

# Anti-inflammatoires en parodontie

Une revue de la littérature

## Résumé

La gingivite et la parodontite sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse. Plusieurs médiateurs de l'inflammation y sont impliqués. En particulier, on sait que les métabolites de l'acide arachidonique se trouvent en grande quantité dans le tissu gingival enflammé. Ils contribuent à accroître la réponse inflammatoire locale, et peuvent même provoquer une résorption osseuse. Leur rôle a été confirmé par l'observation d'une fréquence moins élevée de lésions parodontales chez des patients soignés aux anti-inflammatoires pour des maladies rhumatismales.

Dès lors, de nombreuses études ont été menées chez l'animal et chez l'homme pour évaluer l'effet d'agents anti-inflammatoires sur la progression de la maladie parodontale. L'objectif de ce travail de revue de la littérature est de faire le point sur nos connaissances du rôle des métabolites de l'acide arachidonique et sur l'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en parodontie.

Acta Med Dent Helv 4: 1-13 (1999)

Mots-clés: anti-inflammatoires non stéroïdiens, gingivite, parodontite

Accepté pour publication: 31 octobre 1998

## Introduction

La maladie parodontale est décrite comme une pathologie inflammatoire d'origine infectieuse résultant en une destruction des tissus de soutien de la dent (PAGE & SCHROEDER 1976; OFFENBACHER 1996). Alors que de nombreuses recherches ont été accomplies en microbiologie pour identifier les bactéries responsables (HAFFAJEE & SOCRANSKY 1994) et expliquer comment celles-ci pouvaient détruire le parodonte (SOCRANSKY & HAFFAJEE 1991), certains chercheurs ont observé que, parfois, la présence seule de germes ne suffit pas pour expliquer le développement d'une pathologie (PAOLANTONIO et coll. 1997).

DOMINIQUE PLAGNAT et GIORGIO CIMASONI  
Division de Physiopathologie buccale et Parodontie,  
Section de Médecine Dentaire, Université de Genève

Dès lors, de plus en plus d'auteurs se sont intéressés à mieux comprendre les mécanismes de défense de l'hôte afin d'expliquer leur rôle éventuel dans la destruction des tissus (PAGE 1991; KORNMAN et coll. 1997; TONETTI 1997). Avec ces recherches naît l'espoir de pouvoir un jour contrôler les effets destructeurs d'une réponse inflammatoire excessive. Toutefois, en raison de la complexité des mécanismes physiopathologiques ainsi que du nombre d'acteurs mis en cause, un long chemin reste à parcourir. Dans l'ensemble de l'organisme, les métabolites de l'acide arachidonique ont fréquemment été reconnus comme responsables de processus de destruction tissulaire, plus particulièrement du tissu osseux (GOODSON et coll. 1974b; RAISZ et coll. 1979). Depuis que VANE (1971) a expliqué le mode d'action de l'aspirine, un anti-inflammatoire utilisé depuis une centaine d'années, par son action inhibitrice de la formation de prostaglandines (BJORKMAN 1998), de nombreux groupes ont tenté d'observer si l'utilisation de différentes substances anti-inflammatoires pourraient avoir une efficacité dans le traitement des maladies parodontales (pour revue, voir HOWELL & WILLIAMS 1993, et SALVI 1997).

Cet article a pour but de donner une vue d'ensemble des études réalisées à ce jour, sur l'implication des métabolites de l'acide arachidonique dans la pathogénie des maladies parodontales et sur l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en parodontie.

## Inflammation et maladie parodontale

### Rappel historique

C'est un médecin romain, Aulus Cornelius Celsus, qui au I<sup>e</sup> siècle après J. C. a décrit le premier les signes cardinaux de l'inflammation: «rubor et tumor cum calore, dolore et functio laesa». Il faut pourtant attendre la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle et la découverte des agents infectieux (Pasteur, Koch, Lister) pour que l'on commence à expliquer d'une manière scientifique le mécanisme des observations de Celsus. Une multitude de théories sur l'inflammation apparaissent alors. Pour SAMUEL (1867), l'origine de l'inflammation serait une lésion vasculaire, avec augmentation de la perméabilité et fuite de liquide et de cellules sanguines dans les tissus. CONHEIM (1867a, 1867b, 1873, 1877) vient appuyer cette théorie, en confirmant que les cellules de l'exsudat inflammatoire sont d'origine sanguine et ont traversé la paroi endothéliale, rendue perméable par l'action d'agents irritants. C'est alors qu'ARNOLD (1875) décrit le phénomène de diapédèse.

Adresse de correspondance:

Dominique Plagnat, Section de Médecine Dentaire,  
Division de Physiopathologie Buccale et Parodontie,  
19, rue Barthélemy-Menn, CH-1211 Genève 4  
Tél: +41 22 382 91 80  
Fax: +41 22 781 12 97  
E-Mail: Dominique.Plagnat@medecine.unige.ch

Au début de notre siècle, les immunologistes, en étudiant les phénomènes d'allergie et d'anaphylaxie, décrivent des substances endogènes impliquées dans la réaction inflammatoire. L'histamine est la première. Elle n'est cependant pas le seul médiateur puisqu'on découvre que de puissants anti-histaminiques ne sont pas capables de supprimer ses effets chez l'animal de laboratoire. Ainsi, on découvre la bradykinine dont la seule présence semble suffisante pour expliquer les quatre observations de Celsus (ROCHA E SILVA et coll. 1949). Depuis, et avec les progrès des techniques d'investigation, la liste des médiateurs ne cesse de s'allonger (prostaglandines, leucotriènes, sérotonine, cytokines, enzymes...). D'autres mécanismes (système du complément, phagocytose, chimiotactisme, migration leucocytaire...), au fur et à mesure de leur découverte, viendront compléter le tableau (pour revue, voir ROCHA E SILVA 1978).

**Qu'en est-il du sillon gingivo-dentaire?**

Suite à l'accumulation de plaque bactérienne à la surface des dents, certains produits métaboliques, comme les lipopolysaccharides et les peptides de type N-formyl-méthionyl-phénylalanine peuvent diffuser à travers l'épithélium jonctionnel (CIMASSONI et coll. 1977). Ces produits ont une action sur plusieurs cellules de la gencive (macrophages, leucocytes, cellules endothéliales et épithéliales) et vont provoquer le relâchement de nombreux médiateurs d'origine cellulaire et plasmatique (KORNMAN et coll. 1997; GENCO 1992; BIRKEDAL-HANSEN 1993; WILSON et coll. 1996). Le rôle de ces médiateurs est de permettre une vasodilatation, avec fuite de liquide dans l'espace extracellulaire et migration des leucocytes à travers l'épithélium jonctionnel et jusque dans le sillon gingival (PAGE & SCHROEDER 1976). Certains ont un rôle ambigu dès lors qu'ils peuvent aussi provoquer une destruction des tissus. Ainsi, des facteurs relâchés par les monocytes (interleukine-1 $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ , prostaglandine E<sub>2</sub>) ont été mis en cause dans la pathogénie de la maladie (OFFENBACHER 1996).

*Les possibilités thérapeutiques qui viseraient à contrôler une réaction inflammatoire excessive sont vastes étant donné la multitude de médiateurs impliqués. Pourtant, les anti-inflammatoires les plus utilisés et étudiés dans le cadre des maladies parodontales sont ceux qui ont une action sur les produits de dégradation de l'acide arachidonique, et plus particulièrement les anti-inflammatoires non stéroïdiens.*

Après avoir fait le point sur le rôle des médiateurs de l'acide arachidonique dans la pathogénie de la maladie parodontale, nous nous intéresserons aux études ayant pour sujet l'utilisation de ces médicaments en parodontie.

**Métabolites de l'acide arachidonique**

Lors d'une agression tissulaire, les phospholipides de la membrane plasmique des cellules sont dégradés par une phospholipase. Il en résulte la production d'acide arachidonique libre (voir fig. 1). Cet acide est alors oxydé par l'intermédiaire de deux enzymes: la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase. La première va favoriser la formation de produits comme les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes. Quant à la deuxième, elle donne naissance aux leucotriènes, et aux acides hydroxyéicosatétraénoïques (HETE) (KUEHL & EGAN 1980; VANE & BOTTING 1987; WILLIAMS 1990; DAYER & SCHORDERET 1992). De nombreuses recherches concernant ces quatre familles de substances (prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes et acides éicosatétraénoïques avec les leucotriènes) ont été menées dans le domaine parodontal. Nous allons les décrire dans les sections qui vont suivre.

**Les prostaglandines**

VON EULER (1934, 1935) et GOLDBLATT (1934) ont été les premiers à isoler, chacun de son côté, un acide gras dans le liquide séminal de l'homme. Ils ont remarqué que cette substance avait des propriétés vasoactives lorsqu'elle était administrée à des lapins. Pensant que son origine était la prostate, VON EULER l'a appelée prostaglandine (pour revue, voir EL ATTAR 1978). Dans le domaine parodontal, les premières études qui font le lien entre la présence de prostaglandines et la destruction osseuse sont celles de GOLDHABER. Ce spécialiste du métabolisme osseux a montré que des extraits de gencive humaine étaient capables de favoriser une résorption d'os in vitro (GOLDHABER 1971; JACOBSEN & GOLDHABER 1972). KRYGIER et coll. (1973) remarquent aussi qu'un facteur de résorption doit se trouver dans

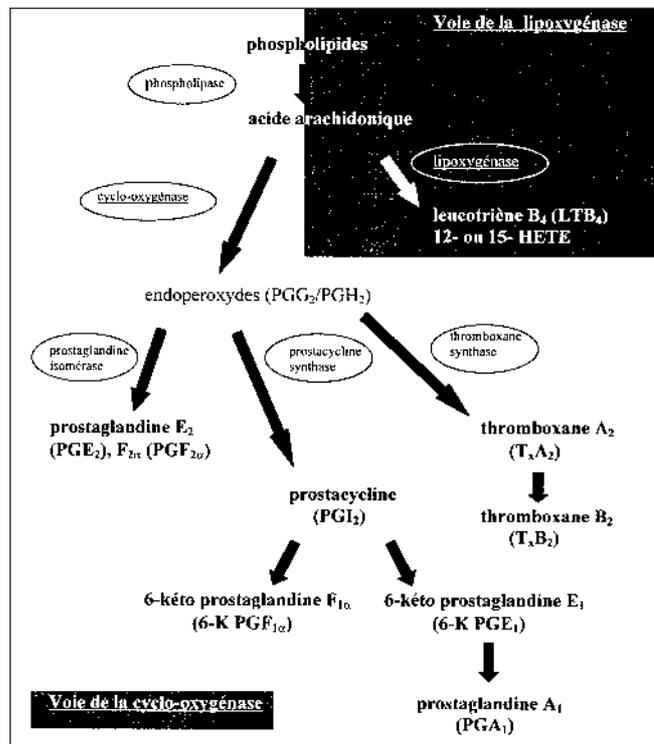


Fig. 1 Sous l'action de l'enzyme phospholipase, les phospholipides membranaires sont transformés en acide arachidonique. Cette substance est alors dégradée en plusieurs produits à travers deux voies métaboliques: la voie de la cyclo-oxygénase (partie gauche et inférieure de la fig. 1) et celle de la lipoxygénase (encadré en haut à droite de la fig. 1).

