

**UNIVERSITE DE STRASBOURG**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année 2016

N° 11

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire  
le jeudi 10 mars 2016

par

WUCKELT Timothé

né le 26 / 09 / 1988 à LIMA

**DEVELOPPEMENT D'UN SERIOUS GAME EN PARODON-**  
**TOLOGIE : BACTERKILL**

Président : Professeur TADDEI Corinne  
Asseseurs : Docteur HUCK Olivier  
Docteur BORNERT Fabien  
Docteur REYS Guillaume  
Membre invité : Docteur PREVOST Gilles

## TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>1. DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL PEDAGOGIQUE</b> .....	<b>5</b>
1.1. Les grands courants pédagogiques.....	5
1.1.1. Le modèle béhavioriste.....	5
1.1.2. Le cognitivisme .....	9
1.1.3. Le constructivisme et socio-constructivisme.....	10
1.1.4. Autres courants pédagogiques .....	12
1.2. Objectifs de ce Serious Game .....	14
<b>2. PHYSIOPATHOLOGIE PARODONTALE</b> .....	<b>18</b>
2.1. Définitions des maladies parodontales .....	18
2.2. Epidémiologie des maladies parodontales .....	20
2.3. Evolution des concepts .....	22
2.4. Le biofilm.....	24
2.5. Complexes bactériens .....	25
2.6. Microbiome .....	29
2.7. Microbiologie de la cavité buccale .....	34
2.7.1. <i>Porphyromonas gingivalis</i> (P.g).....	34
2.7.2. <i>Tannerella forsythia</i> (T. f) .....	38
2.7.3. <i>Treponema denticola</i> (T.d) .....	41
2.7.4. <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (A.a).....	43
2.7.5. <i>Campylobacter rectus</i> (C.r) .....	48
2.7.6. <i>Eubacterium</i> .....	50
2.7.7. <i>Fusobacterium nucleatum</i> (F.n).....	51
2.7.8. <i>Prevotella intermedia</i> (P.i) .....	53
2.8. Les principales maladies parodontales.....	54
2.8.1. Etat sain.....	54
2.8.2. Gingivite.....	56
2.8.3. Parodontite chronique.....	58
2.8.4. Parodontite agressive .....	60
2.8.5. Pathologies nécrosantes .....	63
2.9. Traitements des maladies parodontales .....	66
2.9.1. Traitements non chirurgicaux et médicamenteux .....	66
2.9.1.1. Traitement de la gingivite .....	66
2.9.1.2. Traitement de la parodontite chronique.....	66
2.9.1.3. Traitement de la parodontite agressive .....	67
2.9.1.4. Traitement des parodontites nécrosantes .....	67
2.9.2. Les apports de la chirurgie .....	69
2.9.2.1. Objectifs de la chirurgie .....	70
2.9.2.1.1. Améliorer les résultats de la thérapeutique initiale .....	70
2.9.2.1.2. Evaluer les défauts osseux .....	70
2.9.2.2. Chirurgie d'assainissement .....	71
2.9.2.3. Chirurgie résectrice .....	71
2.9.3. Résultats des thérapeutiques complémentaires au détartrage-surfaçage (DS) ..	72
<b>3. EBAUCHE D'UN SERIOUS GAME COMME OUTIL PEDAGOGIQUE</b> .....	<b>74</b>
3.1. Connexion à Ever .....	76
3.2. Configuration du Viewer.....	76
3.3. Fonctionnement du Serious Game .....	79

3.3.1. Espace interactif multi-thèmes .....	80
3.3.2. Création d'un musée des bactéries .....	83
3.3.3. Le futur pavillon ludique.....	87
3.4. Perspectives .....	87
<b>Conclusion .....</b>	<b>88</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>90</b>

## **INTRODUCTION**

Le 1<sup>er</sup> janvier 2012, la Haute Autorité de Santé a rendu un rapport de mission portant sur la simulation en santé. Plus de 174 établissements et 101 écoles mettent en œuvre des techniques de simulation.

Selon ce travail, la simulation permet :

- l'actualisation des connaissances et des compétences techniques (médicales et soignantes) et non-techniques (travail en équipe, communication entre professionnels...).

- l'évaluation des connaissances et des pratiques en faisant porter un nouveau regard sur soi-même (nécessité du réalisme de la simulation et de l'enregistrement de la séance de simulation).

- d'aborder les situations dites « à risque pour le patient » et d'améliorer la capacité à y faire face en participant à des scénarios qui peuvent être répétés.

- la reconstitution d'accidents graves et leur débriefing pour leur compréhension et la mise en œuvre d'actions d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

La simulation est donc susceptible d'avoir un rôle important dans les futurs programmes de développement professionnel continu [1] suscitant l'intérêt des institutions de formation professionnelle.

Les Serious Games (jeux sérieux) sont des jeux vidéos proposant des expériences à la fois ludiques et éducatives. Par le biais de cette thèse, nous avons souhaité participer à la conception de ce type de jeu en nous focalisant sur les bactéries de la cavité buccale et leurs implications dans la physiopathologie parodontale.

Dans un premier temps, nous décrirons le modèle de développement d'un outil pédagogique. Pour cela, nous allons aborder succinctement les différentes théories pédagogiques qui se sont succédées, afin de faire un bref état des lieux des différents courants. Nous mettrons en avant les objectifs de ce Serious Game, afin d'établir le cahier des charges de cet outil, des critères qu'il doit valider, de ce qu'il peut apporter aux étudiants et praticiens souhaitant remettre à jour leurs connaissances.

Dans un deuxième chapitre, nous traiterons de la physiopathologie parodontale, des maladies parodontales les plus courantes ainsi que de leurs traitements. Ce chapitre servira de base de données pour la réalisation du Serious Game.

Dans le troisième chapitre, nous décrirons comment nous avons conçu le Serious Game, l'environnement dans lequel nous l'avons construit, et les espaces dédiés au joueur.

# **1. DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL PEDAGOGIQUE**

D'après l'étude réalisée par Mueller *et al.* [2] en 2015, il n'y a pas qu'une seule manière d'enseigner et d'apprendre. Dans le domaine de la santé, le patient attend d'un praticien qu'il soit professionnel, c'est-à-dire qu'il dispose de connaissances lui permettant d'agir dans l'intérêt du malade. Ce savoir pourra être transmis de différentes manières. Il existe quatre grands courants pédagogiques : le behaviorisme, le cognitivisme, le constructivisme et le socio-constructivisme (Figure 1).

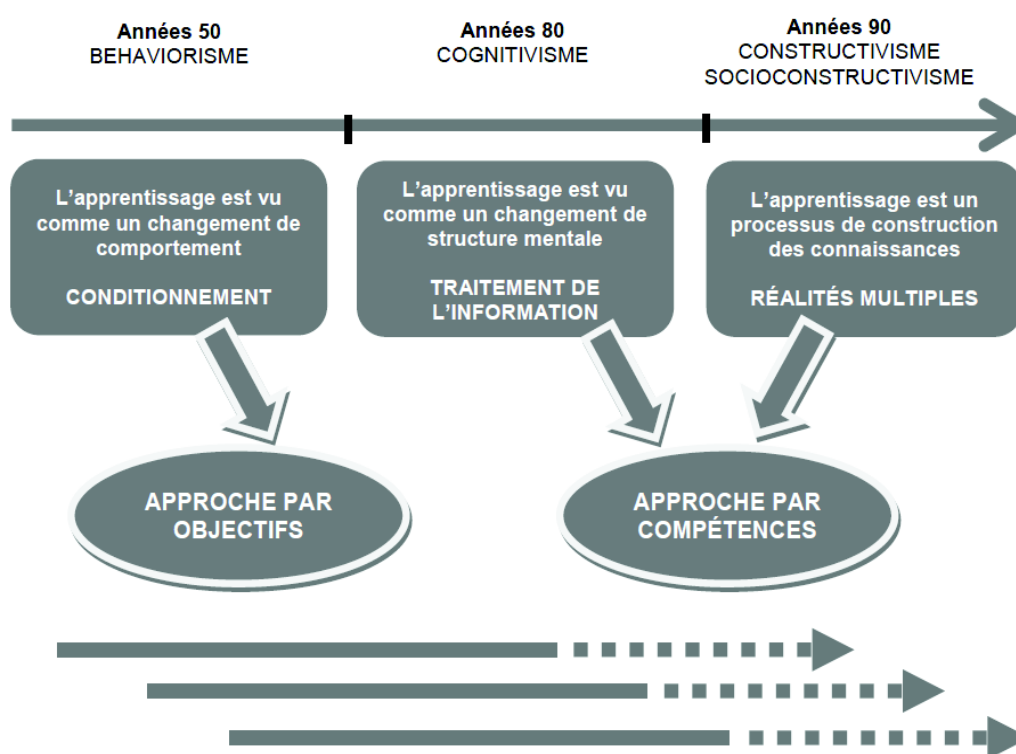


Figure 1 : Chronologie des grands courants pédagogiques [3]

## **1.1. Les grands courants pédagogiques**

### **1.1.1. Le modèle béhavioriste**

Le modèle béhavioriste, également appelé modèle du conditionnement, est une discipline psychologique.

