

Éditorial

Mes chers consœurs,
Mes chers confrères,

A l'aube de l'année 2000, les laboratoires Pierre Fabre Oral Care, en faisant l'acquisition du Laboratoire Veyron & Froment, intégraient dans leur gamme pour la Santé Bucco-Dentaire, le dentifrice médical Arthrodont® dont le principe actif est l'énoxolone.

Si ce principe actif d'origine naturelle est utilisé depuis la fin des années 1960 dans ce dentifrice, la médecine asiatique l'utilise depuis bien plus longtemps sous sa forme originelle (la racine de réglisse) dans un certain nombre d'indications en dehors de la sphère buccale.

Nous avons voulu consacrer un EluMed à cet actif pour vous le présenter plus en détail. Et c'est au Pr Vianney Descroix, Chirurgien-Dentiste et Pharmacien qui connaît très bien l'énoxolone que nous avons demandé de vous décrire cet agent pharmacologique et de résumer l'état actuel de la bibliographie sur ses propriétés anti-inflammatoires. Ce septième numéro d'EluMed abordera ensuite les applications bucco-dentaires des propriétés pharmacologiques de l'énoxolone.

S'il aborde des notions très fondamentales qui pourront nourrir votre curiosité scientifique, ce numéro vous apportera aussi, je l'espère, des connaissances applicables dans le cadre de votre exercice clinique.

Restant à votre écoute, je vous souhaite une bonne lecture !

Bien confraternellement,

Dr Pierre-Marie VOISIN
Département Médical
Pierre Fabre Oral Care

L'ÉNOXOLONE, molécule ancestrale aux multiples propriétés.

Les plantes jouent un rôle très important dans la découverte et le développement de nombreux principes actifs. De nombreux médicaments utiles ont été développés à partir de sources végétales.

Ainsi, les plantes médicinales sont encore aujourd'hui des éléments essentiels à la pharmacologie et à la thérapeutique. De la même façon, nous continuons à apprendre en permanence de la médecine chinoise traditionnelle dont nous savons qu'elle manie mieux que quiconque les plantes et leurs extraits. Parmi l'ensemble des extraits naturels utilisés en médecine chinoise, ceux dérivés de la réglisse sont les plus anciens et les plus importants.

La réglisse peut tout à la fois désigner la plante *Glycyrrhiza* (famille des Fabacées, de la sous-famille des Faboideae) et également ses racines aromatiques. Le nom *Glycyrrhiza* signifie racine douce/sucré. Elle est originaire du sud de l'Europe et de l'Asie. Elle porte le nom de Gan Cao en médecine chinoise, Mulethi en médecine ayurvédique, Kanzou au Japon. Le genre *Glycyrrhiza* est composé de 30 espèces qui incluent *G. glabra*, *G. uralensis*, *G. inflata*, *G. aspera*, *G. korshinskyi* et *G. eurycarpa*.

En raison de sa saveur agréable, la réglisse est utilisée dans de nombreux aliments essentiellement des condiments et des confiseries. La manufacture du tabac utilise également de grandes quantités de réglisse dans leurs produits.

Nous allons décrire ici différentes études fondamentales qui assoient les propriétés anti-inflammatoires de l'énoxolone.

Enoxolone



Tubes de
80g et 40g

Sommaire

- p2 **Définition.**
- p3 **Action anti-inflammatoire de l'énoxolone.**
- p5 **Applications dans le domaine bucco-dentaire & Bibliographie**
- p6 **Applications dans le domaine bucco-dentaire & Conclusion**
- p8 **Opinion**
DR. VIANNEY DESCROIX

DÉFINITION:

Les racines et les rhizomes des espèces de réglisse sont utilisés dans le monde entier à la fois comme phytothérapie ou comme édulcorant naturel. En effet, la réglisse est une plante qui comprend de très nombreux composés de nature différente. Parmi eux nous retrouvons des **saponines**, des **flavonoïdes** (responsables de la couleur jaune de la réglisse), des **isoflavones**, des **coumarines** et des **stilbénoides**. On retrouve ainsi par exemple plus de 20 triterpénoïdes et 300 flavonoïdes qui sont dotés de différentes propriétés pharmacologiques et thérapeutiques dans de très larges indications. Parmi l'ensemble de ces constituants, l'**enoxolone (dénomination commune internationale) encore appelé acide 18 β glycyrrhétinique (ou acide glycyrrhétinique, GA)** est un aglycone constitutif de la **glycyrrhizine (ou acide glycyrrhizique, GL)**, triterpène glycosidé (saponoside) de la réglisse.

Le 18 β AG est considéré comme un des principaux métabolites actifs de la glycyrrhizine.

Selon différents auteurs les mécanismes d'action et les effets pharmacologiques de ces deux substances seraient très proches. En effet, lorsque l'acide glycyrrhizique est administré par voie orale il est biotransformé en 18 β AG par la glucuronidase des bactéries intestinales.