Dans la voie de la cyclo-oxygénase, l'acide arachidonique est transformé d'abord en endoperoxydes (PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub>), puis, sous l'action de trois enzymes différentes, en trois substances, ou familles de substances: les prostaglandines, la prostacycline, et les thromboxanes. Comme nous l'avons expliqué dans le texte, la prostacycline est rapidement métabolisée en deux produits plus stables: la 6-kéto prostaglandine F<sub>1 $\alpha$</sub>  et la 6-kéto prostaglandine E<sub>1</sub> qui, par déshydratation, aboutit à la formation de prostaglandine A<sub>1</sub>.

Quant à la voie de la lipoxygénase, qui semble être quantitativement plus importante, elle donne naissance aux leucotriènes ainsi qu'aux acides hydroxyéicosatétraénoïques (12- ou 15-HETE).

des échantillons de gencive saine ou enflammée. C'est alors que GOODSON et coll. (1974a) et GOLDHABER et coll. (1973) décrivent la présence de prostaglandine  $E_2$  dans la gencive humaine, à des concentrations qui augmentent parallèlement au degré d'inflammation. La présence de prostaglandine (surtout la prostaglandine  $E_2$ ) dans des échantillons de gencive saine et de tissu provenant de kystes dentaires a aussi été démontrée par HARRIS et coll. (1973). Comme le montre le schéma de la figure 1, la prostaglandine  $E_2$  provient de la transformation d'un endoperoxyde ( $PGH_2$ ) sous l'action d'une prostaglandine isomérase. Parmi les nombreuses formes de prostaglandines, seuls les types  $E_1$  et  $E_2$  (voir fig. 1) ont un effet de résorption, alors que les types A ( $PGA_1, \dots$ ) et F ( $PGF_{2\alpha}, 6\text{-K } PGF_{1\alpha}$ ) (voir fig. 1) sont sans effet sur l'os (GOMES et coll. 1976). Le groupe de OHM a mesuré les concentrations gingivales de huit prostaglandines et montré que toutes avaient tendance à augmenter avec la gravité de la maladie parodontale. La prostaglandine avec le taux le plus important était la  $E_2$ , sa concentration augmentant par rapport à celle de la gencive saine, trois fois dans les sites avec gingivite et quatre fois dans les sites de parodontite (OHM et coll. 1984). D'autres études réalisées avec des biopsies de gencive ont confirmé ces données (EL ATTAR 1976; WONG et coll. 1980; LÖNING et coll. 1980; EL ATTAR et coll. 1982; DEWHIRST et coll. 1983; MENDIETA et coll. 1985).

Les prostaglandines ont également été étudiées dans le fluide gingival, un milieu qui permet des analyses non invasives de composants gingivaux (CIMASONI 1983). OFFENBACHER, en particulier, a mis au point en 1981 une méthode pour mesurer la prostaglandine  $E_2$  dans de petites quantités de liquide. Il a ainsi démontré que sa concentration dans le fluide provenant de sites avec parodontite était plus élevée que celle de sites avec gingivite (OFFENBACHER et coll. 1981). En poursuivant ces investigations, ces mêmes auteurs ont montré une relation entre la concentration moyenne de prostaglandine de type E dans le fluide gingival et la sévérité de la maladie: en particulier, des échantillons de fluide de patients atteints de parodontite juvénile présentaient des concentrations de prostaglandine  $E_2$  trois fois plus élevées par rapport à ceux collectés chez des sujets souffrant de parodontite de l'adulte. Le suivi longitudinal de patients sur une période de trois ans a permis de montrer que la concentration de prostaglandine  $E_2$  dans le fluide gingival pouvait être considérée comme indicatrice de l'évolution de la destruction parodontale (OFFENBACHER et coll. 1984a, 1986). Des résultats semblables ont d'ailleurs été trouvés lors d'études chez le singe (OFFENBACHER et coll. 1989a; SMITH et coll. 1993).

D'autres chercheurs ont confirmé ces constatations chez l'homme. HEASMAN et coll. (1993b) ont mesuré la concentration de plusieurs métabolites de l'acide arachidonique (leucotriène  $B_4$ , thromboxane  $B_2$ , prostaglandine  $E_2$ : voir fig. 1) dans le fluide gingival au cours de l'évolution d'une gingivite expérimentale. Ils ont montré que le taux de prostaglandine  $E_2$  restait proche des valeurs de départ durant les trois premières semaines d'accumulation de plaque puis que, brusquement, au cours de la quatrième semaine, ce taux augmentait de 2,5 fois, une hausse tardive associée à une augmentation du saignement. Les concentrations trouvées dans cette étude étaient similaires à celles décrites par OFFENBACHER chez des patients adultes (OFFENBACHER et coll. 1986).

Dans une recherche récente de notre laboratoire, l'évolution de dix marqueurs biochimiques, dont la prostaglandine  $E_2$ , a été suivie au cours d'une étude longitudinale dans des sites non traités de parodontite de l'adulte. Nous avons montré que, d'une façon générale, la valeur prédictive d'un seul facteur me-

suré dans le fluide était moins fiable que celle d'un groupe de paramètres. Cependant, à lui seul, le taux de prostaglandine  $E_2$ , exprimé en fonction du nombre de neutrophiles, avait un niveau prédictif statistiquement significatif (NAKASHIMA et coll. 1994, 1996).

Signalons enfin que la localisation de la prostaglandine  $E_2$  a été étudiée au sein du tissu gingival grâce à différentes méthodes histochimiques. Cette molécule a été mise en évidence dans les espaces intercellulaires de l'épithélium et dans le tissu conjonctif sous-jacent, avec un marquage plus prononcé dans les macrophages et les cellules endothéliales des petits vaisseaux (LÖNING et coll. 1980). Les concentrations de prostaglandine  $E_2$  les plus importantes se trouveraient dans les parties plus apicales de la poche parodontale (DEWHIRST et coll. 1983). Plusieurs métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines de type  $I_2$ ,  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$  et leucotriène  $B_4$ ) (voir fig. 1) ont été visualisés, à l'aide d'une technique d'immunohistochimie par fluorescence, dans des prélèvements gingivaux sains ou enflammés (SICARD-BONS et coll. 1994). Un fort marquage pour la prostaglandine  $E_2$  a été retrouvé dans l'épithélium et les cellules endothéliales du tissu conjonctif, ce qui confirme les résultats du groupe de LÖNING.

*Pour résumer, on peut rappeler que les prostaglandines sont capables, in vitro, de provoquer une résorption osseuse. Leur présence au sein du tissu gingival enflammé a été démontrée aussi bien chez l'animal que chez l'homme, en relation avec la sévérité de la maladie parodontale. Ces observations sont à l'origine de l'utilisation de médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, en l'occurrence les anti-inflammatoires non stéroïdiens, dans le traitement des maladies parodontales (pour revue, voir OFFENBACHER et coll. 1993; HOWELL & WILLIAMS 1993; SALVI 1997).*

### Les prostacyclines

Au milieu des années 1970, un nouveau métabolite de l'acide arachidonique a été décrit: il s'agit de la prostacycline ( $PGI_2$ ) (MONCADA et coll. 1976). Comme le montre le schéma de la figure 1, cette substance, métabolisée à partir d'un endoperoxyde ( $PGH_2$ ), est très rapidement transformée en produits plus stables comme la 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$  et la 6-kéto prostaglandine  $E_1$  (WONG et coll. 1980; DAVIES et coll. 1984).

RAISZ et coll. (1979) pour la prostacycline, ainsi que ALI et coll. (1979) pour la 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$  ont montré que ces substances provoquaient une résorption de tissu osseux en culture. De plus, il semblerait que, des deux produits obtenus à partir de la prostacycline, la 6-kéto prostaglandine  $E_1$  induise une destruction osseuse beaucoup plus importante que la 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$  (DEWHIRST 1984; NEUMAN & RAISZ 1984). Celle-ci serait un des plus abondants médiateurs de l'acide arachidonique à chaque stade de l'évolution de la maladie (OHM et coll. 1984). Ainsi, la quantité de la 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$  augmente trois fois dans une gencive enflammée et 3,8 fois en cas de parodontite. Ceci a été confirmé par WONG et coll. (1980), DEWHIRST et coll. (1983), ainsi que MENDIETA et coll. (1985).

De la même façon qu'ils avaient visualisé la prostaglandine  $E_2$ , SICARD-BONS et coll. (1994) ont mis en évidence, par des techniques immunohistochimiques, une plus grande abondance de 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$  dans l'épithélium d'une gencive enflammée par rapport à une gencive saine. Comme pour la prostaglandine  $E_2$ , ils ont aussi détecté la 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$  dans les cellules endothéliales des vaisseaux.

*Il ressort donc de ces études que la prostacycline  $PGI_2$  est présente dans le tissu gingival sous la forme de deux dérivés plus stables: la 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$  et la 6-kéto prostaglandine  $E_1$ . Ces médiateurs jouent certainement un rôle dans la physiopathologie de la ma-*

l'adieu parodontale en favorisant la résorption du tissu osseux, mais leur action semble être moins importante que celle de la PGE<sub>2</sub>.

### Les thromboxanes

La troisième famille de métabolites de l'acide arachidonique comprend les thromboxanes. La thromboxane A<sub>2</sub> se forme sous l'action de la thromboxane synthase sur l'endoperoxyde PGH<sub>2</sub> (voir fig. 1) (HAMBERG et coll. 1975; NEEDLMAN et coll. 1976). Cette substance a une demi-vie très courte et se transforme rapidement en thromboxane B<sub>2</sub>, beaucoup plus stable (HAMBERG et coll. 1975). Il a été démontré que la thromboxane A<sub>2</sub> est capable de provoquer une aggrégation plaquettaire irréversible et une contraction de la musculature lisse des parois vasculaires (HAMBERG et coll. 1975; ELLIS et coll. 1976).

Plusieurs cellules inflammatoires sont à même de synthétiser des thromboxanes: il s'agit des neutrophiles (HIGGS et coll. 1976), des macrophages (BRUNE et coll. 1978), ainsi que des plaquettes (SVENSSON et coll. 1975).

En parodontologie, ces métabolites ont été étudiés aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

RIFKIN et coll. (1981) ont quantifié la thromboxane B<sub>2</sub> dans la gencive de plusieurs groupes de chiens briquets séparés selon le degré d'atteinte parodontale, et ont trouvé une concentration de cette substance deux à trois fois plus grande en cas de gingivite et de parodontite.

OFFENBACHER et coll. (1989a), lors d'une parodontite expérimentale chez le singe, ont aussi repéré des taux de thromboxane B<sub>2</sub> augmentant parallèlement à ceux de la prostaglandine E<sub>2</sub>, avec des valeurs trois fois plus élevées à trois mois, et jusqu'à six fois plus élevées à six mois. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'études chez le chien briquet (OFFENBACHER et coll. 1989c; SMITH et coll. 1993).