D'après le Pr Vidailhet, elle repose sur deux idées centrales :

- “c’est une science du comportement qui ne s’occupe que des conduites observables
- la base de ces conduites est le conditionnement, c’est-à-dire l’apprentissage par association entre un stimulus et une réponse”

Le modèle béhavioriste est né grâce aux travaux de Pavlov (1890) sur la théorie du conditionnement répondant [3], qui a permis d’observer qu’un stimulus peut être associé à une réponse comportementale. (Figure 2)

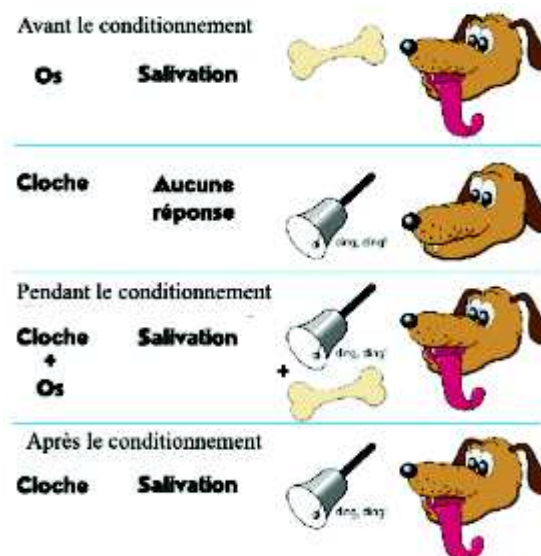


Figure 2 : schéma du conditionnement de Pavlov (Source :

[http://www.memoireonline.com/02/12/5260/m\\_Theorie-dapprentissage5.html](http://www.memoireonline.com/02/12/5260/m_Theorie-dapprentissage5.html))

Néanmoins, cette approche présente des défauts, car elle ne tient pas compte du schéma d'apprentissage, du fonctionnement interne et de la réalité de l'individu. De plus, elle ne permet pas d'expliquer l'apparition de nouveaux comportements.

Thorndike va chercher à limiter cette faiblesse en proposant la théorie du connexionnisme. Il parvient à démontrer que l'apprentissage s'effectue par essais et erreurs grâce à un lien associatif. Ce lien va être renforcé par la répétition et les récompenses, qu'elles soient positives ou négatives (loi de l'effet). Dans ses expériences, il explique que la récompense après la réussite de l'exercice va créer une connexion ce qui peut modifier le comportement d'un organisme.

Skinner va s'intéresser à l'apprentissage en reprenant la théorie de Thorndike, ceci dans le but de l'automatisation du comportement en réponse aux stimuli de l'apprenant. Il va ainsi

créer la théorie du conditionnement opérant pour laquelle une réponse n'est pas une réaction automatique de l'organisme mais est déclenchée par le sujet. Cela aboutira à l'enseignement programmé [3].

L'ensemble de ces expériences a façonné le behaviorisme. Ainsi ce modèle s'intéresse à la manière dont l'environnement conditionne l'apprentissage (association Stimulus-Réponse) et donc le comportement extériorisé des individus.

Le behaviorisme a plusieurs applications pédagogiques : l'enseignement programmé, la pédagogie de la maîtrise ainsi que l'approche par objectifs (ou pédagogie par objectifs) (Figure 3) [3].

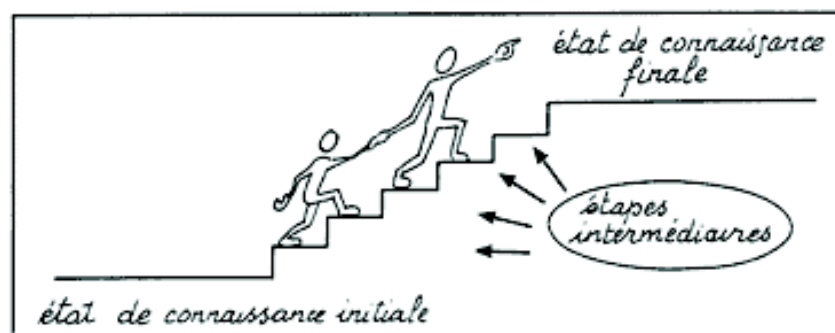


Figure 3 : approche par objectifs, une des applications du behaviorisme (Source : <http://bdp.ge.ch/webphys/enseigner/3modeles.html>)

Les travaux de Bloom (1956) et de Mager (1962) ont permis à la pédagogie par objectifs de prendre son envol. Bloom va instaurer la taxonomie des objectifs pédagogiques du domaine cognitif, psychomoteur et affectif. Mager quant à lui va formuler de façon très précise les objectifs pédagogiques. Ces objectifs doivent contenir :

- un verbe d'action qui va décrire la performance attendue de l'apprenant (le comportement observable)
- une description des conditions de réalisation
- les critères de performance [3-6]

Voici un exemple d'objectif opérationnel (d'après J.P Martin et E Savary : Formateur d'adultes) (Figure 4) :

«L'adulte sera capable de procéder dans des conditions réelles, à la mise en marche d'une locomotive, en se conformant aux mesures de sécurité en vigueur » [7].

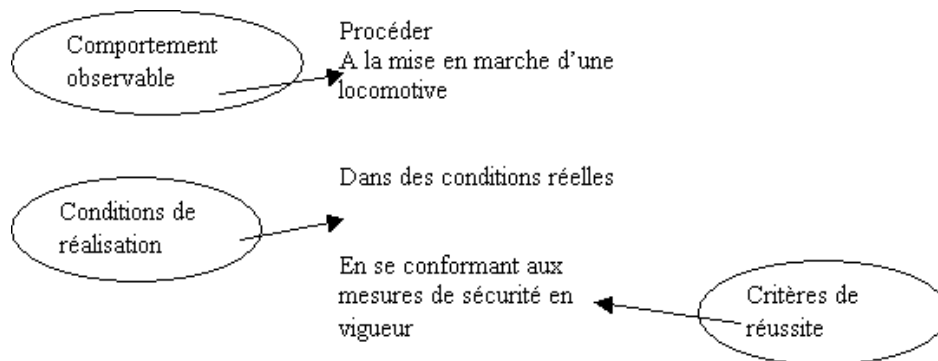


Figure 4 : exemple d'objectif opérationnel (Source : [http://www.academia.edu/6521481/Projet\\_pedagogique](http://www.academia.edu/6521481/Projet_pedagogique))

L'approche par objectifs présente cependant les inconvénients suivants :

- accumulation des connaissances : les nombreuses connaissances acquises ne sont pas contextualisées, ce qui les rend difficilement utilisables dans la pratique [8, 9].
- morcellement des connaissances : en raison du découpage du savoir, l'étudiant peut ne pas avoir de vision d'ensemble. Il est important de créer des liens entre les connaissances abordées[3, 10].
- évaluation des apprenants peu révélatrice : le behaviorisme étant caractérisé par la manifestation observable, les évaluations effectuées dans le cadre de ce modèle sont partielles et ne prennent pas en compte le raisonnement entrepris pour obtenir le résultat escompté. L'accent est mis sur la performance [3, 11].
- habileté de bas niveau intellectuel : cet apprentissage repose plutôt sur des habiletés de bas niveau (mémorisation, définition et illustration de concepts, application ou exécution). Sur les habiletés intellectuelles de haut niveau (résolution de problème, analyse critique, argumentation) des lacunes importantes sont détectées [3, 12, 13].
- prolifération d'objectifs pédagogiques : le behaviorisme impose de rédiger dans leur intégralité tous les objectifs, sans prendre en compte la manière de les atteindre [3].



### **1.1.2. Le cognitivisme**

A l'inverse du behaviorisme, ce qui est important n'est plus la finalité mais la manière d'acquérir des connaissances. Nous nous intéressons aux processus mentaux. Il est important de comprendre les comportements intelligents.

Successeur du behaviorisme à partir de 1956, ce courant étudie les mécanismes menant au développement de la connaissance et aux processus psychiques écartés par les behavioristes.

Le cognitivisme s'intéresse particulièrement aux opérations mentales telles que :

- le raisonnement
- la mémorisation
- la résolution de problème
- le transfert des connaissances

#### Historique du courant

En 1976, Gagné matérialise le traitement de l'information. La mémoire va traiter et décrypter un stimulus extérieur [3, 16].

Brien en 1997 définit ce traitement "comme des structures mémorielles génériques qui permettent à l'humain de se représenter la réalité et d'agir sur elle" [3, 17]. Il préconise un modèle de design qui est un processus allant de l'analyse de besoins jusqu'à l'implantation.

Basque introduit une nouvelle notion, la motivation. Celle-ci crée des situations favorables à l'apprentissage. Elle permet la réussite du traitement des informations [3, 18].

Ce modèle constitue, à quelques différences près, l'ossature des modèles de design d'inspiration cognitiviste (Figure 5) [3, 17].

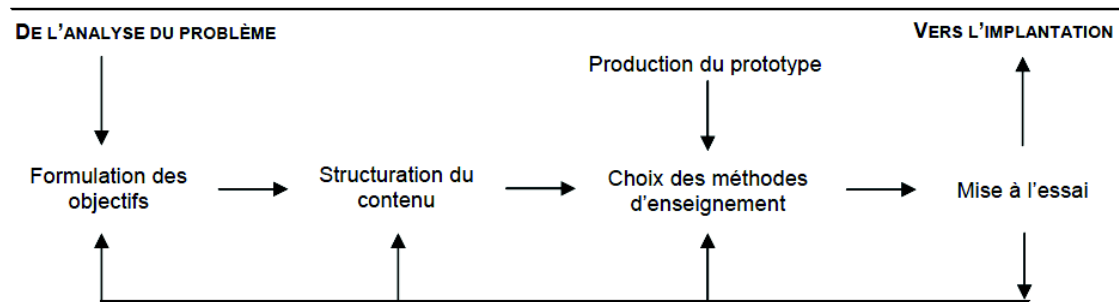


Figure 5 : Schéma d'un système de formation [3, 17]

Le rôle actif des étudiants est important dans le cognitivisme. Pour déployer cette activité, il devra faire appel à des stratégies d'apprentissage. Ces processus permettent à l'apprenant de porter un regard rétrospectif sur son travail pour en évaluer l'efficacité. Pour l'améliorer, il sera possible d'optimiser l'apprentissage [14].

### 1.1.3. Le constructivisme et socio-constructivisme

Pour reprendre Piaget, la nature du constructivisme est celle d'un processus d'apprentissage par la perception dans lequel la production scientifique est une forme de construction sociale. L'apprenant construit ses connaissances au cours de ses propres expériences et, de ce fait, la connaissance est vue comme le résultat des activités d'un être actif [3].