En tout état de cause, **la 18 β AG et la glycyrrhizine ont démontré un certain nombre d'activités pharmacologiques communes, dont un effet anti-inflammatoire qui fait l'objet des lignes qui suivent.**



Racines de réglisse

Fig. 1 - Molécule d'Enoxolone $C_{30}H_{46}O_4$

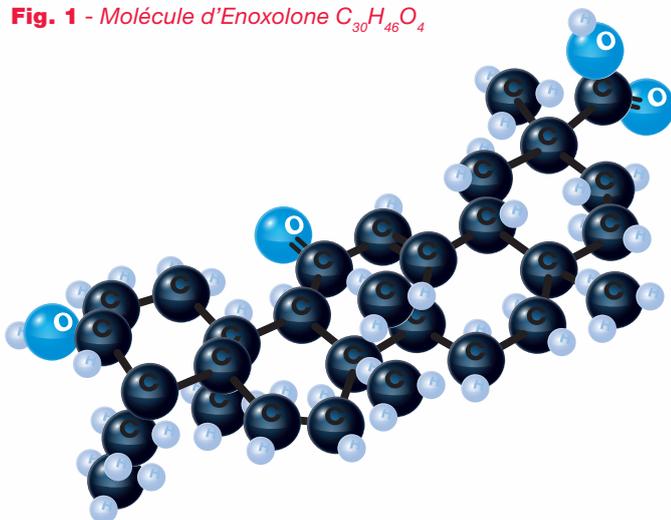
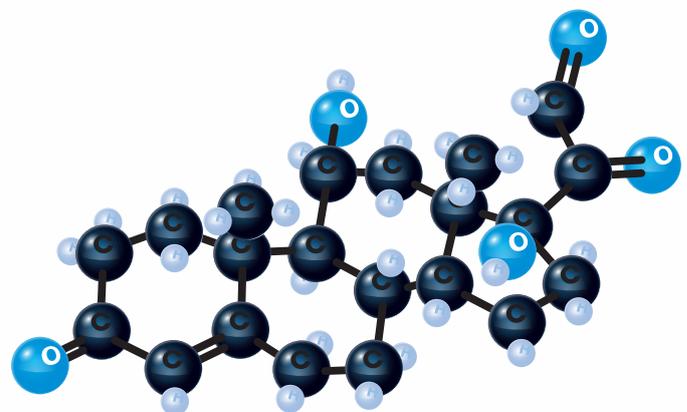


Fig. 1 - Molécule de Cortisone $C_{21}H_{28}O_5$



Action anti-inflammatoire de l'énoxolone

Études expérimentales

■ L'action anti-inflammatoire de l'énoxolone est sans aucun doute au cœur de nombre de ses propriétés.

C'est la raison pour laquelle nous allons la détailler tout particulièrement. Les mécanismes moléculaires et cellulaires qui permettent d'expliquer les effets anti-inflammatoires de la glycyrrhizine et de ses dérivés ne sont pas bien connus. Leur structure proche de l'hormone stéroïdienne (*figure 1*) a d'abord suggéré que ces molécules agissaient par l'intermédiaire du récepteur des glucocorticoïdes.

■ Or différentes études de liaison ont pu mettre en évidence une absence ou une grande faiblesse de la liaison de GL et de GA sur les récepteurs au glucocorticoïdes^{1,2}. Il a été démontré que GA est un inhibiteur de la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β HSD)³. Cette enzyme permettant l'interconversion du cortisol en cortisone (*figure 2*), son inhibition provoque une accumulation du cortisol⁴.

■ Depuis d'autres cibles ont pu être identifiées, ces travaux concernent essentiellement la GL. Les données les mieux établies reposent sur des travaux *in vitro* après production d'une réaction inflammatoire induite, soit par le TNF α et/ou l'IL-1^{5,7}, soit par le glutamate⁸. Ces travaux mettent en évidence une inhibition du facteur de transcription NF κ B^{5,8} par la glycyrrhizine. La nature de cette inhibition reposerait sur une diminution de l'activation de NF- κ B. Le phénomène de translocation nucléaire ne serait pas perturbé. Par ailleurs, l'utilisation d'un inhibiteur des récepteurs aux glucocorticoïdes (RU486) a permis de mettre en évidence que l'action de la glycyrrhizine était indépendante de cette voie de signalisation. GL réduit

rapidement l'activité de l'enzyme histone acétyl transférase associée à la sous unité p65 de NF- κ B, par le recrutement de l'enzyme histone deacetylase-2 dans le noyau, conduisant à l'inhibition de la transcription dépendante de NF- κ B^{9,10}.

■ Concernant l'effet propre de l'énoxolone, les données sur son mécanisme d'action sont encore très parcellaires et contradictoires.

La première ambiguïté consiste à savoir si les mécanismes d'action de la glycyrrhizine et de son principal métabolite actif sont semblables ou non. Il semblerait pour certains auteurs que ces mécanismes soient différents ou du moins que les effets de la GL soient indépendants d'une biotransformation en GA⁵. Une seconde contradiction repose sur l'obtention de résultats totalement opposés en fonction des systèmes étudiés. Ainsi, Takei et al, en 2008 ont étudié l'effet de l'énoxolone à 10 μ M sur la production d'IL-8 après stimulation par TNF α dans un modèle cellulaire de carcinome pulmonaire. Ils n'ont pas pu mettre en évidence d'inhibition de l'expression d'interleukine 8 après traitement par de l'énoxolone, inhibition qu'ils retrouvaient après traitement avec la GL⁵.