Ces observations ont été confirmées chez l'homme. En effet, une forte concentration de thromboxane a été trouvée dans des prélèvements de gencive enflammée provenant de la base d'une poche, en corrélation avec les niveaux de prostaglandine E<sub>2</sub> (DEWHIRST et coll. 1983). D'après ces auteurs, la thromboxane B<sub>2</sub> serait un marqueur spécifique pour la parodontite, une opinion partagée par OHM et coll. (1984).

Une étude du groupe de PAOLANTONIO et coll. (1989) a montré qu'il existait une corrélation entre l'indice de saignement gingival et la présence de thromboxane B<sub>2</sub> dans les tissus. Relevons aussi que, lors d'une gingivite expérimentale chez l'homme, les concentrations de thromboxane B<sub>2</sub>, comme celles de prostaglandine E<sub>2</sub>, ne semblent augmenter brusquement que lors de la quatrième semaine d'accumulation de plaque (HEASMAN et coll. 1993b). Une élévation aussi tardive du taux de ces médiateurs suggère une association avec la chronicité de l'inflammation caractérisée, histologiquement, par l'abondance de macrophages et de monocytes et, cliniquement, par l'augmentation du saignement.

*Pour le moment, en ce qui concerne le domaine parodontal, il semble difficile de faire ressortir des conclusions précises au sujet des thromboxanes. On peut néanmoins affirmer que la thromboxane B<sub>2</sub> semble augmenter en fonction de la gravité de l'atteinte parodontale, et ceci de façon parallèle à ce qui se passe avec la prostaglandine E<sub>2</sub>. D'autres études semblent nécessaires avant de conclure que ces métabolites sont, ou ne sont pas, utiles en tant que «marqueurs» de la maladie.*

### Leucotriènes et acides éicosatétraénoïques

Les substances qui forment cette quatrième classe de médiateurs résultent de la dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la lipoxigénase (voir fig. 1).

Dans le tissu gingival enflammé, les produits de cette voie métabolique semblent quantitativement plus importants, par rapport à ceux de la voie de la cyclo-oxygénase (SIDHAGEN et coll. 1982; EL ATTAR & LIN 1983a; EL ATTAR et coll. 1986).

Par exemple, à partir d'une étude sur des fragments de gencive humaine enflammée, SIDHAGEN et coll. (1982) ont montré que la transformation d'acide arachidonique exogène marqué aboutissait principalement à la formation d'acide 12-hydroxyéicosatétraénoïque (12-HETE) plutôt qu'à celle de prostaglandines. Ces résultats ne sont pas en contradiction avec ceux d'études précédentes concernant la voie de la cyclo-oxygénase (GOODSON et coll. 1974a, 1974b; EL ATTAR 1976, 1981; WONG et coll. 1980). Un autre groupe (EL ATTAR et coll. 1982, 1986) a aussi confirmé que la principale voie de dégradation de l'acide arachidonique dans une gencive enflammée semble se faire par la voie de la lipoxigénase, les acides éicosatétraénoïques (12-HETE et 15-HETE) en étant les principaux métabolites. Le 12-HETE a été décrit comme un des principaux métabolites des plaquettes sanguines (HAMBERG & SAMUELSSON 1974). Cette molécule a aussi une action chimiotactique sur les neutrophiles (TURNER et coll. 1975; GOETZ et coll. 1980; PALMER et coll. 1980). Grâce à deux études (KENT et coll. 1983; BEETANS et coll. 1983), on sait également que le 12-HETE et le 15-HETE inhiberaient la formation de médiateurs de la cyclo-oxygénase, ce qui pourrait expliquer leur faible quantité dans les tissus parodontaux.

Un autre produit obtenu par la voie de la lipoxigénase est le leucotriène B<sub>4</sub>, retrouvé en quantité importante dans le fluide gingival de patients atteints de parodontite juvénile (OFFENBACHER et coll. 1984a, 1984b), mais également dans tous les tissus parodontaux enflammés (SCOTT et coll. 1985; OFFENBACHER et coll. 1989b; HEASMAN et coll. 1993b; SMITH et coll. 1993; SICARD-BONS et coll. 1994). Les quantités de ce métabolite dépassent celles des produits de dégradation par la voie de la cyclo-oxygénase (SCOTT et coll. 1985; SMITH et coll. 1993). Une des actions les plus documentées du leucotriène B<sub>4</sub> est son rôle sur la chimiotaxie des leucocytes (OFFENBACHER et coll. 1984b, 1989b; EL ATTAR et coll. 1986). Plusieurs groupes ont démontré que la concentration de leucotriène B<sub>4</sub> reflète fidèlement le degré d'inflammation parodontale, aussi bien chez l'animal (SMITH et coll. 1993) que chez l'homme (OFFENBACHER et coll. 1989b; HEASMAN et coll. 1993b).

*En résumé, les produits de dégradation de l'acide arachidonique obtenus par la voie de la lipoxigénase sont quantitativement les plus importants. Il s'agit des acides éicosatétraénoïques et des leucotriènes, associés à la réponse des neutrophiles dans le développement de l'inflammation gingivale. Il est important de souligner que leur apparition précède, sur le plan clinique, la perte d'attache et la perte osseuse.*

### Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les médicaments anti-inflammatoires ont été classiquement séparés en deux grandes catégories: les non stéroïdiens et les stéroïdiens. Il se trouve que, dans notre discipline, la très grande majorité des études concernent la première catégorie. Cette revue se limitera donc à la description des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces substances agissent toutes par inhibition de la cyclo-oxygénase (voir fig. 1).

Le tableau I aidera le lecteur à mieux discerner les différentes familles de ce groupe de médicaments.

C'est une étude réalisée dans un service de rhumatologie qui a, en premier, attiré l'attention des cliniciens sur l'emploi possible de ces molécules en parodontie (WAITE et coll. 1981). Chez un groupe de patients traités à l'aide d'anti-inflammatoires non

Tab. 1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant fait l'objet d'études en parodontie

Famille chimique	Dénomination commune internationale
Salicylés	Aspirine
Dérivés de l'acide propionique	Naproxène, Ibuprofène, Flurbiprofène, Kétoprofène
Indoles	Indométacine, Sulindac
Dérivés de l'acide anthranilique	Acide méclofénamique
Oxicams	Piroxicam

stéroïdiens depuis au moins une année, ces auteurs ont remarqué une amélioration significative de l'état parodontal, par rapport à un groupe contrôle, et ont expliqué ces résultats en affirmant que «les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent influencer la réponse des tissus en réduisant la concentration des prostaglandines».

D'autres groupes ont essayé de montrer un effet bénéfique de l'administration d'anti-inflammatoires sur l'état parodontal chez des patients atteints de maladies rhumatismales (FELDMAN et coll. 1983).

Lors d'une étude épidémiologique chez les indiens Pima en Arizona, DEL PUENTE et coll. (1988) ont remarqué que la perte osseuse et la perte d'attache étaient plus faibles dans le groupe de patients atteints d'arthrite rhumatoïde et traités par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ces observations chez l'homme ont confirmé celles d'une étude réalisée précédemment par NYMAN et coll. (1979) chez le chien: l'administration d'un anti-inflammatoire lors d'une parodontite expérimentale avait permis d'atténuer la réaction inflammatoire ainsi que la résorption de l'os alvéolaire.

Une étude d'HEASMAN & SEYMOUR (1990) n'a par contre pas trouvé de différences significatives entre les indices cliniques et radiographiques de patients suivis pour une arthrite rhumatoïde traitée à l'aide d'anti-inflammatoires depuis de nombreuses années et un groupe de patients contrôle. Ces discrepancies pourraient être expliquées par le nombre trop faible de patients dans cette étude ainsi que par la diversité des substances anti-inflammatoires utilisées.

Dès lors, plusieurs groupes de chercheurs ont essayé de déterminer, avec encore plus de précision, si l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pouvait être envisagée comme outil thérapeutique pour le traitement de la maladie parodontale.

Nous allons donc passer en revue ces différentes études.

### Les salicylés

#### L'acide acétylsalicylique

Parmi les effets pharmacologiques de l'acide acétylsalicylique, son action anti-inflammatoire est due à l'inhibition de la cyclo-oxygénase (VANE 1971; BJORKMAN 1998).

FELDMAN et coll. (1983) ont examiné les radiographies dentaires d'une population de patients atteints d'arthrite et traités à l'aspirine ou à l'indométacine depuis au moins cinq ans: la perte d'os alvéolaire chez ces patients était moindre par rapport à celle d'un groupe contrôle, leur inflammation parodontale ayant été atténuée. A la suite de ces observations, plusieurs auteurs ont testé l'efficacité d'un traitement local à l'aspirine avec, comme nous allons le voir, des résultats plutôt décevants.

Le groupe d'ALBERS (ALBERS 1979, ALBERS et coll. 1979, 1985) a constaté une diminution de l'indice de saignement chez des patients atteints de parodontite sévère, après des bains de bouche

contenant une solution d'aspirine à 0,1% pendant une période limitée à douze jours. NIMZ (1982) a obtenu des résultats similaires. Enfin, dans deux autres études, une réduction de l'indice de saignement a été observée chez des patients souffrant de gingivite ou de parodontite modérée, avec des bains de bouche à l'aspirine pendant 12 ou 21 jours (REIFF et coll. 1988a, 1988b). Ces résultats positifs n'ont cependant pas été confirmés dans une recherche plus récente, et poursuivie pendant une période de six mois. Il s'agit du travail de FLEMMIG et coll. (1995) qui ont étudié les éventuels effets anti-inflammatoires de l'aspirine chez des sujets ayant tout d'abord subi une thérapeutique parodontale classique. Ces auteurs ont comparé trois groupes de patients: un groupe contrôle, un groupe rinçant avec un jet d'eau pulsé seul, et le dernier groupe rinçant avec un jet pulsé d'une solution d'aspirine. Les résultats ont montré que l'utilisation du simple jet pulsé avec de l'eau était souvent plus efficace sur l'indice de saignement et/ou la profondeur des poches par rapport au jet avec aspirine. Il ressort donc de cette étude que l'aspirine en irrigation supragingivale ne semble apporter aucun avantage clinique.

Dans une autre recherche, les mêmes auteurs (FLEMMIG et coll. 1996) ont cherché à savoir si l'administration systémique d'aspirine pendant six semaines, associée ou non avec un traitement parodontal classique, avait un effet sur la guérison. Ils ont observé que le curetage et l'administration d'aspirine avaient un effet synergique sur la diminution de l'inflammation et la réduction de la profondeur des poches. Cependant, seuls les groupes traités par curetage, par opposition au groupe placebo et à celui recevant uniquement de l'aspirine, montraient une augmentation du niveau d'attache.