Piaget défendait que tout système complexe puisse être expliqué en le réduisant en ses éléments simples [3]. Ses études portant sur le développement de l'enfant l'ont amené à étendre ses recherches au développement des habiletés de la pensée ainsi que du raisonnement du cerveau humain [19]. Les deux fils rouges de cette théorie sont l'organisation et l'adaptation. L'idée centrale de sa conception de l'apprentissage est que la connaissance du sujet se construit au fil de ses différentes interactions avec son environnement. Cela implique que le savoir n'est pas inné ou transmis par l'environnement. Il résulte d'une adaptation continue du sujet à la réalité à connaître. L'adaptation intellectuelle est donc un état d'équilibre entre assimilation et accommodation [3]. Si un sujet est confronté à une nouvelle expérience, similaire à une expérience passée, il y a assimilation. L'individu a déjà intégré les connaissances nécessaires à cette expérience. Si la situation rencontrée est nouvelle, il va y avoir accommodation. Les connaissances acquises vont se modifier, s'adapter. Il y a ainsi apprentissage [20].

Les conflits cognitifs permettent de déclencher l'adaptation pour permettre l'apprentissage. Il y a une harmonie entre la personne et son environnement [3].

Vygotski introduit de nouveaux aspects dans la théorie du constructivisme : l'histoire et la culture du sujet. Ce qui aboutit à la naissance du socio-constructivisme [3]. Les relations sociales professionnelles et personnelles prennent de l'importance dans l'enseignement. Le professeur occupe une place indispensable dans l'acquisition des savoirs et l'apprentissage des élèves [21].

La notion de zone proximale de développement apparaît. Elle correspond à la limite entre ce qu'un apprenant peut accomplir seul et ce qui nécessite une aide extérieure. L'enseignant a pour mission d'amener les apprenants à la limite maximale de cette zone. Ce qui leur permet de comprendre leurs propres mécanismes d'apprentissage [3].

Dans cette théorie constructiviste, chaque acquisition de savoir est permise par d'anciennes connaissances servant de point de départ. Plus la base de connaissance est importante, plus facile sera l'acquisition de nouvelles connaissances. L'implication de l'individu joue un rôle primordial dans l'acquisition des savoirs [14].

Pour Legendre, les perspectives constructivistes ont acquis une grande popularité en éducation et sont fréquemment évoquées à titre de fondements de divers courants pédagogiques [3, 12].

L'apprentissage ne doit pas être limité que par les apprenants. Ils deviennent maîtres de leur enseignement. Les objectifs, à l'inverse du behaviorisme, ne sont pas formulés à l'avance [3]. Ils sont caractérisés au fur et à mesure. D'autres objectifs et axes d'apprentissage peuvent se dessiner selon les bases de l'apprenant. Ce sont les prémices de la future approche par compétence. Les compétences se définissent comme "la capacité à mobiliser et à orchestrer un ensemble de ressources tant externes qu'internes" [13].

De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que l'évaluation du raisonnement revêt plus d'importance que l'évaluation du résultat [22].

### 1.1.4. Autres courants pédagogiques

En plus des 3 principaux courants pédagogiques, nous allons décrire différents courants employés à l'heure actuelle.

#### Pédagogie magistrale : méthode transmissive

Cette méthode est issue du schéma de communication de Shannon et Weaver (Figure 6). Ce schéma est basé sur la transmission télégraphique.



Figure 6 : schéma de la transmission télégraphique [23]

Le savoir s'imprime dans l'esprit de l'apprenant sans prise en compte des connaissances antérieures.

L'enseignant va expliquer clairement. Il doit hiérarchiser le contenu de son enseignement et choisir les explications les plus pertinentes dans le but de classer par degré de difficulté les connaissances à acquérir.

L'élève écoute et reste passif. On attend de lui qu'il améliore ses connaissances par un travail régulier et une forte implication dans son processus d'acquisition. Les erreurs sont toujours sous sa responsabilité, quelle qu'en soit la raison (écoute insuffisante ou mauvaise explication).

Cette méthode présente des limites :

- si une conception initiale inadéquate existe, elle risque de ne pas être remise en cause et d'interférer avec la nouvelle connaissance
- ce qui est dit par l'enseignant n'est pas toujours entendu de la même façon par tous les élèves
- passivité de l'enseignement
- peu voire aucune possibilité d'exprimer ses lacunes
- ne pas oser demander par manque de temps ou effet de nombre
- aucune possibilité de vérifier l'acquisition pendant l'enseignement

## Méthode didactique

Elle permet de transmettre de nombreuses informations en un laps de temps réduit et d'apprendre à changer ses attitudes en fonction des interlocuteurs.

Il est possible de s'appuyer sur des vidéos ou des enregistrements audio pour optimiser son enseignement. Ils feront alors office d'exemples concrets de ce qu'il faut ou ne faut pas faire. Dans l'objectif d'être adapté à son auditoire, des questions peuvent également être posées afin de faire participer l'auditoire.

L'enseignement peut aussi être délivré par l'intermédiaire de modules internet dans lesquels les praticiens peuvent parfois tester leurs connaissances, discuter à distance avec les enseignants responsables du module... L'un des principaux avantages est de pouvoir y accéder sans contraintes et donc de pouvoir avancer à son rythme.

Nous pouvons également rajouter le jeu de rôle afin de simuler une situation réelle, que l'on peut renforcer avec réflexions et analyses pour chercher à améliorer les connaissances des apprenants et transformer cette expérience en quelque chose de positif [24, 25].

Dans cette optique, le Serious Game est un moyen de transmettre des connaissances. Il se présente comme une application informatique qui combine un ou plusieurs aspects (enseignement, apprentissage, communication ou information) avec des ressorts ludiques issus du jeu vidéo [26]. Ce programme renferme un scénario pédagogique (qu'il s'agisse d'une connaissance à acquérir ou d'une pratique) qui doit donner envie d'apprendre. Sa réalisation va dépendre d'un jeu vidéo dans lequel il pourra s'intégrer.

Le jeu devient ainsi une forme de mise en condition de réception du joueur pour le rendre plus disponible au message final. Il va permettre de former et informer durant une activité ludique [27]. Le potentiel du jeu va être exploité pour séduire, pour attirer et conduire les gens à s'engager dans des activités dont l'intérêt ne semblait pas être de l'ordre de l'évidence [28].

## Pédagogie inversée (flipped classroom)

Méthode récente, recensée dans le milieu médical depuis 2012, elle fut développée pour améliorer le développement personnel des connaissances. Elle repose sur des méthodes de dissémination des informations par le biais de différents supports (vidéos, Internet, articles, appli-

cations...) pour entraîner les étudiants à obtenir de nouvelles connaissances de manière personnelle de telle sorte qu'ils puissent les réutiliser au sein de la structure scolaire.

Cette méthode pédagogique permet d'offrir plus de liberté aux étudiants. Ils avancent à leur rythme sans contrainte de temps et les cours sont transformés en groupes de travail. L'enseignant est là pour guider les apprenants et à consolider leurs connaissances [29].

Nous avons donc vu les grands courants pédagogiques ainsi que diverses méthodes d'enseignement. Il n'y a pas une seule façon d'apprendre. Le Serious Game s'inscrit dans ces méthodes de transmission du savoir. Au même titre qu'un enseignement magistral ou qu'une séance de travaux pratiques, ce système d'apprentissage comporte différents objectifs.

#### **POINTS CLES**

##### **3 principaux courants pédagogiques :**

- **Le modèle béhavioriste repose sur le conditionnement des individus**
- **Le cognitivisme s'intéresse aux processus mentaux**
- **Le constructivisme est basé sur un apprentissage reposant sur sa propre expérience**

## **1.2.Objectifs de ce Serious Game**

L'élaboration d'un Serious Game doit être définie par des objectifs afin de pouvoir devenir un outil pédagogique au service de l'apprentissage des étudiants et des praticiens souhaitant réactualiser leurs connaissances. Sa vocation est de rendre attrayant l'apprentissage par l'interactivité.

Ce jeu se veut ludique dans l'apprentissage de la flore bactérienne parodontale à l'origine des différentes situations cliniques parodontales.

### **Stratégies pédagogiques**

A l'instar du Serious Game des « urgences médicales au cabinet dentaire » développé sur la même plateforme par le Dr Pierre Schoch, nous souhaitons poursuivre le développement de

cette méthode d'enseignement afin d'augmenter le nombre de disciplines [30]. Le domaine abordé sera l'étiologie des maladies parodontales.

Nous proposons dans cet univers de développer un musée virtuel regroupant différentes bactéries. Elles font partie de celles les plus fréquemment retrouvées dans les pathologies parodontales. Il y sera indiqué leurs principales caractéristiques. Nous évoquerons aussi dans quelles situations parodontales nous les retrouverons en majorité.

L'interface dématérialisée et l'évolution dans un environnement 3D permettront de se libérer du contexte universitaire. Le musée va donc servir de méthode d'information à la demande. Il va permettre d'emmagasiner et de consolider les connaissances nécessaires pour participer à la partie ludique.

En plus du musée, nous allons élaborer un environnement propice à l'auto-évaluation. A l'intérieur de celui-ci, l'étudiant pourra se confronter à des quizz permettant de tester ses connaissances. Le jeu étant en ligne, dans un univers persistant, le joueur peut avancer à son rythme selon le temps dont il dispose.

Ce Serious Game est un moyen d'apprentissage différent du cours magistral puisque l'étudiant peut s'arrêter sur les thématiques qu'il trouve mal acquises.

Le domaine étant accessible à n'importe qui, il peut être plus facile de rencontrer et de discuter avec des enseignants. Il est même possible de partager ses identifiants et donc de pouvoir discuter avec un enseignant autour d'un sujet particulier même s'il n'est pas connecté. Le fait de jouer ou de se retrouver sur une plateforme communautaire réduit la distance qui peut parfois s'instaurer entre un enseignant et un étudiant.