■ À l'inverse Kang et al., dans un modèle de cellules épithéliales intestinales humaines stimulées par du TNF α , montrent une réduction de la production d'interleukine 8 et de sa synthèse par l'énoxolone, inhibition qui serait dose dépendante¹¹. Ces auteurs mettent de plus en évidence, la capacité de l'énoxolone à inhiber la phosphorylation de p38 (MAPK14) TNF dépendante, la dégradation de I κ B α et l'activation de NF κ B. Par ce mécanisme d'action, l'énoxolone posséderait la

capacité de diminuer de nombreuses voies de signalisation pro-inflammatoires.

Cependant, une autre étude sur des macrophages péritonéaux de souris stimulés par des endotoxines met en évidence une augmentation de la sécrétion de monoxyde d'azote (pro-inflammatoire) et de la synthèse de la monoxyde d'azote synthétase inducible (iNOS) par la GA¹². Cet effet cellulaire serait dû à une potentialisation de la fixation de NF- κ B sur son gène cible. D'après cette étude l'énoxolone stimulerait la production de monoxyde d'azote en augmentant la transactivation de NF- κ B.

■ Finalement, il ressort de l'ensemble de ces travaux autant de contradictions que de certitudes.

En effet, en fonction d'une part de la stimulation (TNF α , ou endotoxine bactérienne) et d'autre part du modèle cellulaire, **les résultats obtenus sont particulièrement divergents allant d'une action anti à pro-inflammatoire.**

À retenir...

- Dans le cas de l'inflammation gingivale que nous allons détailler plus bas, **les études démontrent un effet anti-inflammatoire de l'énoxolone.**

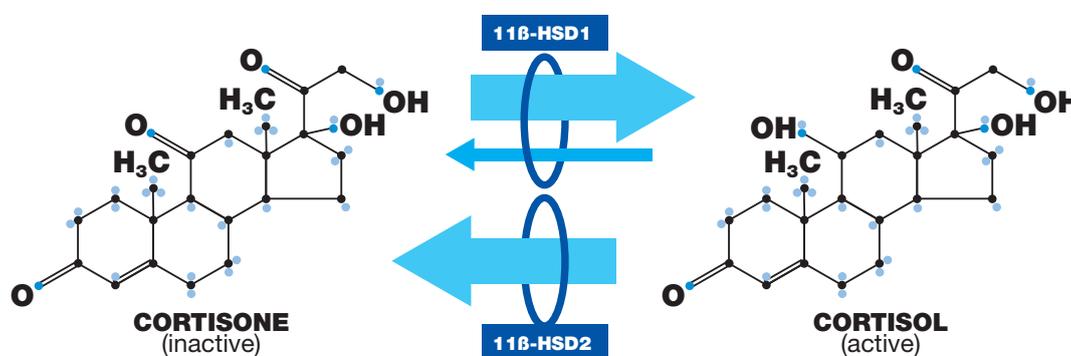


Fig. 2 - Conversion du cortisol en cortisone par la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase

Applications dans le domaine bucco-dentaire

l'inflammation gingivale

■ **Son intérêt dans le traitement de la gingivite a été initié dans les années 70. Un certain nombre d'auteurs ont depuis rapporté l'action anti-inflammatoire de l'enoxolone dans le cadre de l'inflammation gingivale, nous allons en détailler certaines ici.**

■ En 1989, le Dr P. Mattout a réalisé une étude clinique¹³, en double aveugle, sur l'effet de l'enoxolone à 1%. **Ce principe actif contenu dans la pâte gingivo-dentaire est appliqué sur des gencives inflammatoires de patients atteints de parodontite**, en présence d'un indice de plaque élevé. Ce travail a permis de montrer que **l'enoxolone sous forme de pâte dentaire (Arthrodont®) ne provoque pas d'effet secondaire particulier chez les sujets et présente une action anti-inflammatoire significative** (réduction statistiquement significative (test de Student)). Une étude clinique randomisée en double aveugle¹⁴ a permis de confirmer l'absence d'effet secondaire et l'action anti-inflammatoire, notamment à travers le suivi histologique de l'infiltrat inflammatoire dans le choriion, **et également l'action cicatrisante grâce à la synthèse de néocollagène**. Des biopsies gingivales ont permis d'éva-

luer la topographie des infiltrats dans le choriion, l'exocytose intra-épithéliale ainsi que la prolifération des fibroblastes et leur capacité à synthétiser du collagène. L'expérimentation à partir d'un modèle de muqueuse maintenue en survie, *ex vivo*, a permis de mettre en évidence une augmentation significative de l'incorporation de proline tritiée par les fibroblastes gingivaux caractéristiques de la néo-synthèse collagénique. La même équipe¹⁵ a permis de préciser le mécanisme d'action anti-inflammatoire de l'enoxolone en utilisant des fragments de gencive maintenue en survie, *ex vivo*, dans lesquels une inflammation expérimentale a été induite. L'évaluation histologique a permis l'étude des modifications vasculaires (nombre de capillaires dilatés et surface moyenne de la lumière des vaisseaux) de l'œdème et du dosage de l'IL8 et l'IL1 α . La mesure de ces paramètres a mis en évidence des différences statistiquement significatives entre le groupe enoxolone et le groupe placebo. L'enoxolone (dentifrice ou solution) dans ces conditions expérimentales, a montré une réduction significative de ces différents paramètres. Une autre étude¹⁶ utilisant toujours le même modèle expérimental a permis de comparer l'efficacité d'un dentifrice à base