*Ainsi, il est difficile, pour l'instant, de mettre en évidence une action bénéfique de l'aspirine sur les tissus parodontaux. Des études supplémentaires semblent nécessaires surtout pour préciser son action sur le tissu osseux.*

### Les dérivés de l'acide propionique

#### Le naproxène (voir tab. 1)

Plusieurs études ont été effectuées afin d'évaluer l'efficacité de cet autre inhibiteur de la cyclo-oxygénase dans le domaine parodontal. Des chercheurs de Boston (HOWELL et coll. 1991b) ont comparé le taux de perte osseuse obtenu lors d'une parodontite «naturelle» chez le briqueur pendant six mois à celui enregistré après administration de naproxène. A l'aide de radiographies standardisées, les auteurs ont observé que le groupe traité montrait une diminution importante de la perte osseuse par rapport au groupe témoin. Une étude d'OFFENBACHER et coll. (1989c, 1992) a également donné des résultats favorables.

En ce qui concerne les essais chez l'homme, deux études doivent être signalées. La première a testé l'efficacité du naproxène sur l'évolution d'une gingivite expérimentale (JOHNSON et coll. 1990), et montré que ce médicament, sans avoir d'effets sur l'indice de plaque et le degré d'inflammation a cependant favorisé la guérison après reprise des mesures d'hygiène.

La deuxième étude a testé l'efficacité du naproxène après traitement parodontal mécanique chez des patients souffrant de parodontite à progression rapide (JEFFCOAT et coll. 1991). Sur des radiographies standardisées, prises immédiatement après le traitement ainsi que trois mois plus tard, les sujets ayant reçu le médicament montraient une densification de la crête alvéolaire alors que les témoins présentaient une perte d'os. Du point de vue clinique, le groupe test montrait une légère diminution de l'inflammation gingivale et une faible augmentation du niveau d'attache.

*Il semble donc incontestable que le naproxène ait un effet bénéfique sur l'os alvéolaire. Cependant, chez l'homme, sans traitement étiologique de la maladie, les paramètres cliniques de l'inflammation ne sont pas influencés par cette substance.*

#### *L'ibuprofène*

Une étude de EL ATTAR et coll. (1983b) a montré que cet autre dérivé de l'acide propionique (voir tableau I) était capable d'inhiber la formation de prostaglandine E<sub>2</sub> par des extraits de gencive enflammée en culture.

Les concentrations de plusieurs métabolites de l'acide arachidonique ont été suivies dans le fluide gingival de briquets auxquels de l'ibuprofène avait été administré sous forme systémique (OFFENBACHER et coll. 1989c, 1992): les taux crémulaires de prostaglandine E<sub>2</sub>, et de thromboxane B<sub>2</sub> (voir fig. 1) étaient affectés par l'ibuprofène, avec, en général, une inhibition de la perte osseuse. Lors d'une parodontite expérimentale «naturelle» chez des briquets, WILLIAMS et coll. (1988c) ont observé que la perte osseuse était plus faible chez les chiens traités à l'ibuprofène. Il faut toutefois noter que le nombre de dents perdues à l'issue du traitement était pratiquement le même dans le groupe contrôle et l'ensemble des groupes ayant reçu l'ibuprofène.

Quant à l'application topique d'ibuprofène, elle a été testée chez le singe par KORNMAN et coll. (1990) sans amélioration aucune des indices cliniques ou des paramètres microbiologiques. Sur des radiographies standardisées, les auteurs ont néanmoins constaté que l'application topique de ce médicament pouvait ralentir la perte osseuse.

Chez l'homme, TAYEB et coll. (1993) ont évalué l'effet de l'administration systémique d'ibuprofène sur l'inflammation gingivale de patients souffrant de parodontite. Après deux semaines, le groupe traité présentait des indices cliniques plus favorables, mais cette amélioration n'était pas suffisante pour que les auteurs puissent recommander l'utilisation systématique du médicament. HAFFAJEE et coll. (1995) se sont intéressés aux changements cliniques obtenus après un traitement parodontal classique ou associé à la prise d'ibuprofène: aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne la diminution de la profondeur de sondage et le gain d'attache. Ces résultats ont encore été confirmés lors d'une étude récente (NG & BISSADA 1998).

*Pour conclure, le seul avantage qui semble se dégager des études animales est un ralentissement de la résorption osseuse en présence d'ibuprofène. Cet effet n'a pas été montré chez l'homme. Quant aux résultats cliniques obtenus, ils sont insuffisants pour recommander une utilisation systématique d'ibuprofène lors du traitement des maladies parodontales.*

#### *Le flurbiprofène*

Plusieurs études in vitro (EL ATTAR et coll. 1984) et in vivo (ABRAMSON et coll. 1992; HEASMAN et coll. 1993c; WILLIAMS et coll. 1988a; OFFENBACHER et coll. 1989a, 1989c, 1990, 1992) ont montré que le flurbiprofène (voir tableau I) était capable d'inhiber la formation des métabolites de l'acide arachidonique obtenus par la voie de la cyclo-oxygénase (voir fig. 1). Cet effet ne semble cependant pas persister après l'arrêt de l'administration du médicament (ABRAMSON et coll. 1992). Comme il avait été observé pour l'ibuprofène, WILLIAMS et coll. (1988a) ainsi qu'OFFENBACHER et coll. (1989a, 1992) ont montré que la concentration de 6-kéto prostaglandine F<sub>1α</sub> dans le fluide gingival n'était pas affectée par l'administration de flurbiprofène.

Cette substance a été largement testée, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

#### *Etudes animales*

Le groupe de JEFFCOAT (JEFFCOAT et coll. 1985, WILLIAMS et coll. 1985) a comparé, chez des briquets atteints de parodontite «naturelle», le taux de perte osseuse durant une période de six mois sans traitement, et pendant les neuf mois suivants avec l'administration de flurbiprofène ou d'un placebo, tous les chiens étant soumis à un traitement chirurgical d'une moitié de la bouche. Il s'est avéré que le groupe de chiens traités au placebo continuait à perdre de l'os alors que les chiens sous flurbiprofène présentaient une perte osseuse moindre. Avec le même protocole d'étude, ces chercheurs ont suivi des chiens ayant reçu du flurbiprofène pendant douze mois et pendant une période ultérieure de six mois sans aucun médicament (JEFFCOAT et coll. 1986). En ce qui concerne les taux de perte osseuse, les résultats étaient similaires à ceux de la première étude. Cependant, six mois après la cessation de l'administration de flurbiprofène, ces taux ont eu tendance à augmenter. Le flurbiprofène ne semble donc pas être efficace pour maintenir une diminution de la résorption osseuse à long terme. L'inflammation gingivale, quant à elle, avait diminué dans tous les groupes de chiens sans qu'il y ait de différences significatives entre les groupes placebo et ceux ayant reçu le médicament.

OFFENBACHER et coll. (1987) ont montré, sur un modèle de parodontite expérimentale ou «naturelle» chez le singe, que l'administration de flurbiprofène était efficace pour freiner la perte d'attache, réduire l'érythème gingival et le saignement au sondage. Une autre étude du même groupe a analysé plus en détail l'effet de ce même médicament et obtenu des résultats semblables à ceux de la précédente, c'est-à-dire une perte d'attache ralentie dans tous les sites de parodontite, soit provoquée (sites ligaturés), soit spontanée. Pendant six mois, aucun des groupes recevant le flurbiprofène n'a montré de perte osseuse. Par ailleurs, les concentrations de prostaglandine E<sub>2</sub> et de thromboxane B<sub>2</sub> (voir fig. 1), mesurées dans le fluide gingival, ont diminué pendant le traitement (OFFENBACHER et coll. 1989a, 1989c).

Des résultats similaires sont retrouvés chez le chien par WILLIAMS et coll. (1987, 1988a).

L'application topique de flurbiprofène a été expérimentée chez le chien dans trois études (WILLIAMS et coll. 1988b; OFFENBACHER et coll. 1989c, 1992): un effet favorable de l'application du médicament sur le niveau osseux a été démontré, ainsi qu'une diminution des concentrations de prostaglandine E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, et de thromboxane B<sub>2</sub> (voir fig. 1) dans le fluide gingival. YEWWEY et coll. (1991) ont incorporé du flurbiprofène dans un gel biodégradable, permettant ainsi son relâchement local: ils ont alors obtenu une amélioration des indices cliniques après un mois de traitement.

En ce qui concerne le domaine implantaire, une étude de WEBER et coll. (1994) a montré, chez des chiens briquets traités avec du flurbiprofène, une perte osseuse diminuée autour d'implants dentaires ostéo-intégrés et ayant subi une péri-implantite à l'aide de ligatures.

*On peut conclure en disant que l'administration systémique de flurbiprofène semble efficace pour réduire les signes cliniques de l'inflammation et stopper la progression de la destruction osseuse chez l'animal. Cet effet n'est toutefois pas maintenu après l'arrêt de la prise de l'anti-inflammatoire. Les désagréments d'une administration systémique pourraient aussi être évités grâce à une application topique, avec des résultats favorables même au niveau osseux.*

Voyons maintenant si ces résultats positifs chez l'animal ont pu être reproduits chez l'homme.

### Etudes humaines

HEASMAN & SEYMOUR (1989b) ont voulu évaluer l'efficacité de l'administration *systémique* de flurbiprofène après avoir créé une gingivite expérimentale chez des volontaires. Alors qu'aucun changement des profondeurs de sondage n'a été observé, l'indice d'inflammation gingivale et le volume de fluide gingival ont diminué suite à la prise du médicament. Ces résultats ont été confirmés lors de deux autres études par le même groupe: la prise de flurbiprofène semble associée à une diminution des taux de prostaglandine E<sub>2</sub>, de thromboxane B<sub>2</sub>, et de leucotriène B<sub>4</sub> (voir fig. 1) dans le fluide gingival, avec un effet «léger mais tout de même significatif» sur la résolution de l'inflammation gingivale (HEASMAN et coll. 1993a, 1993c, 1994).

D'autres chercheurs ont testé l'efficacité du flurbiprofène chez des patients atteints de parodontite. Les sujets traités avec le médicament ont montré un gain d'attache, une diminution des profondeurs de sondage, une diminution de l'indice d'inflammation gingivale, ainsi qu'un ralentissement de la perte osseuse (JEFFCOAT et coll. 1988, 1995b; WILLIAMS et coll. 1989). RUTTIMANN et coll. (1991) ont aussi trouvé que l'administration de flurbiprofène a un effet bénéfique sur l'os alvéolaire et peut se révéler utile comme adjuvant lors d'une thérapeutique parodontale classique. Par contre, une étude bernoise n'a pas confirmé ces résultats positifs chez des patients traités par chirurgie parodontale seule, ou suivie d'une prise de flurbiprofène pendant 30 jours: la diminution de la profondeur de sondage et le gain d'attache étaient en effet semblables (MOMBELLI et coll. 1996).

Il faut ajouter que, comme il avait été observé dans les études chez l'animal, l'effet positif du flurbiprofène sur l'os alvéolaire ne semble pas être maintenu lorsque l'on cesse son administration (WILLIAMS et coll. 1991).

Qu'en est-il de l'emploi du flurbiprofène en application *topique*?