Certains étudiants sont timides et n'osent pas parler lorsqu'il y a du monde autour d'eux. Avec ce Serious Game il devient possible de discuter avec l'enseignant discrètement.

Il en va de même avec les apprenants présentant des difficultés de compréhension. L'enseignant peut prendre le temps de réexpliquer certains éléments du cours sans contraintes de temps. Pour les étudiants désireux d'approfondir et d'aller au-delà de ce qui a été dit lors des cours magistraux, ils pourront se procurer les références de différents ouvrages.

Nous sommes dans une génération avec de nombreux espaces et plateformes virtuelles (stockage de donnée dans des clouds, Facebook, PlayStation Network, Xbox Live). Afin d'attirer les gens sur ce type de plateformes d'échange, il est nécessaire d'y trouver une forme de plaisir.

Dans le domaine du jeu vidéo, ce plaisir provient de la sensation de contrôle et de gagner en compétence.

D'après une étude basée sur 1000 joueurs [31], il existe 3 facteurs de succès du jeu vidéo :

-le sentiment d'autonomie totale dans la progression. Un facteur de motivation est de laisser le joueur plus ou moins libre de ses choix. Un jeu trop dirigiste risque de rebuter. Il est important d'avoir le sentiment d'avancer selon sa volonté.

-l'expérimentation d'une montée en compétence. Le joueur va suivre une courbe d'apprentissage tout au long du jeu. Les débuts seront donc plus aisés afin d'aider le joueur à comprendre et assimiler les règles du jeu. La difficulté ira *crescendo* de façon à ce que le joueur exploite ses connaissances et cherche à se surpasser encore et toujours.

-la qualité de relation aux autres joueurs. La communauté qui se forme autour d'un jeu permet de partager des connaissances ou des « secrets » pouvant aider la progression. Ces échanges constituent un véritable atout pour les jeux car ils peuvent alors gagner en popularité et les joueurs ayant des difficultés ne se sentiront pas délaissés.

Le fait de répéter le même type d'action permet aux joueurs d'acquérir certains réflexes. Il s'agit d'une méthode d'apprentissage par l'entraînement. Selon une étude basée sur deux groupes d'internes en médecine, le groupe ayant bénéficié d'un enseignement reposant sur la répétition et l'entraînement présente de bien meilleurs résultats. Mieux, la confiance dans leur capacité à améliorer la qualité des soins chez les patients demeure élevée quelques mois après l'analyse (Figure 7) [32].



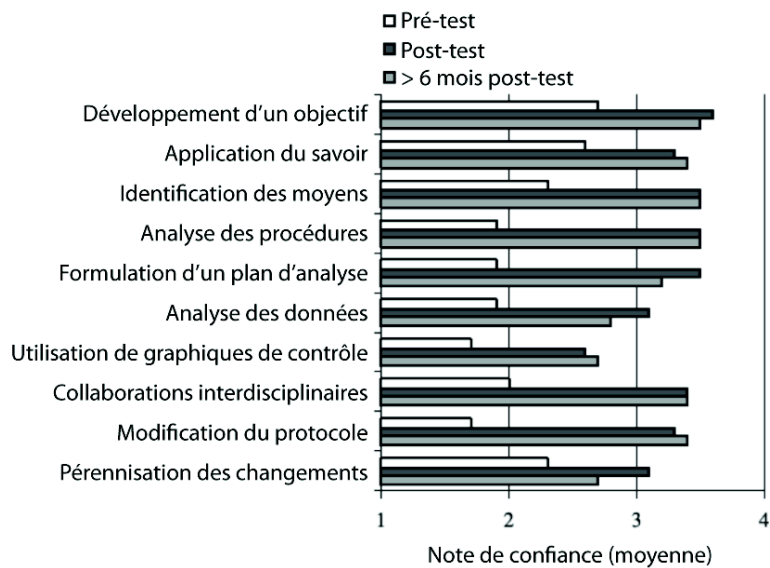


Figure 7 : Comparaison des auto-évaluations des participants avant, après et 6 mois après leur enseignement. Les notes vont de 1 (pas confiant) à 4 (très confiant) [32].

#### POINTS CLES

**Les différents objectifs de ce Serious Game sont :**

- **Faciliter la compréhension des mécanismes bactériens responsables des maladies parodontales**
- **Aspect ludique**
- **Pas de contraintes de temps**
- **Facilité d'accès**
- **Complémentaire aux cours magistraux**
- **Favoriser la rencontre entre enseignant et étudiant**
- **Entraînement-évaluation-évolution des compétences**

## 2. PHYSIOPATHOLOGIE PARODONTALE

Les données de cette partie seront utilisées pour la réalisation des différentes parties du Serious Game, qui sont sous forme de diaporamas et d'objets en 3D. La difficulté de prise en charge des patients atteints de parodontite, l'existence de différents protocoles, l'évolution récente des connaissances et la nécessité d'adapter la thérapeutique (antibiotiques, antiseptiques) sont autant d'éléments que nous souhaitons synthétiser dans cette interface.

### 2.1. Définitions des maladies parodontales

L'American Academy of Periodontology (AAP) a mis en place une classification des pathologies parodontales faisant référence (Figure 8) [33].

<p>I. Gingival Diseases</p> <p>A. Dental plaque-induced gingival diseases*</p> <p>1. Gingivitis associated with dental plaque only</p> <p>a. without other local contributing factors</p> <p>b. with local contributing factors (See VIII A)</p> <p>2. Gingival diseases modified by systemic factors</p> <p>a. associated with the endocrine system</p> <p>1) puberty-associated gingivitis</p> <p>2) menstrual cycle-associated gingivitis</p> <p>3) pregnancy-associated</p> <p>a) gingivitis</p> <p>b) pyogenic granuloma</p> <p>4) diabetes mellitus-associated gingivitis</p> <p>b. associated with blood dyscrasias</p> <p>1) leukemia-associated gingivitis</p> <p>2) other</p> <p>3. Gingival diseases modified by medications</p> <p>a. drug-influenced gingival diseases</p> <p>1) drug-influenced gingival enlargements</p> <p>2) drug-influenced gingivitis</p> <p>a) oral contraceptive-associated gingivitis</p> <p>b) other</p> <p>4. Gingival diseases modified by malnutrition</p> <p>a. ascorbic acid-deficiency gingivitis</p> <p>b. other</p> <p>B. Non-plaque-induced gingival lesions</p> <p>1. Gingival diseases of specific bacterial origin</p> <p>a. <i>Neisseria gonorrhoea</i>-associated lesions</p> <p>b. <i>Treponema pallidum</i>-associated lesions</p> <p>c. streptococcal species-associated lesions</p> <p>d. other</p> <p>2. Gingival diseases of viral origin</p> <p>a. herpesvirus infections</p> <p>1) primary herpetic gingivostomatitis</p> <p>2) recurrent oral herpes</p> <p>3) varicella-zoster infections</p> <p>b. other</p>	<p>3. Gingival diseases of fungal origin</p> <p>a. <i>Candida</i>-species infections</p> <p>1) generalized gingival candidosis</p> <p>b. linear gingival erythema</p> <p>c. histoplasmosis</p> <p>d. other</p> <p>4. Gingival lesions of genetic origin</p> <p>a. hereditary gingival fibromatosis</p> <p>b. other</p> <p>5. Gingival manifestations of systemic conditions</p> <p>a. mucocutaneous disorders</p> <p>1) lichen planus</p> <p>2) pemphigoid</p> <p>3) pemphigus vulgaris</p> <p>4) erythema multiforme</p> <p>5) lupus erythematosus</p> <p>6) drug-induced</p> <p>7) other</p> <p>b. allergic reactions</p> <p>1) dental restorative materials</p> <p>a) mercury</p> <p>b) nickel</p> <p>c) acrylic</p> <p>d) other</p> <p>2) reactions attributable to</p> <p>a) toothpastes/dentifrices</p> <p>b) mouthrinses/mouthwashes</p> <p>c) chewing gum additives</p> <p>d) foods and additives</p> <p>3) other</p> <p>6. Traumatic lesions (factitious, iatrogenic, accidental)</p> <p>a. chemical injury</p> <p>b. physical injury</p> <p>c. thermal injury</p> <p>7. Foreign body reactions</p> <p>8. Not otherwise specified (NOS)</p>
--	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>II. Chronic Periodontitis† <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Localized</li> <li>B. Generalized</li> </ul> </li> <li>III. Aggressive Periodontitis† <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Localized</li> <li>B. Generalized</li> </ul> </li> <li>IV. Periodontitis as a Manifestation of Systemic Diseases <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Associated with hematological disorders <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Acquired neutropenia</li> <li>2. Leukemias</li> <li>3. Other</li> </ul> </li> <li>B. Associated with genetic disorders <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Familial and cyclic neutropenia</li> <li>2. Down syndrome</li> <li>3. Leukocyte adhesion deficiency syndromes</li> <li>4. Papillon-Lefèvre syndrome</li> <li>5. Chediak-Higashi syndrome</li> <li>6. Histiocytosis syndromes</li> <li>7. Glycogen storage disease</li> <li>8. Infantile genetic agranulocytosis</li> <li>9. Cohen syndrome</li> <li>10. Ehlers-Danlos syndrome (Types IV and VIII)</li> <li>11. Hypophosphatasia</li> <li>12. Other</li> </ul> </li> <li>C. Not otherwise specified (NOS)</li> </ul> </li> <li>V. Necrotizing Periodontal Diseases <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Necrotizing ulcerative gingivitis (NUG)</li> <li>B. Necrotizing ulcerative periodontitis (NUP)</li> </ul> </li> <li>VI. Abscesses of the Periodontium <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Gingival abscess</li> <li>B. Periodontal abscess</li> <li>C. Pericoronal abscess</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VII. Periodontitis Associated With Endodontic Lesions <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Combined periodontic-endodontic lesions</li> </ul> </li> <li>VIII. Developmental or Acquired Deformities and Conditions <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Localized tooth-related factors that modify or predispose to plaque-induced gingival diseases/periodontitis <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Tooth anatomic factors</li> <li>2. Dental restorations/appliances</li> <li>3. Root fractures</li> <li>4. Cervical root resorption and cemental tears</li> </ul> </li> <li>B. Mucogingival deformities and conditions around teeth <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Gingival/soft tissue recession <ul style="list-style-type: none"> <li>a. facial or lingual surfaces</li> <li>b. interproximal (papillary)</li> </ul> </li> <li>2. Lack of keratinized gingiva</li> <li>3. Decreased vestibular depth</li> <li>4. Aberrant frenum/muscle position</li> <li>5. Gingival excess <ul style="list-style-type: none"> <li>a. pseudopocket</li> <li>b. inconsistent gingival margin</li> <li>c. excessive gingival display</li> <li>d. gingival enlargement (See I.A.3. and I.B.4.)</li> </ul> </li> <li>6. Abnormal color</li> </ul> </li> <li>C. Mucogingival deformities and conditions on edentulous ridges <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Vertical and/or horizontal ridge deficiency</li> <li>2. Lack of gingiva/keratinized tissue</li> <li>3. Gingival/soft tissue enlargement</li> <li>4. Aberrant frenum/muscle position</li> <li>5. Decreased vestibular depth</li> <li>6. Abnormal color</li> </ul> </li> <li>D. Occlusal trauma <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Primary occlusal trauma</li> <li>2. Secondary occlusal trauma</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
--	--