d'enoxolone 1% à un autre dentifrice à base d'extraits de plantes et de bicarbonate de sodium. Les deux formulations étaient efficaces sur les modifications vasculaires, l'œdème gingival et sur la production collagénique des fibroblastes. Toutefois, deux différences significatives ont été mises en évidence. **Le dentifrice à base d'enoxolone inhibe la production d'une protéine pro-inflammatoire (IL8). La tolérance de la muqueuse buccale suite à l'application 2 fois /J d'un dentifrice à base d'enoxolone (viabilité cellulaire > 80%) est supérieur à celle d'un dentifrice à base de bicarbonate de sodium et d'extraits naturels de plante**. Enfin, une étude récente¹⁷ a confirmé ces résultats, notamment la diminution significative des signes inflammatoires cellulaires (réduction de l'œdème et de la dilatation des capillaires) et moléculaires (diminution de la libération d'interleukine 8) et ceci quelle que soit la concentration en enoxolone (0.7% ou 1%). Le tableau ci-après résume les principales caractéristiques des études citées dans ces lignes.

BIBLIOGRAPHIE

1 Affinity of liquorice derivatives for mineralocorticoid and glucocorticoid receptors - Armanini D et al - Clinical Endocrinology 1983 - 19

2 Mineralocorticoid effector mechanism of liquorice derivatives in human mononuclear leukocytes - Armanini D et al - Journal of Endocrinological Investigation 1989 - 12

3 Licorice inhibits corticosteroid 11 β -dehydrogenase of rat kidney and liver: *in vivo* and *in vitro* studies - Monder C et al - Endocrinology - 1989 - 125(2)

4 Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs - Rhen T et al - New England Journal of Medicine - 2005 - 353(16)

5 Glycyrrhizin inhibits Interleukin-8 production and Nuclear Factor- κ B activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors - Takei H et al - Journal of Pharmacological Sciences - 2008 - 106

6 Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line - Matsui S et al - International Immunopharmacology - 2004 - 4

7 Glycyrrhizin derivative inhibits eotaxin 1 production via STAT6 in human lung fibroblasts - Matsui S et al - International Immunopharmacology - 2006 - 6

8 Inhibition of nuclear factor κ B is associated with neuroprotective effects of glycyrrhizic acid on glutamate-induced excitotoxicity in primary neurons - Cherng JM et al - European Journal of Pharmacology - 2006 - 547

9 Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits Interleukin-1 β -induced Histone H4 acetylation on Lysines 8 and 12 - Ito K et al - Molecular and cellular biology - 2000 - 20(18)

10 Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression - Ito K et al - The Journal of Experimental Medicine - 2006 - 203(1)

11 Inhibition of Interleukin-8 production in the human colonic epithelial cell line HT-29 by 18 β -glycyrrhetic acid - Kang OH et al - International Journal of Molecular Medicine - 2005 - 15

12 Induction of inducible nitric oxide synthase expression by 18 β -glycyrrhetic acid in macrophages - Jeong HG - FEBS Letters - 2002 - 513

13 Intérêt de l'acide glycyrrhétinique sur

l'inflammation gingivale en présence d'un indice de plaque bactérienne élevé - Mattout P - Le Chirugien-Dentiste de France - 1989 - 493

14 Étude préliminaire de l'activité anti-inflammatoire et cicatrisante de l'enoxolone dans les gingivites non spécifiques - Boisnic S et al - Journal de Parodontologie et d'Implantologie Orale - 1998 - 1(1)

15 Effet anti-inflammatoire de l'enoxolone dans un modèle *ex-vivo* de muqueuse gingivale humaine - Boisnic S et al - Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale - 2010 - 111

16 Comparaison de l'effet anti-inflammatoire et réparateur de deux dentifrices sur un modèle expérimental de muqueuse gingivale humaine - Boisnic S et al - Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale - 2010 - 111

17 Evaluation *in vitro* des propriétés pharmacologiques d'une pâte dentifrice contenant une association de Fluorinol® et d'enoxolone - Descroix V - Revue d'Odonto-Stomatologie - 2012 - 41

18 18 β -Glycyrrhetic acid inhibits periodontitis via glucocorticoid-independent nuclear factor- κ B inactivation in interleukin-10-deficient mice - Sasaki H et al - Journal of Periodontal Research - 2010 - 45