HEASMAN et coll. (1989a) ont d'abord montré que pendant le développement d'une gingivite expérimentale, l'application topique d'une solution de flurbiprofène diminuait l'importance des signes inflammatoires. Ce même groupe a ensuite voulu comparer l'utilisation d'un dentifrice contenant du flurbiprofène à celle d'un dentifrice placebo sur une période de douze mois après traitement non-chirurgical de patients souffrant de parodontite. Bien qu'une amélioration significative des paramètres cliniques ait été observée chez tous les sujets, aucune différence de ces indices n'est apparue entre les patients utilisant le dentifrice test par rapport à ceux du groupe contrôle. Par contre, à l'aide de radiographies standardisées, les auteurs ont pu constater un effet bénéfique sur le tissu osseux. Un plus grand nombre de sites avec gain osseux était en effet présent dans le groupe testé par rapport aux témoins (HEASMAN et coll. 1993a).

Toujours au sujet de l'utilisation de flurbiprofène chez l'homme, une étude de JEFFCOAT et coll. (1995a) a montré que l'administration de ce médicament pendant la période de cicatrisation d'implants dentaires permettait de ménager la perte osseuse après mise en charge. Toutes ces études, qui semblent montrer un effet bénéfique sur l'os alvéolaire, sont cependant en contradiction avec les résultats récemment obtenus par BRÄGGER et coll. (1997). Par analyse densitométrique de clichés radiographiques, six mois après chirurgie parodontale, ces auteurs n'ont constaté aucune différence de guérison osseuse entre des patients traités avec du flurbiprofène et d'autres ayant reçu un placebo. Notons que dans cette dernière étude, les indices cliniques, après traitement, étaient améliorés dans tous les groupes.

*On peut donc observer que l'administration de flurbiprofène semble donner des résultats favorables chez l'animal, et plus nuancés lors*

*d'essais cliniques sur l'homme. A la vue de ces contradictions, des recherches supplémentaires semblent nécessaires avant que l'on puisse recommander au clinicien une utilisation systématique de cette substance.*

### Le kétoprofène

L'intérêt de ce médicament se trouve dans sa capacité d'inhiber simultanément les voies de la cyclo-oxygénase et de la lipoxygénase (HARRIS & VARRA 1985) (voir fig. 1). Ainsi, cet autre dérivé de l'acide propionique (voir tab. I) a été testé *in vitro* par OFFENBACHER et coll. (1990). D'après les résultats de cette étude, il s'agirait d'une des substances les plus efficaces pour inhiber la synthèse de la prostaglandine E<sub>2</sub> (voir fig. 1).

FIORELLINI et coll. (1994) ont évalué l'effet de l'administration topique de kétoprofène après une gingivite expérimentale. Ils ont constaté une diminution de l'inflammation par rapport au groupe placebo. Au vu de ces résultats, ce groupe de chercheurs a voulu tester l'utilisation de (S)-kétoprofène, la forme racémique du kétoprofène qui a la plus forte activité anti-inflammatoire, chez des briquets qui avaient subi une parodontite expérimentale: les taux de perte osseuse ainsi que le degré d'inflammation gingivale étaient significativement moindres dans les groupes tests (PAQUETTE et coll. 1997).

*Malgré ces résultats prometteurs et en raison du nombre limité d'études, cette substance doit encore démontrer son efficacité, en particulier sur le tissu osseux, lors d'essais cliniques chez l'homme.*

### Les indoles

#### L'indométacine

L'indométacine (voir tab. I) est une substance qui a des effets pharmacologiques semblables à ceux de l'aspirine. Elle a aussi été amplement étudiée en parodontie. Comme nous l'avons relevé plus haut, cette molécule a même fait l'objet de la première étude *in vivo* sur l'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien dans notre spécialité (NYMAN et coll. 1979). De plus, comparée au piroxicam et à l'ibuprofène, cette substance s'est révélée plus efficace pour provoquer une inhibition de la production de certains médiateurs de l'acide arachidonique par des extraits de gencive enflammée en culture (EL ATTAR et coll. 1983b).

Dans l'étude déjà citée de NYMAN et coll. (1979), la réponse inflammatoire a été évaluée lors d'une parodontite expérimentale menée sur une période de 28 jours chez le chien. Les lésions avaient été provoquées par des ligatures sous-gingivales associées à un régime favorisant la formation de plaque. L'érythème gingival et la quantité de fluide gingival étaient moins marqués chez les animaux du groupe traité à l'indométacine par rapport au groupe témoin, avec des différences qui n'étaient cependant pas significatives. Des constatations similaires se sont dégagées des analyses radiologique et histométrique: la densité osseuse et le nombre d'ostéoclastes étaient diminués dans le groupe traité. Dans leur discussion, les auteurs ont énoncé une hypothèse intéressante en affirmant ce qui suit: «Ces résultats tendent à indiquer qu'aussi longtemps que le trauma est causé par la mise en place de la ligature, l'indométacine supprime la réponse inflammatoire. Par contre, lorsque la réaction tissulaire est due à l'irritation produite par les facteurs relâchés par les bactéries de la plaque dentaire, le traitement à l'indométacine paraît inapproprié».

D'autres chercheurs sont arrivés aux mêmes observations en répétant le même genre d'expérience chez le singe (WEAKS-DYBVIG et coll. 1982; VOGEL et coll. 1986), ou chez le hamster (LASFARGUES & SAFFAR 1983).

Une autre étude *in vitro* a donné des résultats négatifs: des extraits de gencive, obtenus après le développement d'une parodontite expérimentale créée chez le brique à l'aide de ligatures, et associée à la prise d'indométacine, étaient en effet toujours capables de provoquer, en culture, une résorption d'os de rat fœtal (NUKI et coll. 1981).

Signalons enfin que WILLIAMS et coll. (1988a) ont suivi les concentrations de plusieurs métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandine  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ , 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$ , et thromboxane  $B_2$ : voir fig. 1) pendant six mois lors de l'administration d'indométacine chez des chiens souffrant d'atteintes parodontales modérées à sévères. Comme on pouvait le prévoir, ces auteurs ont observé une chute de la concentration de tous ces médiateurs dans le fluide gingival, à l'exception de la 6-kéto prostaglandine  $F_{1\alpha}$ . Cependant, ils n'ont pas trouvé un effet significatif sur la perte osseuse évaluée à l'aide de radiographies standardisées (WILLIAMS et coll. 1987). Ces expériences montrent bien que le blocage de la synthèse de certains métabolites de l'acide arachidonique ne semble pas suffisant pour véritablement freiner la perte d'os. Par ailleurs, rappelons que l'administration d'indométacine, comme d'ailleurs des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens à l'exception du kétoprofène, n'empêche pas la dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la lipoxigénase.

*En résumé, il convient de dire que les nombreuses études réalisées chez l'animal n'ont pu mettre clairement en évidence un effet bénéfique de l'indométacine dans le cadre du traitement des maladies parodontales. Il faut aussi rappeler que, de nos jours, l'utilisation de cette substance est devenue obsolète du fait de ses effets secondaires.*

#### *Le sulindac*

VOGEL et coll. (1984) ont testé l'application topique de cette substance pendant une période de gingivite expérimentale et n'ont observé aucune modification de l'indice de saignement et du volume de fluide gingival. L'analyse de biopsies gingivales n'a pas non plus montré une diminution du nombre de cellules inflammatoires dans le tissu conjonctif.

#### **Dérivés de l'acide anthranilique**

##### *L'acide méclofénamique*

Rappelons tout d'abord que l'acide méclofénamique limite la synthèse de prostaglandine  $E_2$  par son action inhibitrice sur la cyclo-oxygénase (voir fig. 1) (OFFENBACHER et coll. 1990).

KORNMAN et coll. (1990) ont réalisé des applications topiques d'acide méclofénamique sur la gencive de singes souffrant d'une parodontite obtenue à l'aide de ligatures: bien que cette substance ne semblait pas avoir d'effets sur les indices cliniques et microbiologiques, l'analyse radiographique a montré une augmentation significative de la densité osseuse. De plus, les auteurs ont observé une plus grande réponse chimiotactique des neutrophiles provenant du sillon gingival des animaux traités à l'acide méclofénamique.

Chez l'homme, ce médicament a été utilisé dans le traitement de parodontites à évolution rapide, en complément d'une thérapie parodontale non chirurgicale (REDDY et coll. 1993). Bien que l'analyse des indices cliniques n'ait montré aucune différence significative entre les patients ayant reçu l'acide méclofénamique et ceux du groupe placebo, des gains de hauteur osseuse ont été observés sur les radiographies superposables des groupes traités (REDDY et coll. 1993). Dans leurs conclusions, les auteurs signalent que le gain apporté par l'utilisation de cet anti-inflammatoire a pu être «masqué» par le résultat dû au seul traitement mécanique. Les auteurs rappellent que l'utilisation

de ces substances à hautes doses entraîne parfois des troubles gastro-intestinaux.

*Ces quelques études ont donc toutes mis en évidence l'effet positif de l'administration d'acide méclofénamique sur le tissu osseux, chez l'animal comme chez l'homme, mais aussi son inefficacité sur le degré d'inflammation gingivale.*

#### **Les oxicams**

##### *Le piroxicam*

De par sa large utilisation dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques, le piroxicam (voir tab. I) a été testé en application locale, lors d'une gingivite expérimentale chez le chien brique (HOWELL et coll. 1991a). Cette substance s'est effectivement révélée efficace pour réduire le degré d'inflammation gingivale. Par contre, et comme l'on pouvait s'y attendre, elle n'a eu aucun effet sur l'accumulation de plaque dentaire.

*Ces résultats cliniques positifs du groupe de HOWELL et coll. (1991a) restent toutefois isolés et devraient être confirmés, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, avant que l'action du piroxicam sur les tissus parodontaux soit connue avec précision.*

#### **Conclusions**

Il est difficile de tirer des conclusions précises de ce travail de revue. L'idée d'associer des anti-inflammatoires à un traitement parodontal classique est séduisante, puisque cela permettrait de maîtriser les aspects destructeurs de la réponse de l'hôte. Les résultats, obtenus *in vitro* et chez l'animal, peuvent être considérés comme prometteurs, mais l'utilisation de ces substances chez l'homme ne semble pas efficace sur les paramètres inflammatoires cliniques.

L'analyse d'images radiographiques permet toutefois de nuancer ces résultats, puisque de nombreuses études ont montré, chez l'homme, une diminution ou une stabilisation de la résorption osseuse, après administration de tels médicaments.

Rappelons cependant que l'effet bénéfique de ces produits sur l'os alvéolaire ne semble pas pouvoir être maintenu après cessation de leur administration.

Du point de vue microbiologique, et comme l'on pouvait s'y attendre, aucune action des anti-inflammatoires sur la flore microbienne n'a été mise en évidence.

Enfin, certains effets secondaires liés à une administration systémique de ces produits ont parfois été rapportés: problèmes gastro-intestinaux (pouvant aller jusqu'à la perforation d'un ulcère), troubles nerveux, comme les vertiges ou les céphalées, troubles des fonctions rénales ou pulmonaires. L'apparition de manifestations allergiques est aussi toujours possible.