Figure 8 : Classification de l'AAP [33]

Cliniquement, la destruction des tissus parodontaux est évaluée grâce à la mesure de différents indices et paramètres, notamment la perte d'attache. Elle permet de définir le degré de gravité de la pathologie :

1. Légère (1 à 2 mm de perte d'attache)
2. Modérée (3 à 4 mm de perte)
3. Sévère (5mm ou plus de perte d'attache) [33].

La perte d'attache est mesurée avec une sonde parodontale. Il s'agit de la distance entre la jonction amélo-cémentaire et le fond de la poche mesurée [34].

### Les principaux états parodontaux

La gingivite est caractérisée par une inflammation de la gencive sans perte d'attache. La sévérité de la lésion sera laissée à l'appréciation du praticien (degré de rougeur, gonflement, quantité de saignement).

La parodontite présente une inflammation gingivale à laquelle se rajoute une migration de l'épithélium d'attache en direction apicale. Nous constatons une perte d'attache ainsi qu'une destruction de l'os alvéolaire.

La parodontite chronique est caractérisée par une évolution lente, associée à des facteurs locaux (plaque et tartre en sous-gingival), touchant une population de plus de 35 ans en général. La parodontite agressive est d'évolution rapide, touche les sujets plus jeunes, ne présente pas de facteurs locaux évidents (inadéquation entre la sévérité de l'atteinte et la présence de bio-films).

### Etendue de la pathologie

Pour déterminer si la pathologie est localisée ou généralisée, on évalue le pourcentage des sites touchés par l'affection. Jusqu'à 30% des sites touchés, on considère que la pathologie est localisée, au-delà de 30% elle sera généralisée [35].

Dans le cadre du Serious Game, nous allons nous limiter à la description :

- de l'état sain
- de la gingivite
- de la parodontite chronique
- de la parodontite agressive
- de la gingivite/parodontite ulcéro-nécrotique aiguë

## **2.2.Epidémiologie des maladies parodontales**

### Dans le monde

Ces pathologies présentent une prévalence de 30 à 50%. D'après la base de données de l'OMS, la fréquence des parodontites sévères est inférieure ou égale à 10%. En fonction du pays analysé, ces valeurs varient de 0 à 40% pour l'Europe et de 0 à 75% pour l'Afrique.

La gingivite présente une prévalence de 80% en Europe.

Par ailleurs la perte du tissu de soutien augmente avec l'âge. Cependant la parodontite ne doit pas être vue comme une pathologie liée à l'âge [36-38].

L'âge dit « critique » de la durée de vie dentaire en rapport avec la destruction parodontale est estimé aux alentours de 60 ans [39].

### En France

Plus de 1,1 million de patients présentent une perte d'attache d'au moins 7mm. La perte d'attache augmente significativement avec l'âge. Les hommes présentent un pourcentage de perte d'attache supérieur par rapport aux femmes.

Environ un quart de la population présente une pathologie localisée. Il s'agit principalement de pathologies avec des pertes d'attache légères ou modérées.

70% de la population présente une pathologie généralisée présentant notamment des pertes d'attache légères ou modérées. Le reste de la population présente une perte d'attache de moins de 1 mm.

La moyenne de perte d'attache montre des différences significatives par type de dents. Par ordre de fréquence, nous avons les molaires, les prémolaires puis les incisives et canines (Figure 9) [37].

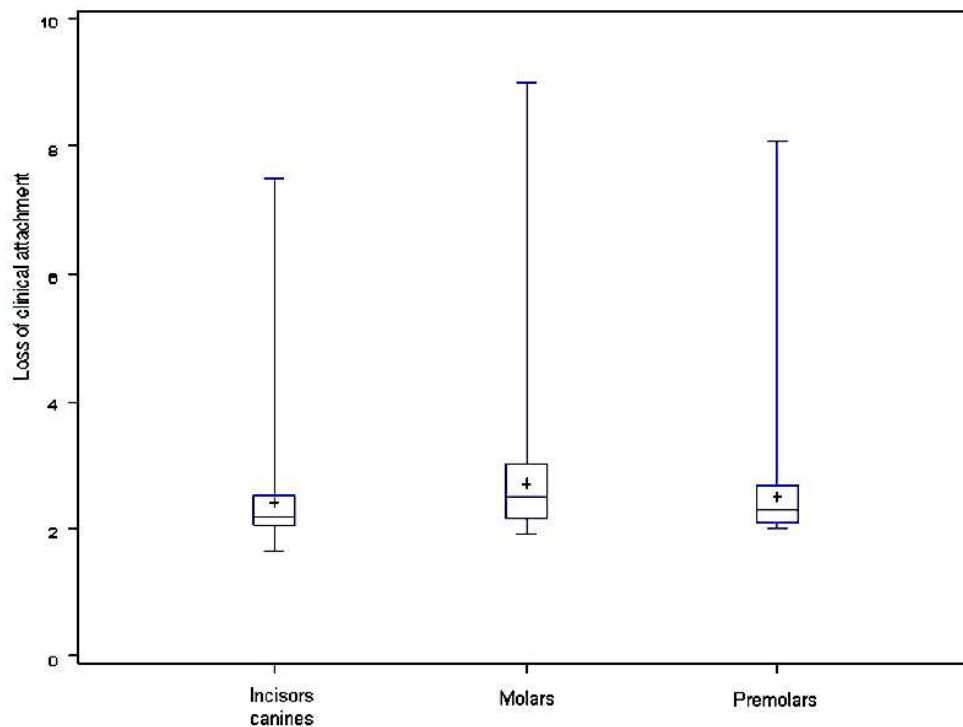


Figure 9 : pourcentage moyen de perte d'attache par type de dents [37]

## **2.3.Evolution des concepts**

Les bactéries vont s'accumuler dans la cavité buccale. Cette accumulation va former le biofilm. Il est le résultat d'interactions entre les différents composants de l'environnement buccal et de la flore microbienne.

Les biofilms sont donc des accumulations bactériennes hétérogènes, adhérentes à la surface dentaire et situées notamment au niveau du sulcus. Sa composition est faite d'une communauté microbienne riche en bactéries aérobies et/ou anaérobies entourées d'une matrice intercellulaire. Cette matrice est à la fois d'origine microbienne et salivaire.

Les biofilms sont classés selon leur localisation et leur pouvoir pathogène.

Selon la localisation, nous distinguons :

- Le biofilm supra-gingival principalement constitué de bactéries aérobies.
- Le biofilm sous-gingival constitué principalement de bactéries anaérobies à l'origine des pathologies parodontales.

Différents concepts ont été proposés concernant le développement et la composition des biofilms et leur impact pathologique.

### La plaque non-spécifique

Ce concept admet que toute plaque est capable de causer une maladie. Elle survient lors d'une augmentation globale du nombre de bactéries. Toute la flore microbienne est considérée comme pathogène [40].

Si la quantité de plaque augmente, il y a augmentation de la production de substances irritantes qui finissent par entraîner l'inflammation gingivale.

Cependant, l'hypothèse de la plaque non spécifique ne peut expliquer que certains individus qui ont de la plaque depuis longtemps et une gingivite ne développent pas de parodontite, tandis que d'autres, avec peu de plaque, ont une plus faible résistance à la pathologie. En comparant les sites sains et les sites pathologiques, il a été démontré une augmentation de micro-organismes à Gram-.

## La plaque spécifique

Ce concept estime que des espèces bactériennes spécifiques sont à l'origine des pathologies. Cependant, aucune des bactéries analysées n'a été retrouvée dans des concentrations satisfaisantes [40].

## Biofilm et plaque spécifique

Le concept de plaque spécifique présentant des limites, la notion d'infection polymicrobienne prit son essor. Des espèces bactériennes s'associent en complexes bactériens. Il y aura organisation qualitative et spatiale. Ce qui donne naissance à la notion de biofilm.

Les bactéries ne sont alors plus isolées d'après la théorie de la plaque spécifique qui admet que chaque pathologie serait associée à une écologie bactérienne particulière. De même la flore sous-gingivale est déterminante dans le développement de la maladie [40].