Références biblio Type d'étude	Matériel et méthodes	Résultats	Conclusion
<p>Intérêt de l'acide glycyrrhétinique (AG) sur l'inflammation gingivale en présence d'un indice de plaque bactérien élevé.</p> <p>P.Mattout Le chirurgien dentiste de France-n°493,16 Nov.1989.</p> <p>Etude clinique en double aveugle sur 50 patients de 16 à 65 ans, sur 15 Jours.</p>	<p>Caractéristiques patients : Ces patients présentent une gingivite et une parodontite (indice de plaque entre 2 et 5).</p> <p>Deux groupes patients : Groupe1 : test Groupe2 : placebo Dans les deux groupes : massage 3fois/jour pendant 1mn sans modification des habitudes de brossage.</p> <p>Critères d'évaluation : IG : indice gingival IP : indice de plaque</p>	<p>De J=0 à J=15 :</p> <p>Groupe1 test IP non significatif IG diminution significative (P=0,001)</p> <p>Groupe2 placebo IP non significatif IG non significatif</p>	<p>Action anti-plaque : Aucune action significative sur l'IP (groupes placebo et test)</p> <p>Action anti-inflammatoire : Diminution significative pour le groupe test (indice de plaque élevé) Diminution très minime sur le groupe contrôle (attribuée à la motivation associée au contexte de l'étude.)</p> <p>Toxicité : Bonne tolérance</p>
<p>Etude préliminaire de l'activité anti-inflammatoire et cicatrisante de l'Enoxolone dans les gingivites non spécifiques.</p> <p>S.Boisnic, L.Ben Slama,T.Mousques, M.C.Branchet-Gusmila, Journal de parodontologie et d'implantologie Orale,Vol.17-n°1/98-pp. 59 à 66</p> <p>Etude clinique et biochimique randomisée en double aveugle sur 20 patients pendant 3 mois</p>	<p>Caractéristiques patients : Gingivite modérée. Absence d'autres traitements durant l'étude et de prise d'antibiotiques dans les 6 mois précédents.</p> <p>Groupes patients : Groupe1 : Test (Enoxolone 1%) Groupe2 : Placebo Dans les deux groupes : massage 2 fois/jour pendant 3 mois.</p> <p>Critères d'évaluation : Indices cliniques : IG : Indice Gingival Saignement Papillaire Douleur spontanée, Analyse histologique de l'infiltrat inflammatoire Analyse biochimique de la cicatrisation.</p>	<p>Groupe1 : TEST Indices cliniques : IG diminution significative (P < 0,05) SPapillaire =0 chez 60% de l'échantillon à l'inclusion. Pas de modification chez les 40% restants à 3 mois Douleur : pas de modification à 3 mois.</p> <p>Analyse histologique : diminution de l'infiltrat inflammatoire significative (P< 0,05).</p> <p>Analyse biochimique : 7 biopsies sur 9 ont obtenues une prolifération fibroblastique. Synthèse de collagène (à partir de fragments de gencive humaine normale maintenue en survie 30J) : Augmentation significative (143%) de l'incorporation de Proline tritiée par ces cellules en présence d'Enoxolone (P <0,05)</p> <p>Groupe 2 : PLACEBO Indices cliniques : IG aucune modification significative SP et Douleur=0</p> <p>Analyse histologique : Aucune différence significative, une légère aggravation de l'infiltrat est même notée</p> <p>Analyse biochimique : 1 biopsie sur 7 a obtenu une prolifération fibroblastique. Synthèse de collagène (à partir de fragments de gencive humaine normale maintenue en survie 30J) : Pas d'augmentation significative de l'incorporation de Proline tritiée.</p> <p>Analyse Intergroupe Indices cliniques : IG : différence significative en faveur du groupe test1 (P=0,05) Analyse histologique : Pas de différence significative entre les deux groupes.</p>	<p>Activité anti-inflammatoire Diminution du processus inflammatoire après 3 mois de traitement à l'Enoxolone du point de vue clinique et histologique. Diminution de l'IG est en corrélation avec la diminution de l'infiltrat inflammatoire.</p> <p>Activité cicatrisante : Prolifération des fibroblastes. Augmentation significative de la synthèse de collagène</p>
<p>Effet anti-inflammatoire de l'Enoxolone dans un modèle ex-vivo de muqueuse gingivale humaine</p> <p>S.Boisnic, L.Ben Slama, M.C.Branchet-Gumila,M.Watts,G.d'Arros, Rev.Stomatol.ChirMaxillofac 2010 ; 111 :69-73</p> <p>Etude ex vivo sur explants gingivaux</p>	<p>Modèle de gencive humaine maintenue en survie 8J à 37° et en atmosphère air/CO2 (95%/5%).</p> <p>Inflammation expérimentale : Neuro-médiateur substance P : SP (induit vasodilatation et oedème) Lipopolysaccharide : LPS (induit la sécrétion d'IL8 qui provoque une réponse inflammatoire due à une agression bactérienne)</p> <p>Groupe 1 : gencive témoin Groupe 2 : gencive+SP+LPS Groupe 3 : gencive+SP+LPS+Enoxolone (dentifrice et bain de bouche) Groupe 4 : gencive+SP+LPS+placebo</p> <p>Critères d'évaluation : Evaluation du pourcentage de vaisseaux dilatés. Evaluation de la surface moyenne des vaisseaux Evaluation de l'oedème Dosage des cytokines pro-inflammatoires (IL8 et IL1alpha)</p>	<p>Analyse histologique : Réactions vasculaires :</p> <p>Groupe2 /Groupe1 : Augmentation significativement supérieure du % de capillaires dilatés par rapport au 1 (P=0,0002) Augmentation significative du score de l'oedème (P=0,0008)</p> <p>Groupe3/Groupe2 : Diminution significative du % des vaisseaux dilatés (P=0,00036)</p> <p>Groupe4/Groupe3 : Différence significative entre le dentifrice et son placebo (P=0,04) pour le pourcentage de capillaires dilatés, et (P=0,02) pour la surface moyenne des vaisseaux. Evaluation semi-quantitative de l'oedème : Différence statistiquement significative (P<0,05) Entre gencive témoin, G+SP+LPS, G+SP+ placebo et G+SP+LPS+Enoxolone</p> <p>Analyse biochimique : Dosage des cytokines pro-inflammatoires :</p> <p>Groupe2/Groupe1 : Induction d'une excretion d'IL8 (P=0,0008) Groupe3/Groupe2 : Diminution significative taux d'IL8 (P=0,0002) avec le dentifrice à l'Enoxolone Groupe 4 induit également une diminution significative (P=0,014) de l'IL8 Diminution du taux d'IL1alpha (P< 0,05) avec la solution/Groupe 2 Groupe4/Groupe3 : Taux d'IL1alpha significativement supérieur / au groupe3 (P <. 0,05)</p>	<p>Activité anti-inflammatoire de l'Enoxolone (dentifrice et solution). Sur les paramètres vasculaires (vasodilatation, oedème). Sur l'excrétion de cytokines proinflammatoires : IL8 et IL1α pour la solution. Activité reconnue avec différents véhicules. L'Enoxolone a une action sur le contrôle de l'inflammation.</p>