Mise à part l'application topique de ces médicaments, peu de solutions se présentent aujourd'hui au clinicien pour éviter ces inconvénients. Pourtant, depuis la découverte d'une isoforme de la cyclo-oxygénase: la cyclo-oxygénase-2 ou COX-2, d'importantes recherches sont engagées pour mettre sur le marché un anti-inflammatoire non stéroïdien sélectif qui, n'ayant aucune action sur la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), permettrait d'atténuer les effets secondaires que nous venons de citer (FUTAKI et coll. 1994; MASFERRER et coll. 1994; MITCHELL et coll. 1994; SEIBERT et coll. 1994; GIERSE et coll. 1995).

Les substances non stéroïdiennes, n'agissant que sur les métabolites de l'acide arachidonique, ne sont évidemment pas les seuls anti-inflammatoires utilisables. Des recherches sur d'autres substances sont actuellement en cours: il s'agit d'inhibiteurs de l'interleukine-1 (DAYER & BURGER 1994), d'antagonistes des leucotriènes utilisés, par exemple, pour le traitement

des asthmatiques, ou encore d'inhibiteurs d'enzymes comme la collagénase ou l'élastase (JOHNSON & CURTIS 1994).

Pour le moment, nous pouvons affirmer que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement de la maladie parodontale n'est donc pas d'un grand intérêt pour le praticien. Une telle utilisation pourrait voir le jour avec les progrès qui ne manqueront pas d'être faits dans la compréhension des mécanismes inflammatoires.

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le D<sup>r</sup> Giovanni Salvi (Clinique de parodontie et prothèse fixe, Université de Berne) pour avoir eu la gentillesse de relire ce travail, ainsi que le D<sup>r</sup> Jean-Pierre Ebner (Clinique de prothèse fixe, Université de Genève) pour la traduction du résumé en allemand.

## Summary

PLAGNAT D, CIMASONI G: **Anti-inflammatory drugs in periodontics** (in French). *Acta Med Dent Helv* 4: 1–13 (1999)

Many inflammatory mediators are implicated in gingivitis and periodontitis. In particular, we know that high levels of arachidonic acid metabolites are present in inflamed gingiva. They stimulate the local host response and may lead to osseous resorption. Their role has been confirmed by the observation that patients treated with anti-inflammatory drugs for rheumatic disease show better periodontal conditions.

Thus, numerous studies have been performed in animals and humans in order to assess the effects of anti-inflammatory agents on the progression of periodontal disease.

The aim of this review is to update our knowledge on the role of arachidonic acid metabolites, as well as on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontal diseases.

## Zusammenfassung

Gingivitis und Parodontitis sind bakteriell verursachte, entzündliche Erkrankungen, an deren Pathogenese verschiedene Entzündungsmediatoren beteiligt sind. Man weiss, dass besonders die Metaboliten der Arachidonsäure in grossen Mengen im entzündeten Gingivagewebe vorkommen. Sie haben eine erhöhte lokale Gewebsantwort zur Folge und können zu Osteolyesen führen.

Ihre ursächliche Bedeutung wurde in verschiedenen Studien an Patienten gezeigt, welche infolge rheumatischer Erkrankungen nicht steroidale Entzündungshemmer einnehmen mussten. In diesen Patientenkollektiven konnten signifikant weniger parodontale Läsionen registriert werden.

Bis heute untersuchten viele Studien an Tier und Mensch die Wirkung solcher Antiphlogistika auf die Progression der Parodontitis.

Das Ziel dieser Literaturübersicht ist es, die Bedeutung der Arachidonsäure und deren Metaboliten in der Pathogenese der Gingivitis und Parodontitis zu zeigen und den Einsatz von nicht steroidalen Entzündungshemmern in deren Therapie zu beleuchten.

## Bibliographie

ABRAMSON M M, WOLFF L F, OFFENBACHER S, AEPPLI D M, HARDIE N A, FRIEDMAN H: Flurbiprofen effect on gingival crevicular fluid prostaglandin and thromboxane levels in humans. *J Periodont Res* 27: 539–543 (1992)

ALBERS H K: Die Bedeutung der Prostaglandine in der Pathogenese der entzündlichen Parodontopathien. Biochemische, morphologische und klinische Untersuchungen. Thesis, Hamburg-Eppendorf (1979)

ALBERS H K, LÖNING T, LISBOA B P: Biochemische und morphologische Untersuchungen über die Prostaglandine E und F in der normalen und entzündlich veränderten Gingiva. *Deutsch Zahnärztl* 34: 440–443 (1979)

ALBERS H K, JOHN I, MAAS J: Vergleichende klinische Untersuchungen zur Plaqueentwicklung und zum Entzündungsverlauf der marginalen Gingiva bei Anwendung einer chlorhexidin-, amin-/zinnfluorid- und acetylsalicylsäurehaltigen Mundspüllösung. *Quintessenz* 12: 2325–2337 (1985)

ALI N N, AUGE D W, BENNET A, EDWARDS D A, HARRIS M: Effect of prostacyclin and its breakdown product 6-oxo-PGF<sub>1α</sub> on bone resorption in vitro. In: Vane J. R., Bergstrom S. (Eds.): Prostacyclin. Raven Press, New York, pp. 179–183 (1979)

ARNOLD J: Über das Verhalten der Wandungen der Blutgefässe bei der Emigration weisser Blutkörper. *Virchows Arch Path Anat* 62: 487–503 (1875)

BEETANS J R, HERMAN A G: Vitamin C increases the formation of prostacyclin by aortic rings from various species and neutralizes the inhibitory effect of 15-hydroxyperoxyarachidonic acid. *Brit J Pharmacol* 80: 249–254 (1983)

BIRKEDAL-HANSEN H: Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 28: 500–510 (1993)

BJORKMAN D J: The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *Am J Med* 105 (1B): 8S–12S (1998)

BRÄGGER U, MÜHLE T, FOURMOUSIS I, LANG N P, MOMBELLI A: Effect of the NSAID flurbiprofen on remodelling after periodontal surgery. *J Periodont Res* 32: 575–582 (1997)

BRUNE K, GLATT M, KALIN H, PESKAR B A: Pharmacological control of prostaglandin and thromboxane release from macrophages. *Nature* 274: 261–263 (1978)

CIMASONI G, CROUSAZ P DE, REBSTEIN F: La physiologie du sillon gingivo-dentaire. *Revue mens suisse odonto-stomat* 87: 724–736 (1977)

CIMASONI G: *Crevicular Fluid Updated*. Karger: Basel (1983)

COHNEIM J: Über Entzündung und Eiterung. *Virchows Arch Path Anat* 40: 1–79 (1867a)

COHNEIM J: Über venöse Stauung. *Virchows Arch Path Anat* 41: 220–238 (1867b)

COHNEIM J: *Neue Untersuchungen über die Entzündung*. Berlin: Hirschwald (1873)

COHNEIM J: *Vorlesung über allgemeine Pathologie*. Berlin: Hirschwald (1877)

DAVIES P, BAILEY P J, GOLDENBERG M M: The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Ann Rev Immunol* 2: 335–357 (1984)

DAYER J M, SCHORDERET M: Physiopathologie de la fièvre, de la douleur, et de l'inflammation. In: Schorderet M. et coll. (Eds.) *Pharmacologie*. Editions Slatkine, pp. 524–540 (1992)

DAYER J M, BURGER D: Interleukin-1, tumor necrosis factor and their specific inhibitors. *Eur Cytokine Netw* 5: 563–571 (1994)

DEL PUENTE A, SHLOSSMAN M, AREVALO A, KNOWLER W C, GENCO R J: Relationship of rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Dent Res* 67: 371: abstract 2064 (1988)

DEWHIRST F E, MOSS D E, OFFENBACHER S, GOODSON J M: Levels of prostaglandin E<sub>2</sub>, thromboxane and prostacyclin in periodontal tissue. *J Periodont Res* 18: 156–163 (1983)

DEWHIRST F E: 6-kéto Prostaglandin E<sub>1</sub>-Stimulated Bone Resorption in Organ Culture. *Calcif Tissue Int* 36: 380–383 (1984)

