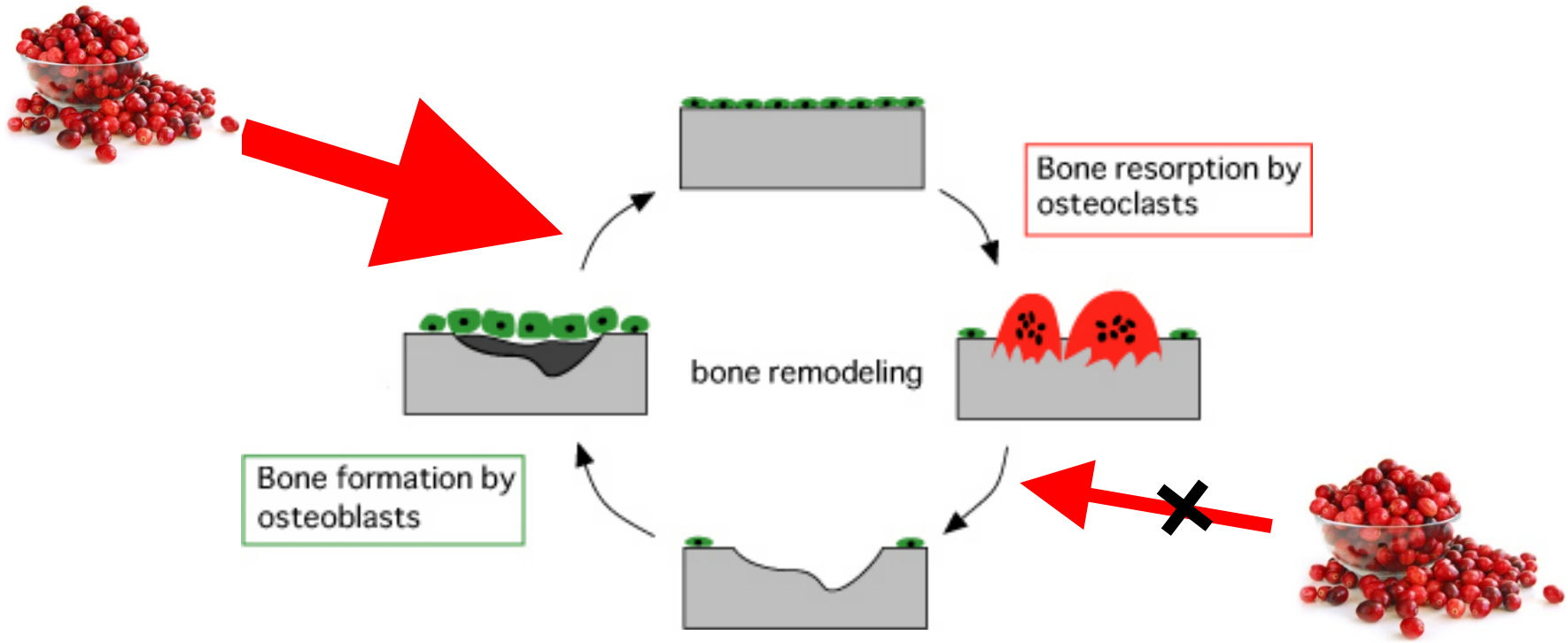






PACs de la canneberge et processus de destruction et de formation de l'os

Les PACs de la canneberge peuvent contribuer à réduire la résorption osseuse en inhibant la formation et l'activité des ostéoclastes matures tout en favorisant la formation de l'os en augmentant l'activité de minéralisation des ostéoblastes



Résumé

Bactéries parodontopathogènes

- Inhibition de la formation du biofilm et de l'adhérence
- Augmentation de la réponse innée protectrice (β-défensines et MUC1)

Facteurs de virulence

Polyphénols de la canneberge

Réponse immuno-inflammatoire

- Inhibition de la sécrétion de cytokines
- Inhibition du facteur NF-κB

→

Destruction tissulaire et osseuse

- Inhibition des MMPs (production et activité)
- Inhibition des ostéoclastes (différentiation et activité)

→

Maladies parodontales

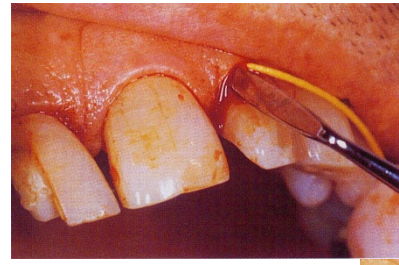
- Effets bénéfiques pour le parodonte

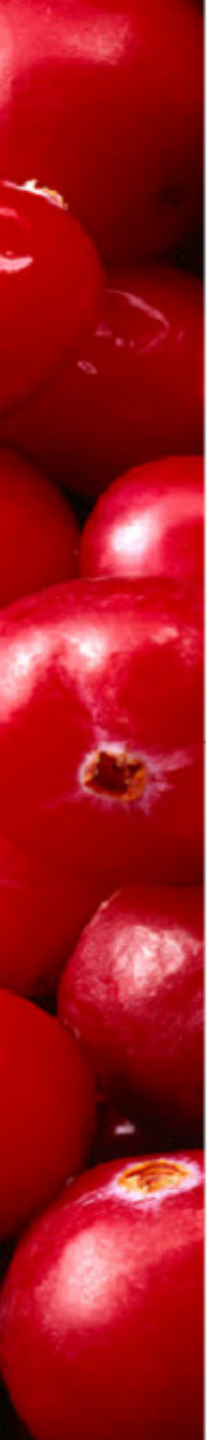
Applications possibles

1. Consommation d'aliments à base de canneberges dans un but de prévention

2. Ajout des molécules bioactives à des produits d'hygiène buccale
    - Rince-bouche, dentifrice, gomme à mâcher

3. Incorporation des molécules bioactives à un véhicule de libération continue en vue d'un traitement localisé des poches parodontales en phase active de destruction





Remerciements

The Cranberry Dreamteam

- Dre Telma Bedran (stagiaire post-doctorale)
- Dr Vu Dang La (stagiaire post-doctorale
- Amel Ben Lagha (étudiante au doctorat)

Financement

- Instituts de recherche en santé du Canada
- Cranberry Institute

Polyphénols de la canneberge

- Nutra-Canada
- Dr. Amy Howell