La culture des prélèvements de plaque provenant de sites atteints a permis d'associer certaines espèces bactériennes à certaines formes de pathologies parodontales [41-45].

L'association entre un micro-organisme donné et la maladie se fait par l'augmentation de la proportion de ce micro-organisme au niveau du site d'infection et une diminution/absence au niveau des sites sains ou après traitement.

Cependant, des espèces suspectées comme étant des parodonto-pathogènes sont retrouvées aussi bien dans les sites actifs qu'inactifs.

L'éradication des « pathogènes exogènes » entraîne le changement du microbiome. Il passe d'un état associé à la pathologie à un état compatible avec la santé parodontale.

L'incapacité à expliquer pourquoi certains individus développent une maladie parodontale alors que d'autres non, entraîne des difficultés à comparer les données, sans compter qu'il a été démontré l'existence de variations intra- et inter-individuelles.

Avec plus de 700 espèces bactériennes présentes au niveau des poches parodontales, beaucoup ne peuvent être cultivées et/ou difficiles à identifier.



## **2.4.Le biofilm**

D'après Kolenbrander *et al.*, les biofilms capables de générer des pathologies parodontales suivent un processus de formation dynamique [46].

En premier lieu il y a formation de la pellicule exogène acquise (PEA) sur les surfaces bucco-dentaires. Il s'agit d'un film salivaire maintenu par le biais des protéines et glycoprotéines de la salive.

Les bactéries pionnières vont alors se fixer sur la PEA. Les colonisatrices précoces vont se rajouter ensuite. Enfin les colonisatrices tardives complètent cette structure. Ces bactéries sont à Gram-, anaérobies strictes ou capnophiles (Figure 10).

La structure ainsi formée dispose d'un système circulatoire. Les bactéries et les microcolonies sont capables de communiquer entre elles ce qui signifie que les micro-organismes sont capables d'échanger des métabolites, des facteurs de résistance ainsi que de virulence. Il y a un phénomène de coopération qui se fait entre les espèces bactériennes. Ce quorum sensing implique la régulation d'expression de gènes spécifiques par l'accumulation de signaux intervenant dans la communication inter-cellulaire. Il est capable d'influencer la structure de la communauté en favorisant la croissance d'espèces bénéfiques pour le biofilm et en diminuant la croissance d'espèces compétitrices [47].

Ce biofilm va progressivement se comporter comme un organisme à part entière à même de protéger les bactéries des granulocytes neutrophiles et des substances bactéricides.



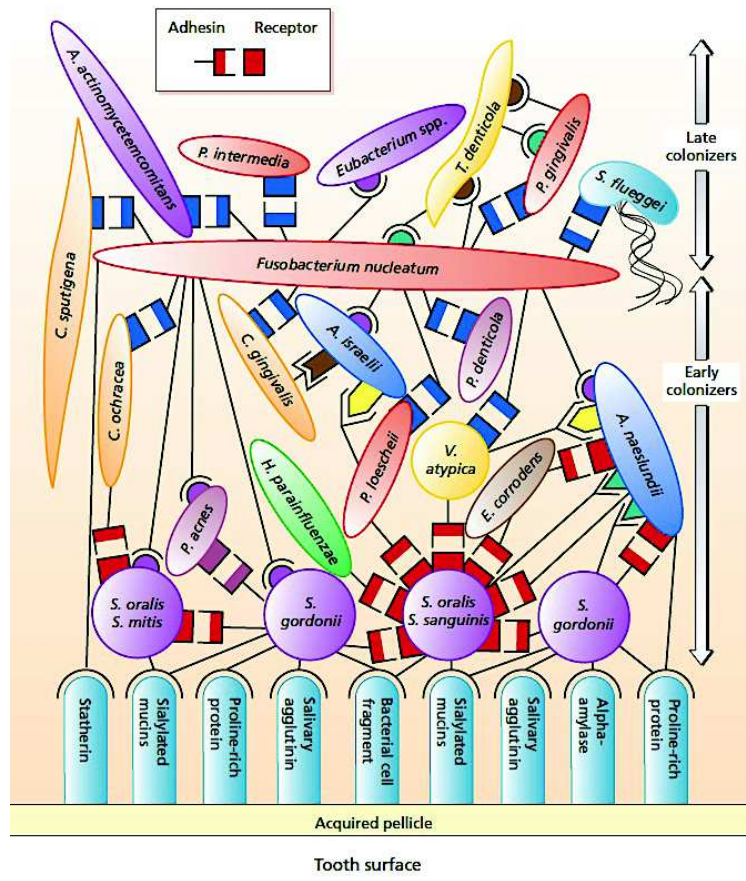


Figure 10 : formation du biofilm parodontal [47]

## 2.5. Complexes bactériens

Les maladies parodontales sont des infections polymicrobiennes. Il est nécessaire qu'il y ait une coopération entre les diverses espèces bactériennes.

Afin de pouvoir définir les bactéries responsables de la parodontite, nous pouvons employer les postulats de Koch modifiés par Socransky. Les critères suivants permettent de déterminer si une espèce est parodonto-pathogène :

- le micro-organisme doit être présent en quantité plus élevée dans les sites atteints actifs que dans les sites non atteints inactifs
- son élimination entraîne l'arrêt de la propagation de la pathologie
- le micro-organisme doit posséder des facteurs de virulence en accord avec la physiopathologie de la maladie
- il doit déclencher une réponse immunitaire de l'hôte
- les tests sur des modèles animaux doivent confirmer son pouvoir pathogène [48]

Les études de Socransky [49] ont ainsi pu mettre en évidence certains pathogènes majeurs et ont pu déterminer une classification en fonction du degré de pathogénicité. Afin de déterminer ces complexes bactériens, l'analyse a porté sur plus de 13000 échantillons de biofilm sous-gingival provenant de 185 sujets à différents stades de santé ou de maladie parodontale [49] (Figures 11 et 12).

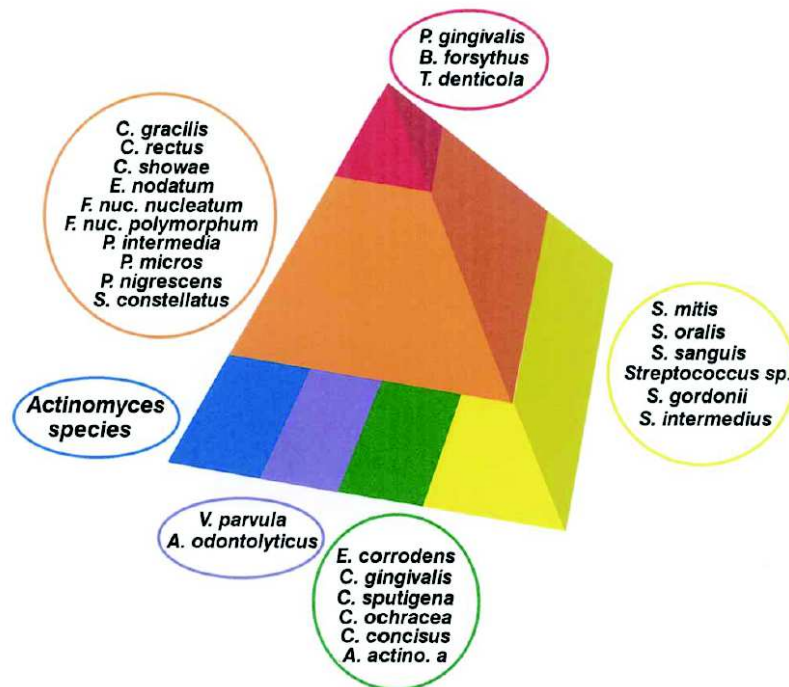


Figure 11 : diagramme d'association entre espèces sub-gingivales [50]

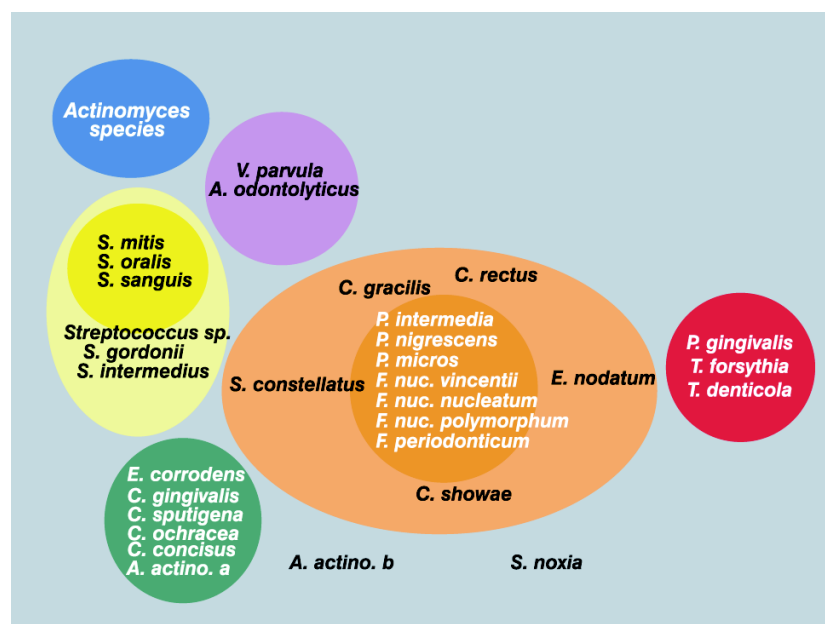


Figure 12 : une autre représentation des espèces au sein d'un même complexe microbien et entre les complexes microbiens [51]

La figure 13 indique les régions dans la zone sous-gingivale semblant contenir les différents complexes microbiens.