- EL ATTAR T M A: Prostaglandin E<sub>2</sub> in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins* 11: 331–341 (1976)
- EL ATTAR T M A: Prostaglandins: physiology, biochemistry, pharmacology and clinical applications. *J Oral Path* 7: 175–207 (1978)
- EL ATTAR T M A, LIN H S: Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. *J Periodontol* 52: 16–19 (1981)
- EL ATTAR T M A, LIN H S, TIRA D E: The relationship between the concentration of female sex steroids and prostaglandins production by human gingiva in vitro. *Prostaglandins Leukot Med* 8: 447–458 (1982)
- EL ATTAR T M A, LIN H S: Relative conversion of arachidonic acid through lipoxygenase and cyclooxygenase pathways by homogenates of diseased periodontal tissues. *J Oral Path* 12: 7–10 (1983a)
- EL ATTAR T M A, LIN H S, TIRA D E: The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the metabolism of 14C-Arachidonic acid by human gingival tissue in vitro. *J Dent Res* 62: 975–979 (1983b)
- EL ATTAR T M A, LIN H S, TIRA D E: Arachidonic acid metabolism in inflamed gingiva and its inhibition by anti-inflammatory drugs. *J Periodontol* 55: 536–539 (1984)
- EL ATTAR T M A, LIN H S, KILLOY W J, VANDERHOEK J Y, GOODSON J M: Hydroxy fatty acids and prostaglandin formation in diseased human periodontal pocket tissue. *J Periodont Res* 21: 169–176 (1986)
- ELLIS E F, OELZ O, ROBERTS L J, PAYNE N A, SWEETMAN B J, NIES A S, OATES J A: Coronary Arterial Smooth Muscle Contraction by a Substance Released from Platelets: Evidence That It Is Thromboxane A<sub>2</sub>. *Science* 19: 1135–1137 (1976)
- FELDMAN R S, SZETO B, CHAUNCEY H H, GOLDBERGER P: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 10: 131–136 (1983)
- FIORELLINI J P, PAQUETTE D W, HOWELL T H, WECHTER W, ORINGER R J, MARTUSCELLI G, RASOOL F, WILLIAMS R C: Clinical effects and pharmacokinetics of topical racemic ketoprofen in human experimental gingivitis. *J Dent Res* 73: 117: abstract 124 (1994)
- FLEMMIG T F, EPP B, FUNKENHAUSER Z, NEWMAN M G, KORNMAN K S, HAUBITZ I, KLAIBER B: Adjunctive supragingival irrigation with acetylsalicylic acid in periodontal supportive therapy. *J Clin Periodontol* 22: 427–433 (1995)
- FLEMMIG T F, RUMETSCH M, KLAIBER B: Efficacy of systemically administered acetylsalicylic acid plus scaling on periodontal health and elastase- $\alpha_1$ -proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 23: 153–159 (1996)
- FUTAKI N, TAKAHASHI S, YOKOYAMA M, ARAI I, HIGUSHI S, OTOMO S: NS-398, a new anti-inflammatory agent, selectively inhibits prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase (COX-2) activity in vitro. *Prostaglandins* 47: 55–59 (1994)
- GENCO R J: Host responses in periodontal diseases: Current concepts. *J Periodontol* 63: 338–355 (1992)
- GIERSE J K, HAUSER S D, CREELY D P, KOBOLDT C, RANGWALA S H, ISAKON P C, SEIBERT K: Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclo-oxygenase. *Biochem J* 305: 479–484 (1995)
- GOETZ E J, HILL H R, GORNMAN R R: Unique aspects of the modulation of human neutrophil function by 12L-hydroperoxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid. *Prostaglandins* 19: 71–85 (1980)
- GOLDBLATT H: Studies on experimental hypertension. *J Exp Med* 59: 347–379 (1934)
- GOLDBERGER P: Tissue Culture Studies of Bone as a Model System for Periodontal Research. *J Dent Res* 50 (2 suppl.): 278–285 (1971)
- GOLDBERGER P, RBADJJA L, BEYER W R, KORNHAUSER A: Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease. *J Am Dent Assoc (Special Issue)* 87: 1027–1033 (1973)
- GOMES B C, HAUSMANN E, WEINFELD N, DE LUCA C: Prostaglandins: Bone Resorption Stimulating Factors Released from Monkey Gingiva. *Calcif Tiss Res* 19: 285–293 (1976)
- GOODSON J M, DEWHIRST F, BRUNETTI A: Prostaglandin E<sub>2</sub> levels and human periodontal disease. *Prostaglandins* 6: 81–85 (1974a)
- GOODSON J M, MC CLATCHY K, REVELL C: Prostaglandin-induced resorption of the adult rat calvarium. *J Dent Res* 53: 670–677 (1974b)
- HAFFAJEE A D, SOCRANSKY S S: Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000 5: 78–111 (1994)
- HAFFAJEE A D, DIBART S, KENT Jr. R L, SOCRANSKY S S: Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol* 22: 618–627 (1995)
- HAMBERG M, SAMUELSSON B: Novel transformation of arachidonic acid in human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 3400–3404 (1974)
- HAMBERG M, SVENSSON J, SAMUELSSON B: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 2994–2998 (1975)
- HARRIS M, JENKINS M V, BENNET A, WILLS M R: Prostaglandin production and bone resorption by dental cysts. *Nature* 245: 213–215 (1973)
- HARRIS R H, VARRA I: Ketoprofen. In: Rainsford K. D. (Ed.): *Anti-inflammatory and Anti-rheumatic Drugs*. Vol 2. CRC Press, Boca Raton, pp. 151–169 (1985)
- HEASMAN P A, SEYMOUR R A, BOSTON P F: The effect of a topical non-steroidal anti-inflammatory drug on the development of experimental gingivitis in man. *J Clin Periodontol* 16: 353–358 (1989a)
- HEASMAN P A, SEYMOUR R A: The effect of a systemically-administered non-steroidal anti-inflammatory drug (flurbiprofen) on experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol* 16: 551–556 (1989b)
- HEASMAN P A, SEYMOUR R A: An association between long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the severity of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 17: 654–658 (1990)
- HEASMAN P A, BENN D K, KELLY P J, SEYMOUR R A, AITKEN D: The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non surgical management of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 20: 457–464 (1993a)
- HEASMAN P A, COLLINS J G, OFFENBACHER S: Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 $\beta$ , leukotriene B<sub>4</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, thromboxane B<sub>2</sub>, and tumor necrosis factor  $\alpha$  in experimental gingivitis in humans. *J Periodont Res* 28: 241–247 (1993b)
- HEASMAN P A, OFFENBACHER S, COLLINS J G, EDWARDS G, SEYMOUR R A: Flurbiprofen in the prevention and treatment of experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 20: 732–738 (1993c)
- HEASMAN P A, SEYMOUR R A, KELLY P J: The effect of systemically-administered flurbiprofen as an adjunct to toothbrushing on the resolution of experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 21: 166–170 (1994)

- HIGGS G A, BUTTING S, MONCADA S, VANE J R: Polymorphonuclear leukocytes produce thromboxane A<sub>2</sub>-like activity during phagocytosis. *Prostaglandins* 12: 749–757 (1976)
- HOWELL T H, FIORELLINI J, WEBER H P, WILLIAMS R C: Effect of the NSAID piroxicam, topically administered, on the development of gingivitis in beagle dogs. *J Periodont Res* 26: 180–183 (1991a)
- HOWELL T H, JEFFCOAT M K, GOLDBABER P, REDDY M S, KAPLAN M L, JOHNSON H G, HALL C M, WILLIAMS R C: Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. *J Periodont Res* 26: 498–501 (1991b)
- HOWELL T H, WILLIAMS R C: Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 4: 177–196 (1993)
- JACOBSEN N, GOLDBABER P: Bone resorption induced by epithelial and connective tissue from human gingiva in vitro. *J Dent Res* 51: 1682 (1972)
- JEFFCOAT M K, WILLIAMS R C, KAPLAN M L, GOLDBABER P: Nuclear medicine: an indicator of «active» alveolar bone loss in beagle dogs treated with nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Periodontol* 56 (11 suppl.): 8–12 (1985)
- JEFFCOAT M K, WILLIAMS R C, WECHTER W J, JOHNSON H G, KAPLAN M L, GANDRUP J S, GOLDBABER P: Flurbiprofen treatment of periodontal disease in beagles. *J Periodont Res* 21: 624–633 (1986)
- JEFFCOAT M K, WILLIAMS R C, REDDY M S, ENGLISH R, GOLDBABER P: Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism. *J Periodont Res* 23: 381–385 (1988)
- JEFFCOAT M K, PAGE R, REDDY M, WANNAWISUTE A, WAITE A, PALCANIS P, COGEN R, WILLIAMS R C, BASCH C: Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodont Res* 26: 415–421 (1991)
- JEFFCOAT M K, REDDY M S, WANG I C, MEUNINGHOFF L A, FARMER J B, KOTH D L: The effect of systemic flurbiprofen on bone supporting dental implants. *J Am Dent Assoc* 126: 305–311 (1995a)
- JEFFCOAT M K, REDDY M S, HAIGH S, BUCHANAN W, DOYLE M J, MEREDITH M P, NELSON S L, GOODALE M B, WEHMEYER K R: A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J Periodontol* 66: 329–338 (1995b)
- JOHNSON N W, CURTIS M A: Preventive Therapy for Periodontal Diseases. *Adv Dent Res* 8 (2): 337–348 (1994)
- JOHNSON R H, ARMITAGE G C, FRANCISCO C, PAGE R C: Assessment of the efficacy of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, Naprosyn®, in the treatment of gingivitis. *J Periodont Res* 25: 230–235 (1990)
- KENT R S, DIEDRICH S L, WORTHON A R: Regulation of vascular prostaglandin synthesis by metabolites of arachidonic acid in perfused rabbit aorta. *J Clin Invest* 72: 455–465 (1983)
- KORNMAN K S, BLODGETT R F, BRUNSVOLD M, HOLT S C: Effects of topical applications of meclofenamic acid and ibuprofen on bone loss, subgingival microbiota and gingival PMN response in the primate *Macaca fascicularis*. *J Periodont Res* 25: 300–307 (1990)
- KORNMAN K S, PAGE R C, TONETTI M S: The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology* 2000 14: 33–53 (1997)
- KRYGIER G, GENCO R J, MASHIMO P A, HAUSMANN E: Experimental gingivitis in *Macaca speciosa* monkeys: clinical, bacteriologic, and histologic similarities to human gingivitis. *J Periodontol* 44: 454–463 (1973)
- KUEHL F A JR., EGAN R W: Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation. *Science* 210: 978–984 (1980)
- LASFARGUES J J, SAFFAR J L: Effect of indomethacin on bone destruction during experimental periodontal disease in the hamster. *J Periodont Res* 18: 110–117 (1983)
- LÖNING T, ALBERS H K, LISBOA B P, BURKHARDT A, CASELITZ J: Prostaglandin E and the local immune response in chronic periodontal disease. Immunohistochemical and radioimmunological observations. *J Periodont Res* 15: 525–535 (1980)
- MASFERRER J, ZWEIFEL B S, MANNING P T, HAUSER S D, LEAHY K M, SMITH W G, ISAKON P C, SEIBERT K: Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 *in vivo* is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 3228–3232 (1994)
- MENDIETA C F, REEVE C M, ROMERO J C: Biosynthesis of Prostaglandins in Gingiva of Patients with Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 56: 44–47 (1985)
- MITCHELL J A, AKARASEREENONT P, THIEMERMANN C, FLOWER R J, VANE J R: Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 11693–11697 (1994)
- MONCADA S, GRYGLEWSKI R, BUNTING S, VANE J R: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263: 663–665 (1976)
- MOMBELLI A, MÜHLE T, BRÄGGER U: Probing force dependence of attachment gain resulting from periodontal treatment with or without NSAID. *Acta Med Dent Helv* 1: 34–39 (1996)
- NAKASHIMA K, ROEHRICH N, CIMASONI G: Osteocalcin, prostaglandin E<sub>2</sub> and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol* 21: 327–333 (1994)
- NAKASHIMA K, GIANNOPOULOU C, ANDERSEN E, ROEHRICH N, BROCHUT P, DUBREZ B, CIMASONI G: A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 23: 832–838 (1996)
- NEEDLMAN P, MONCADA S, BUNTING J, VANE J R, HAMBERG M, SAMUELSSON B: Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A<sub>2</sub> from prostaglandin endoperoxides. *Nature* 261: 558 (1976)
- NEUMAN S D, RAISZ L G: Effects of the prostacyclin products, 6-keto prostaglandin E<sub>1</sub> and 6-keto prostaglandin F<sub>1α</sub> on bone resorption in vitro. *Prostaglandins Leukot Med* 15: 103–108 (1984)
- NG V W K, BISSADA N F: Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. *J Periodontol* 69: 772–776 (1998)
- NIMZ U: Untersuchungen zur lokalen Behandlung chronisch entzündlicher Parodontopathien mit einer 0,1%igen. Thesis, Hamburg (1982)
- NUKI K, SOSKOLNE W A, RAISZ L G, KORNMAN K S, ALANDER C: Bone resorbing activity of gingiva from beagle dogs following metronidazole and indomethacin therapy. *J Periodont Res* 16: 205–212 (1981)
- NYMAN S, SCHROEDER H E, LINDHE J: Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *J Periodontol* 50: 450–461 (1979)
- OFFENBACHER S, FARR D H, GOODSON J M: Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 8: 359–367 (1981)
- OFFENBACHER S, ODLE B M, GRAY R C, VAN DYKE T E: Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal status of adult and juvenile periodontitis patients. *J Periodont Res* 19: 1–13 (1984a)