Applications dans le domaine bucco-dentaire l'inflammation gingivale & Conclusion

Références biblio Type d'étude	Matériel et méthodes	Résultats	Conclusion
<p>Comparaison de l'effet anti-inflammatoire et réparateur de deux dentifrices sur le modèle expérimental de muqueuse gingivale humaine.</p> <p>S. Bošnjak, L. Ben Slama, M.C. Branchet-Gumila Rev Stomatol Chir Maxillofac 2010 ; 111 :291-295</p> <p>Etude ex vivo sur explants gingivaux</p>	<p>Expérimentation Fragments de gencive maintenus en survie ex-vivo. 8 jours à 37°, atmosphère air/CO2 (95% / 5%). Soumis à une inflammation expérimentale (médiateurs pro-inflammatoires SP et LPS)</p> <p>Comparaison de 2 dentifrices : A : contenant de l'Enoxolone P : contenant des extraits de plantes et du bicarbonate de sodium.</p> <p>Analyses histologiques (modulation vasculaire, oedème)</p> <p>Analyses biochimiques (dosage d'IL8)</p> <p>Evaluation de la viabilité cellulaire</p>	<p>Analyse histologique Comptage du nombre de vaisseaux dilatés sur coupe histologique : Dentifrice A : diminution significative du pourcentage de vaisseaux dilatés (p=0.005) Dentifrice P : diminution significative du pourcentage de vaisseaux dilatés (p=0.0001) Surface moyenne de la lumière des vaisseaux (analyse morphométrique): Dentifrice A : diminution significative du pourcentage de vaisseaux dilatés (p=0.0005) Dentifrice P : diminution significative du pourcentage de vaisseaux dilatés (p=0.0003)</p> <p>Analyse biochimique Dosage d'IL8 (µg/mL) Dosage du collagène nouvellement synthétisé (exprimé en µg de collagène par mg de gencive) Différence statistiquement significative (p<0,05) entre gencive irritée (par substance P+ lipopolysaccharide), gencive témoin et gencive irritée + Enoxolone Dosage d'IL1alpha (pg/ml) Différence statistiquement significative (p<0,05) entre gencive témoin, gencive irritée (substance P), gencive irritée+placebo et gencive irritée+Enoxolone Viabilité cellulaire par rapport au témoin : A>P</p>	<p>Les dentifrices A et P sont efficaces dans ce modèle expérimental sur les modifications vasculaires et l'oedème. Le dentifrice A seul, module la synthèse de l'IL8. A et P favorisent la synthèse de collagène. La viabilité cellulaire est beaucoup plus élevée pour le A. Le dentifrice P agirait, par sa forte teneur en sels minéraux.</p> <p>Tolérance : les deux sont prescrits pour des usages prolongés incluant la phase initiale du traitement ainsi que la phase de maintenance.</p>
<p>Evaluation in vitro des propriétés pharmacologiques d'une pâte dentifrice contenant une association de Fluorinol® et d'Enoxolone.</p> <p>Vianney Descroix Rev Odont Stomat 2012 ; 41 :153-162</p> <p>Etude ex vivo sur explants gingivaux</p>	<p>Expérimentation : Evaluation de Enoxolone 0,7% Enoxolone 1% Association Enoxolone 0,7 % +Fluorinol®</p> <p>2 modèles expérimentaux Gencive maintenue en survie ex-vivo : mesure effet anti-inflammatoire Pastille de céramique : quantités de fluor libre et fluoration sur l'autre.</p> <p>Etude réalisée en aveugle contre placebo. Dentifrice A : placebo Dentifrice B : Fluor 1500ppm Dentifrice C : Enoxolone 0,7% Dentifrice D : Enoxolone 1% Dentifrice E : Enoxolone 0,7%+Fluor 1500ppm En massage, 2 fois/jour pdt 3 jours</p>	<p>Analyse histologique : Mesure de la surface moyenne de vaisseaux dilatés après traitements : Diminution de la surface des capillaires dilatés : C,D,E présentent une différence statistiquement significative (p<0,05) par rapport au groupe contrôle. Pas de différence entre A et le groupe contrôle. Différence statistiquement significative entre A et E (p<0,05)</p> <p>Evaluation de l'oedème : Cedème modéré après stimulation. Même score contrôle et A. Réduction de 20% avec C,D,E</p> <p>Analyse biochimique : A : pas de réduction significative du dosage en IL8 par rapport au contrôle. C, D, E : réduction significative d'IL8 (p<0,05)</p> <p>Evaluation de la libération de Fluor : 90% du Fluor contenu dans les pâtes était sous forme libre. Le A révélait 40ppm de Fluor. Après 7h de contact, les disques céramiques testés avec A et E présentent la même concentration de Fluor. Les dentifrices B et E présentent la même concentration en fluor libre</p>	<p>Enoxolone à une concentration de 0,7% ou 1% permet de réduire les signes histologiques (vasodilatation et oedème) et biochimiques (IL8) de l'inflammation gingivale L'ajout d'un sel de Fluor ne modifie pas les propriétés de l'Enoxolone L'ajout de l'Enoxolone au Fluor ne diminue pas la quantité de Fluor libéré. Pas d'antagonisme entre ces 2 actifs. Intérêt de l'association de ces 2 actifs pour permettre une réduction de l'inflammation gingivale tout en assurant la prévention de la carie.</p>