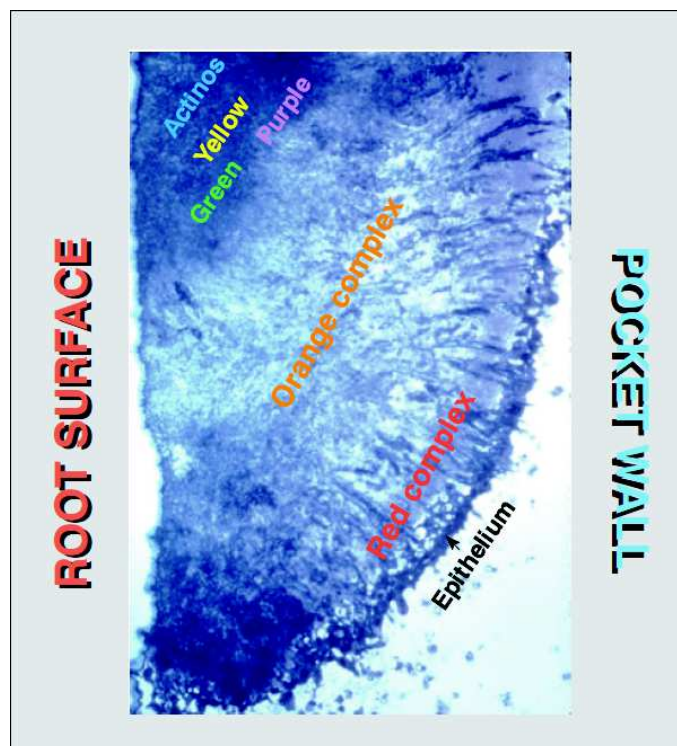


Figure 13 : coupe histologique de la plaque sub-gingivale colorée au bleu de méthylène. La surface dentaire est à gauche, la bordure épithéliale de la poche parodontale est à droite [51].

Les complexes jaune et vert sont souvent associés entre eux, tandis que les complexes orange et rouge sont toujours en association.

Lors du développement de l'écosystème, certaines espèces dites pionnières vont coloniser l'habitat en premier. Elles vont souvent être remplacées par d'autres espèces après qu'elles aient modifié l'environnement. Il existe deux types de succession.

Dans le cas de la succession autogénique, les bactéries résidentes modifient l'environnement de telle sorte qu'elles finissent par être remplacées par des espèces plus adaptées au nouvel habitat.

La succession allogénique consiste au remplacement d'un type de communauté par un autre en raison de l'altération de l'habitat par des facteurs non microbiens comme des changements dans les propriétés physiques ou chimiques de la région ou des changements au niveau de l'hôte [51].

Le développement de la gingivite fournit un exemple de succession microbienne. Il a été démontré que l'arrêt du brossage des dents chez des sujets sains pendant 28 jours entraînait une accumulation rapide de plaque dentaire. La gingivite se développe entre 10 et 21 jours chez tous les sujets. Le rétablissement d'une hygiène orale supprime la plaque ainsi que la gingivite.

La figure 14 est un schéma montrant la succession bactérienne.

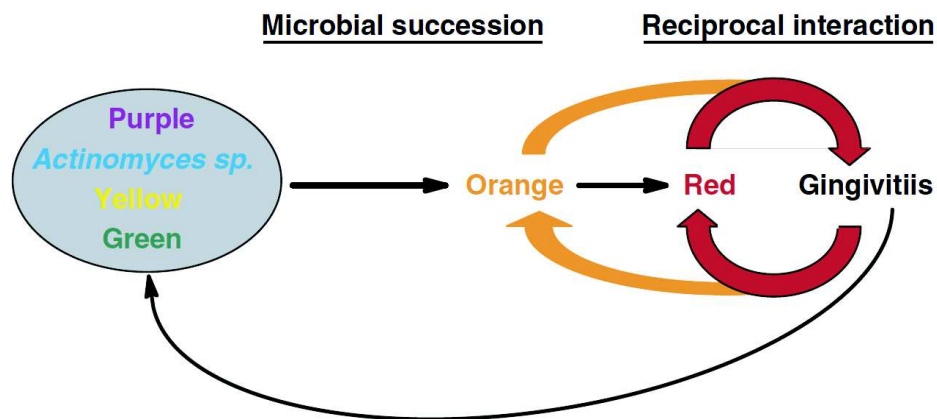


Figure 14 : succession microbienne au niveau de la plaque dentaire [51]

Les complexes orange et rouge vont interagir et stimuler leur propre croissance [51].

Chez les patients atteints d'une parodontite, il y a une augmentation en proportion des espèces des complexes orange et rouge présentes dans la plaque sous-gingivale [52-61].

Chaque individu possède une flore spécifique, cette communauté bactérienne de la flore commensale, symbiotique et pathogénique partage notre espace corporel [62, 63]. Le microbiome oral est particulièrement important pour la santé car il peut causer aussi bien des pathologies orales que systémiques [64]. Le concept de microbiome humain a été suggéré par Joshua Lederberg [63]. Ci-dessous un exemple de distribution bactérienne par sites corporels (Figure 15).

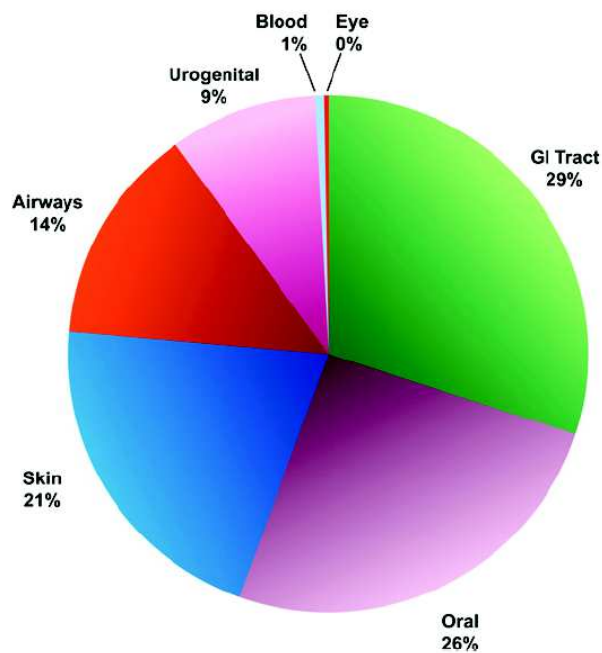


Figure 15 : distribution des bactéries, séquencées par le HMP (Human Microbiome Project), par sites [62].

## **2.6.Microbiome**

Des études récentes examinant les interactions hôtes-bactéries ont révélé que les bactéries commensales ne protègent pas simplement l'hôte en occupant des niches, mais que les interactions bactériennes avec les tissus de l'hôte peuvent promouvoir le développement de structures tissulaires fonctionnelles.

Les facteurs de ces communautés bactériennes contribuent à la santé parodontale. Ils peuvent également révéler comment les communautés responsables des maladies parodontales perturbent les fonctions normales.

Une rupture dans la communauté microbienne peut créer une dysbiose. Elle assure un lien entre les modifications systémiques (comme le diabète), les facteurs de risque exogènes (comme le tabac) et la communauté bactérienne, ceci pouvant conduire à la destruction du parodonte [66].

Plusieurs études ont été réalisées afin d'en savoir plus sur cet écosystème selon différentes caractéristiques (état sain/pathologique, profondeur de poche, saignement au sondage, port de prothèse, type de dent).

Les schémas ci-dessous dévoilent diverses espèces bactériennes présentes dans la cavité buccale.

La figure 16 montre le pourcentage de bactéries situées dans les sites selon la profondeur de poche.

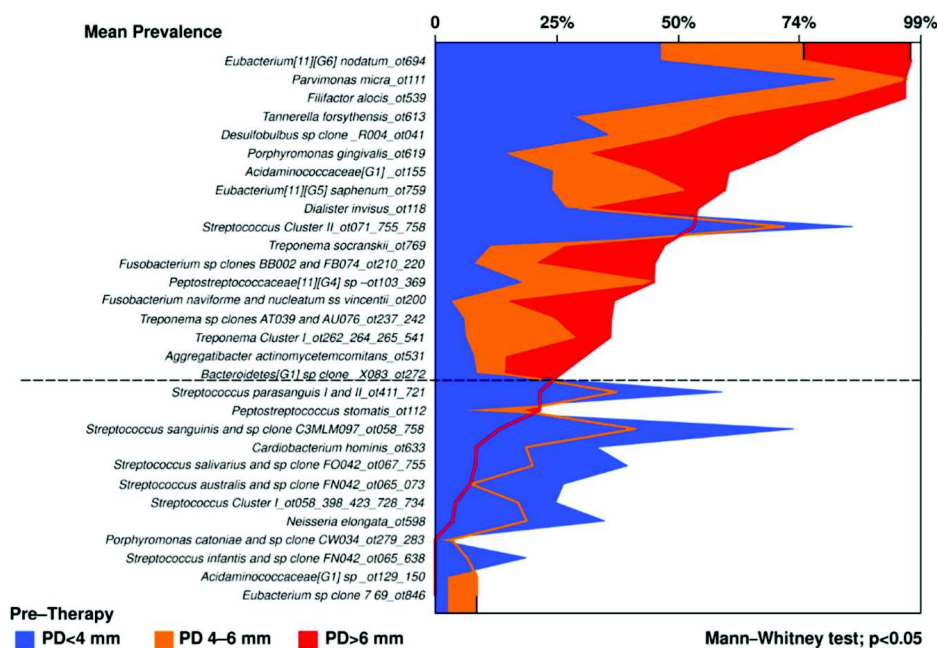


Figure 16 : taxa bactériens détectés dans les sites selon la profondeur de poche [67].

Les données indiquent que les espèces des complexes vert et orange augmentent en proportion dans les échantillons présentant de fort taux de plaque, tandis que la proportion des bactéries du genre *Actinomyces* et du complexe violet diminuait. La proportion des espèces du complexe rouge présentes dans les biofilms supra-gingivaux ne semble pas être influencée par la quantité de plaque. La présence d'inflammation gingivale et de poches profondes dans les tissus adjacents aux sites prélevés est en corrélation avec une augmentation de la masse du biofilm (Figure 17).