- OFFENBACHER S, VAN DYKE T E, ODLE B M, WILSON-BURROWS C: Role of leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) in Localized Juvenile Periodontitis (LJP). *J Dent Res* 63: 205: abstract 313 (1984b)
- OFFENBACHER S, ODLE B M, VAN DYKE T E: The use of crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodont Res* 21: 101-112 (1986)
- OFFENBACHER S, BRASWELL L D, LOOS A S, JOHNSON H G, HALL C M, MC CLURE H, ORKIN J L, STROBERT E A, GREEN M D, ODLE B M: The effects of flurbiprofen on the progression of periodontitis in *Macaca mulatta*. *J Periodont Res* 22: 473-481 (1987)
- OFFENBACHER S, ODLE B M, BRASWELL L D, JOHNSON H G, HALL C M, MC CLURE H, ORKIN J L, STROBERT E A, GREEN M D: Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. *J Periodont Res* 24: 63-74 (1989a)
- OFFENBACHER S, ODLE B M, VAN DYKE T E, COLLINS J G: Role of leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) in periodontal disease progression. *J Dent Res* 68: 240: abstract 473 (1989b)
- OFFENBACHER S, WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, HOWELL H, MAYAMBALA C S, HALL C M, JOHNSON H G: NSAIDs effects on periodontitis suggests central role of PGE<sub>2</sub> and thromboxane A<sub>2</sub>. *J Dent Res* 68: 240: abstract 474 (1989c)
- OFFENBACHER S, ODLE B M, GREEN M D, MAYAMBALA C S, SMITH M A, FRITZ M E, VAN DYKE T E, YEH K C, SENA F J: Inhibition of human periodontal prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis with selected agents. *Agents Actions* 29: 232-238 (1990)
- OFFENBACHER S, WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, HOWELL T H, ODLE B M, SMITH M A, HALL C M, JOHNSON H G: Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *J Periodont Res* 27: 207-213 (1992)
- OFFENBACHER S, HEASMAN P A, COLLINS J G: Modulation of host PGE<sub>2</sub> secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 64: 432-444 (1993)
- OFFENBACHER S: Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1: 821-878 (1996)
- OHM K, ALBERS H K, LISBOA B P: Measurement of eight prostaglandins in human gingival and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay. *J Periodont Res* 19: 501-511 (1984)
- PAGE R C, SCHROEDER H E: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 33: 235-249 (1976)
- PAGE R C: The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res* 26: 230-242 (1991)
- PALMER R M J, STEPNEY R J, HIGGS G A, EAKINS K E: Chemokinetic activity of arachidonic acid lipoxygenase products on leucocytes of different species. *Prostaglandins* 20: 411-417 (1980)
- PAOLANTONIO M, TETE S, PIATELLI A, SCARAMELLA F: La concentrazione del trombossano B<sub>2</sub> nei tessuti gengivali in relazione ai principali parametri clinici di salute parodontale. *Minerva Stomatol Mediterr* 38: 1155-1160 (1989)
- PAOLANTONIO M, PEDRAZZOLI V, DI MURRO C, DI PLACIDO G, PICCIANI C, CATAMO G, DE LUCA M, PICCOLOMINI R: Clinical significance of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in young individuals during orthodontic treatment. A 3-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 24: 610-617 (1997)
- PAQUETTE D W, FIORELLINI J P, MARTUSCELLI G, ORINGER R J, HOWELL T H, MC CULLOUGH J R, REASNER D S, WILLIAMS R C: Enantiospecific inhibition of ligature-induced periodontitis in beagles with topical (S)-ketoprofen. *J Clin Periodontol* 24: 521-528 (1997)
- RAISZ L G, VANDERHOEK J Y, SIMMONS H A, KREAM B E, NICOLAOU K C: Prostaglandin synthesis by fetal rat bone in vitro: evidence for a role of prostacyclin. *Prostaglandins* 17: 905-914 (1979)
- REIFF R L, WHITE C L, EL ATTAR T, DEINES D N: Clinical evaluation of gingival inflammation following use of buffered aspirin and buffer only rinses. Preliminary results. *Quint Int* 19: 33-37 (1988a)
- REIFF R L, WHITE C L, OVERMAN P, EL ATTAR T, PLATT R D: Aspirin, buffered aspirin, and effervescent buffer rinses in reducing gingival inflammation in patients with gingivitis and early periodontitis. *Quint Int* 19: 287-290 (1988b)
- REDDY M S, PALCANIS K G, BARNETT M L, HAIGH S, CHARLES C H, JEFFCOAT M K: Efficacy of meclofenamate sodium (Meclomen®) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 20: 635-640 (1993)
- RIFKIN B R, TAI H H: Elevated thromboxane B<sub>2</sub> levels in periodontal disease. *J Periodont Res* 16: 194-198 (1981)
- ROCHA E SILVA M, BERALDO W, ROSENFELD G: Bradykinin, a hypotensive smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Amer J Physiol* 156: 261-273 (1949)
- ROCHA E SILVA M: A brief history of inflammation. In: Vane J. R. & Ferrera S H (Eds.) *Inflammation (Handbook of experimental pharmacology vol. 50/I)*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, pp. 6-26 (1978)
- RUTTIMANN U E, DE VALK S A, ENGELKE W H, WRIGHT W E, CAIN J L: Effect of flurbiprofen on alveolar bone loss assessed by subtraction radiography. *J Dent Res* 70: 468: abstract 1616 (1991)
- SALVI G E: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts in the management of periodontal diseases and peri-implantitis. *Curr Opin Periodontol* 4: 51-58 (1997)
- SAMUEL S: Versuche über die Blutzirkulation in der akuten Entzündung. *Virchows Arch Path* 40: 213-224 (1867)
- SCOTT S, ODLE B, OFFENBACHER S: Inflamed Periodontal Tissues Contain High Levels of Leukotriene B<sub>4</sub>. *J Dent Res* 64: 376: abstract 1812 (1985)
- SEIBERT K, ZHANG Y, LEAHY K, HAUSER S, MASFERRER J, PERKINS W, LEE L, ISAKON P: Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 12013-12017 (1994)
- SICARD-BONS C, BONIS P, REQUIRAND P, ESCOLA R: Localisation de facteurs de l'inflammation par immunofluorescence au sein de la muqueuse gingivale. *J Parodontol* 13: 417-422 (1994)
- SIDHAGEN B, HAMBERG M, FREDHOLM B B: Formation of 12L-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) by gingival tissue. *J Dent Res* 61: 761-763 (1982)
- SOCRANSKY S S, HAFFAJEE A D: Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal disease: a critical assessment. *J Periodont Res* 26: 195-212 (1991)
- SMITH M A, BRASWELL L D, COLLINS J G, BOYD D L, JEFFCOAT M K, REDDY M, LI K L, WILENSKY S, VOGEL R, ALFANO M, OFFENBACHER S: Changes in inflammatory mediators in experimental periodontitis in the rhesus monkey. *Infection Immun* 61: 1453-1459 (1993)
- SVENSSON J, HAMBERG M, SAMUELSSON B: Prostaglandin endoperoxides IX. Characterization of rabbit aorta contracting substance (RCS) from guinea pig lung and human platelets. *Acta physiol scand* 94: 222-228 (1975)
- TAIYEB A T B, WAITE I M: The effect of systemic ibuprofen on gingival inflammation in humans. *J Clin Periodontol* 20: 723-728 (1993)
- TONETTI M S: Molecular factors associated with compartmentalization of gingival immune responses and transepithelial neutrophil migration. *J Periodont Res* 32: 104-109 (1997)

- TURNER S R, TAINER J A, LYNN W S: Biogenesis of chemotactic molecules by the arachidonate lipoxygenase system of platelets. *Nature* 257: 680–681 (1975)
- VANE J R: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 231: 232–235 (1971)
- VANE J R, BOTTING R: Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J* 1: 89–96 (1987)
- VOGEL R I, COOPER S A, SCHNEIDER L G, GOTEINER D: The effects of topical steroidal and systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 55: 247–251 (1984)
- VOGEL R I, SCHNEIDER L, GOTEINER D: The effects of a topically active non-steroidal anti-inflammatory drug on ligature-induced periodontal disease in the squirrel monkey. *J Clin Periodontol* 13: 139–144 (1986)
- VON EULER U S: Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 175: 78–84 (1934)
- VON EULER U S: Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. *Klin Wochenschrift* 14: 1182–1183 (1935)
- WAITE I M, SAXTON C A, YOUNG A, WAGG B J, CORBETT M: The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Periodont Res* 16: 100–108 (1981)
- WEAKS-DYBVIK M, SANAVI F, ZANDER H, RIFKIN B R: The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J Periodont Res* 17: 90–100 (1982)
- WEBER H P, FIORELLINI J P, PAQUETTE D W, HOWELL T H, WILLIAMS R C: Inhibition of peri-implant bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen in beagle dogs. A preliminary study. *Clin Oral Impl Res* 5: 148–153 (1994)
- WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, KAPLAN M L, GOLDBABER P, JOHNSON H G, WECHTER W J: Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *Science* 227: 640–642 (1985)
- WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, HOWELL T H, HALL C M, JOHNSON H G, WECHTER W J, GOLDBABER P: Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: comparison of effect on bone loss. *J Periodont Res* 22: 403–407 (1987)
- WILLIAMS R C, OFFENBACHER S, JEFFCOAT M K, HOWELL T H, JOHNSON H G, HALL C M, WECHTER W J, GOLDBABER P: Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. *J Periodont Res* 23: 134–138 (1988a)
- WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, HOWELL T H, REDDY M S, JOHNSON H G, HALL C M, GOLDBABER P: Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. *J Periodont Res* 23: 166–169 (1988b)
- WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, HOWELL T H, REDDY M S, JOHNSON H G, HALL C M, GOLDBABER P: Ibuprofen: an inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *J Periodont Res* 23: 225–229 (1988c)
- WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, HOWELL T H, ROLLA A, STUBBS D, TEOH K W, REDDY M S, GOLDBABER P: Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol* 60: 485–490 (1989)
- WILLIAMS R C: Future directions in antiinflammatory therapy. In Genco R. J., Goldman H., Cohen D. W. (Eds.) *Contemporary Periodontics*. The CV Mosby Company, St Louis, pp. 683–689 (1990)
- WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, HOWELL T H, PAQUETTE D, ROLLA A, REDDY M S, GOLDBABER P: Three year trial of flurbiprofen treatment in humans: post-treatment period. *J Dent Res* 70: 468: abstract 1617 (1991)
- WILSON M, KRISANAVANE R, HENDERSON B: Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodont Res* 31: 393–407 (1996)
- WONG P Y K, ROSS J R, STICHT F D: Metabolism of arachidonic acid in inflamed human gingivae I: Formation of 6-keto prostaglandin  $F_{1\alpha}$ . *J Dent Res* 59: 670–674 (1980)
- YEWYEW G L, TIPTON A J, DUNN R L, MENARDI E M, MCEVO R M, JENSEN J A, SOUTHARD G L, POLSON A M: Evaluation of a biodegradable subgingival delivery system for flurbiprofen. *J Dent Res* 70: 324: abstract 468 (1991)