CONCLUSION

Au-delà de l'aspect symptomatique, la réponse inflammatoire peut et doit être une cible thérapeutique dans le cadre des affections parodontales. En effet, la cascade inflammatoire induite à partir de la composante microbienne (LPS) provoque la libération de composé tel l'IL8 à partir des cellules hôtes, qui peuvent aggraver la destruction des tissus parodontaux. **L'Enoxolone, de par ses propriétés décongestionnantes et antalgiques, permet de faciliter le retour à un brossage et un contrôle de plaque efficient durant les phases d'inflamma-**

tions gingivales aiguës. Ce principe actif est un complément important facilitant un retour à la santé gingivale. De plus, des travaux récents chez l'animal laissent suggérer une possible **implication de l'Enoxolone sur la réduction de la perte d'os alvéolaire** induite par *Porphyromonas gingivalis*¹⁸. Ces résultats obtenus lors des différentes études, suggèrent que l'Enoxolone en application topique (Arthrodont®) améliore des symptômes liés à l'inflammation gingivale. Cet usage topique peut être prolongé, au vu de la tolérance cellulaire, de la phase active du traitement à la phase thérapeutique de soutien.

La médecine traditionnelle chinoise comme l'étude des propriétés médicinales des plantes sont autant de sources inépuisables de nouvelles molécules thérapeutiques et/ou de nouveaux mécanismes pharmacologiques. Les molécules extraites de la réglisse en sont un excellent exemple. Nous ne sommes qu'au tout début de l'exploration et de l'exploitation de l'ensemble de ces molécules. Leurs propriétés sont connues depuis des centaines d'années et nous commençons tout juste à en tirer des profits en thérapeutique. Il est remarquable de constater que nous avons encore tant et tant à découvrir des propriétés pléthoriques d'une molécule aussi ancienne qu'est l'Enoxolone.



Tubes de 80g et 40g

Arthrodont

DENTIFRICE MÉDICAL POUR GINGIVITES À L'ENOXOLONE 1%

BON USAGE D'ARTHRODONT

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants mentionnés dans la liste des excipients. Enfants moins de 3 ans (présence de menthol).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI :

Ce médicament contient des « parahydroxybenzoates » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.

Population pédiatrique : A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.

• **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Sans objet.

• **Fertilité, grossesse et allaitement :**

• **Grossesse :** Sans objet.

• **Allaitement :** En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait : • de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, • et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

• **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Sans objet.

EFFETS INDÉSIRABLES : En raison de la présence de dérivés terpéniques et **en cas de non-respect des doses préconisées :** • risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant, • possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

SURDOSAGE :

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques chez le nourrisson et l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion). Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées (voir rubrique RCP « Posologie et mode d'administration »).

[Réf. 171114]

Pour une information complète, se reporter à la fiche technique remise en visite.

DENOMINATION DU MÉDICAMENT : ARTHRODONT 1 POUR CENT, pâte gingivale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Enoxolone : 1,000 g. Pour 100 g. Excipients : Carbonate de calcium, glycérol, laurilsulfate de sodium, alginate de sodium, carraghénates, silicate de sodium hydraté, huile essentielle de menthe poivrée, huile essentielle de badiane, lévomenthol, saccharine, parahydroxybenzoate de propyle, eugénol, arôme framboise (propylène glycol, substances aromatisantes constituées essentiellement de frambinone, alfa-ionone, vanilline, cis-hexenol-3, alcool phényléthylrique, acétate d'éthyle, acétate d'amyle), eau purifiée. **Excipients à effet notable :** Dérivés terpéniques, parahydroxybenzoate de propyle, propylène glycol. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Pâte gingivale. **DONNÉES CLINIQUES. Indications thérapeutiques :** Décongestionnant et antalgique au cours des affections gingivales et blessures par prothèse. ARTHRODONT est indiqué chez les enfants de plus de 3 ans et chez les adultes. **Posologie et mode d'administration :** Brossage suivi d'un massage des gencives après chaque repas, pendant quelques minutes, puis rincer. **Population pédiatrique :** ARTHRODONT est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubrique Contre-indications). **Contre-indications :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition – Excipients. • Enfants moins de 3 ans (présence de menthol). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Ce médicament contient des « parahydroxybenzoates » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques. **Population pédiatrique :** A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Sans objet. **Fertilité, grossesse et allaitement : Grossesse :** Sans objet. **Allaitement :** En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait : • de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, • et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Sans objet. **Effets indésirables :** En raison de la présence de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées : • risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant, • possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. **Surdosage :** Cette spécialité contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques chez le nourrisson et l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion). Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique :** Enoxolone : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIEN - Code ATC : A01AD11 : autres médicaments pour le traitement oral local. **Propriétés pharmacocinétiques :** Sans objet. **Données de sécurité préclinique :** Sans objet. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES. Incompatibilités :** Sans objet. **Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Tube operculé de 40 ou 80 g en aluminium avec vernis intérieur époxyphénolique. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : PIERRE FABRE MÉDICAMENT – 45 PLACE ABEL GANCE - 92100 BOULOGNE. EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : PIERRE FABRE MÉDICAMENT – 45 PLACE ABEL GANCE - 92100 BOULOGNE. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : 34009 300 678 2 6 : 40 g en tube (aluminium verni) ; 34009 325 929 9 9 : 80 g en tube (aluminium verni). DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : 1996 / 2011. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : octobre 2017. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Médicament non soumis à prescription médicale. Non remboursé Sécurité Sociale. Non agréé aux collectivités.**

[Réf. 171108]

Pharmacovigilance : 0 1.49. 10.96.18 (ligne directe)
Information médicale : 0 800 326 326 Service & appel gratuits

Opinion

Arthrodont

ENOXOLONE 1%

Décongestionnant et antalgique au cours des affections gingivales et blessures par prothèse chez les enfants de plus de 3 ans et chez les adultes.

GINGIVITES - LÉSIONS PARODONTALES

Numéro 1 des prescriptions*

DENTIFRICE A L'ENOXOLONE ANTI-INFLAMMATOIRE
pour freiner le cercle vicieux des affections gingivales



Antalgique
+
Décongestionnant

À utiliser en brossage quotidien
dès 3 ans

Pierre Fabre
ORAL CARE

pierrefabre-oralcare.fr

Notre science au service de la santé bucco-dentaire

* Données xponent Mars 2017.

Pierre Fabre
Consumer Health Care
UNILEVER

Les parodontopathies se définissent comme étant des pathologies inflammatoires d'origine infectieuse qui touchent les tissus parodontaux que sont en premier lieu la gencive puis l'os alvéolaire. Dans une majorité des cas, le caractère infectieux est représenté par une exposition chronique à la plaque bactérienne, biofilm qui contient de très nombreux micro-organismes (en nombre et en variétés). Cette exposition à des micro-organismes va engendrer une inflammation limitée à la gencive dans un premier temps (gingivite) qui va ensuite s'étendre à l'os alvéolaire en l'absence de prise en charge (parodontite). Et c'est notamment cette inflammation qui va engendrer les destructions tissulaires à l'origine de la perte d'attache et in fine à la perte dentaire.

Le rapport Parodontopathies : diagnostic et traitement publié en 2002 par l'ANAES (aujourd'hui HAS) précise qu'on peut observer une gingivite chez 80% des adultes en Europe. Selon ce même rapport, 10 à 69% des populations étudiées présentent une perte d'attache supérieure à 4 mm. Ces chiffres de prévalence ont sans doute un peu évolué depuis 2002 (et l'on peut regretter l'absence d'un suivi régulier de la population sur ces pathologies-là), mais il n'en reste pas moins que ce sont des pathologies extrêmement fréquentes dans la population et qu'elles nécessitent une attention particulière dans notre prise en charge des patients. D'autant plus qu'aujourd'hui certains liens sont avérés ou suggérés entre les pathologies parodontales et certaines pathologies générales (diabète, maladies cardio-vasculaires, accouchement prématuré...). Il y a là une vraie problématique de santé publique.

Le but de la prise en charge des pathologies parodontales est d'éviter ou d'arrêter la progression de l'inflammation, et dans ce but, l'arsenal thérapeutique est assez large. L'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire est évidemment centrale ce qui peut apparaître comme une gageure car il nécessite une implication et une compliance importante du patient qui doit, dans un premier temps améliorer et adapter ses techniques d'hygiène bucco-dentaire pour les rendre les plus efficaces possibles. Et il existe aussi aujourd'hui bon nombre d'adjuvants qui permettent d'aider le patient et le chirurgien-dentiste dans ce but fondamental.

Pr Vianney Descroix
Docteur en Chirurgie-Dentaire
Docteur en Pharmacie
PU-PH
Chef du Service d'Odontologie du GHPS

Le rapport de la HAS est disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_rap.pdf

EluMed

EluMed est une publication de **Pierre Fabre Oral Care**
45 place Abel Gance 92100 Boulogne France

Direction de la publication: Dr Pierre-Marie VOISIN
pierre.marie.voisin@pierre-fabre.com

Conception graphique: JB-CONSEIL

Impression: SIA

807 404
17/09/69865070/PM/002
Décembre 2017

Pierre Fabre
ORAL CARE