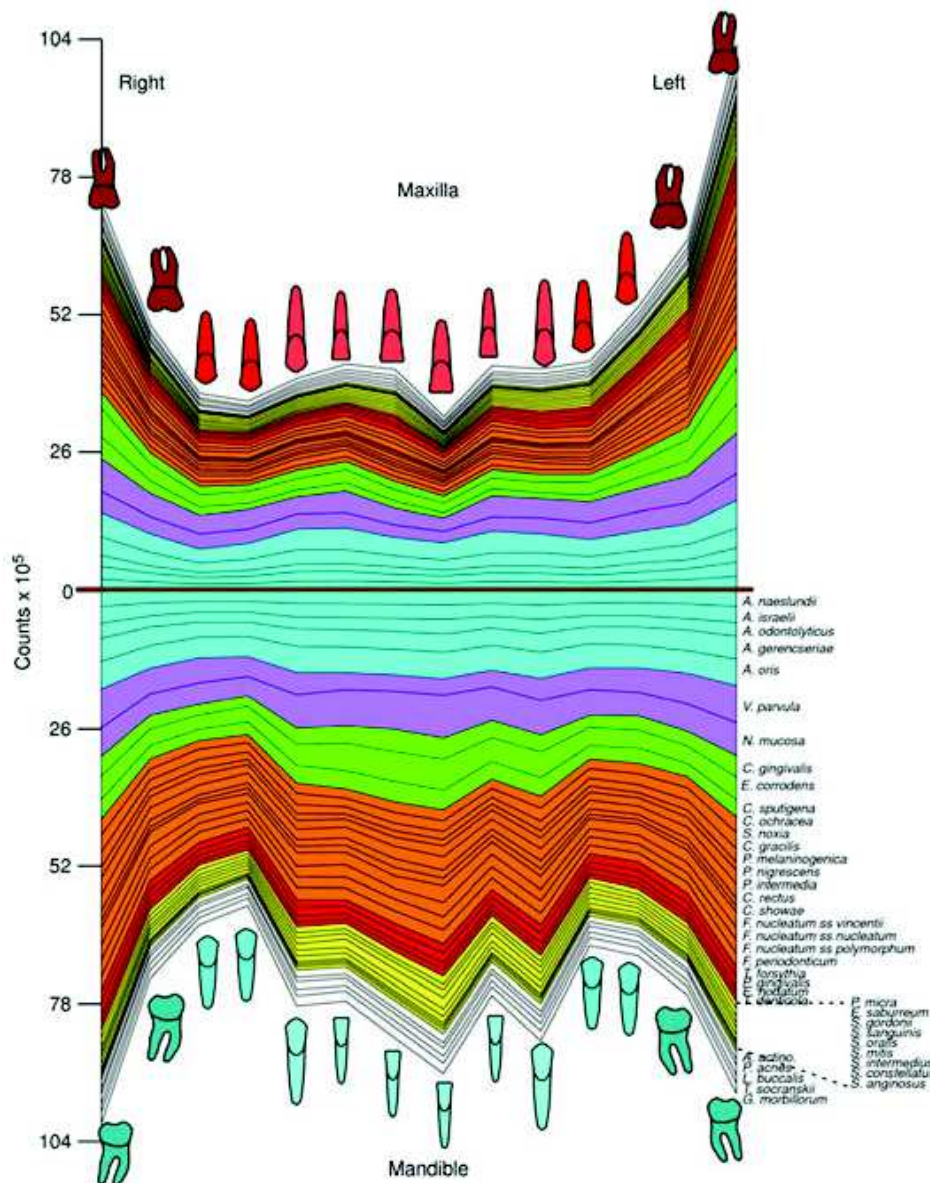


Figure 17 : valeur moyenne de 40 espèces du biofilm supra-gingival au niveau de la surface de chaque dent chez 187 patients. La partie supérieure du tableau représente le maxillaire, la partie inférieure la mandibule [67].

Des études portant sur des espèces bactériennes provenant d'échantillons de la plaque supra-gingivale se sont intéressées à l'évolution de la succession dans le temps. Les résultats confirment que l'adhésion mécanique à la surface des dents provient d'une spécificité d'attache provenant des colonisateurs précoces, tels que les espèces du complexe jaune (*Streptococcus intermedius*, *S. oralis* et *S. mitis*). Leur nombre et proportion augmentent au fil des heures après retrait de la plaque. La recolonisation de l'environnement supra-gingival se fait rapidement, atteignant le niveau observé avant traitement en 2 jours. En particulier, les espèces

telles que *Veillonella parvula*, *C. gingivalis*, *E. corrodens*, *Neisseria mucosa* et *F. nucleatum* semblent prospérer durant les 7 jours suivant le traitement. En dépit d'un nombre moyen de bactéries plus élevé en comparaison avec les patients sains, la recolonisation à 7 jours de l'environnement présente des similitudes avec le groupe sain (Figure 18).

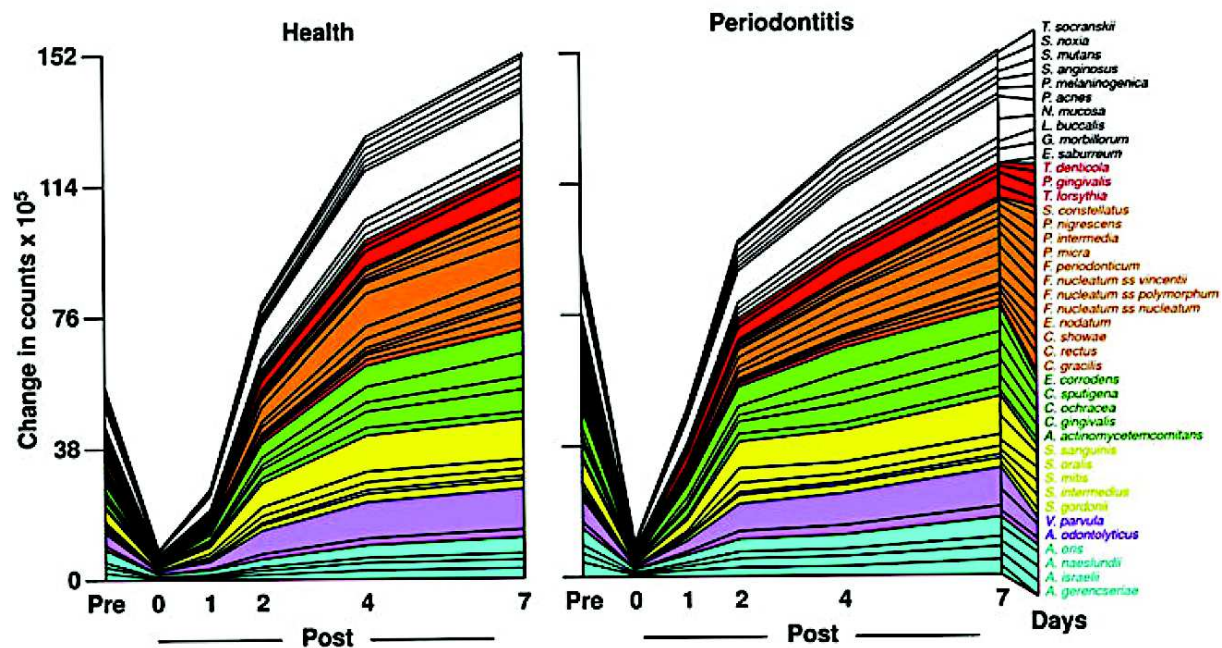


Figure 18 : évolution de la population bactérienne supra-gingivale chez 38 patients sains et 17 patients atteints de parodontite avant nettoyage professionnel, immédiatement après et 1, 2, 4 et 7 jours post-interventionnel. Les patients se sont abstenus de faire les différentes procédures d'hygiène [67].

Les patients atteints de parodontite ont un biofilm sous-gingival plus important que les patients sains.

Lorsque la cinétique d'accumulation du biofilm fut étudiée, il fut noté une augmentation marquée du nombre d'espèces entre 2 et 4 jours. Un plateau se fait à ce moment-là puis une deuxième croissance s'opère entre 4 et 7 jours. Cette phase transitoire peut correspondre à un changement de l'environnement, induit par les bactéries en croissance lors du début de la recolonisation.

La première vague de croissance de 0 à 2 jours est associée à une nette augmentation du groupe *Actinomyces* des complexes vert et violet. La seconde vague observée entre 4 et 7 jours est caractérisée par une nette augmentation des espèces du complexe orange. Les modifications dans le niveau d'oxygène, des nutriments disponibles ou du pH ne sont plus favo-



rables aux colonisateurs précoces mais facilitent la croissance d'autres espèces, suggérant un schéma de succession microbienne de type autogène.

Contrastant avec la figure vue plus haut, la figure suivante nous dévoile un redéveloppement du biofilm sous-gingival plus rapide chez les patients malades par rapport aux patients sains, tout particulièrement pour les membres des complexes vert et orange qui augmentent bien plus rapidement chez les patients touchés par la parodontite. Des différences significatives dans le nombre d'espèces entre les 2 groupes sont visibles 2 jours après le début de la recolonisation.

A l'inverse, les membres du complexe rouge n'atteignent pas la quantité retrouvée en moyenne chez les sujets atteints de parodontite durant les 7 jours de recolonisation, ce qui indique qu'il leur faut plus de temps pour s'installer dans la communauté sous-gingivale.

Le redéveloppement plus rapide du biofilm sous-gingival chez les sujets atteints peut s'expliquer par une plus grande source de nutriments fournis par une plus grande quantité de fluide gingival dans les poches et un plus grand nombre de cellules résiduelles laissées dans les poches après traitement mécanique. Elles peuvent contribuer à la repopulation de l'environnement (Figure 19).

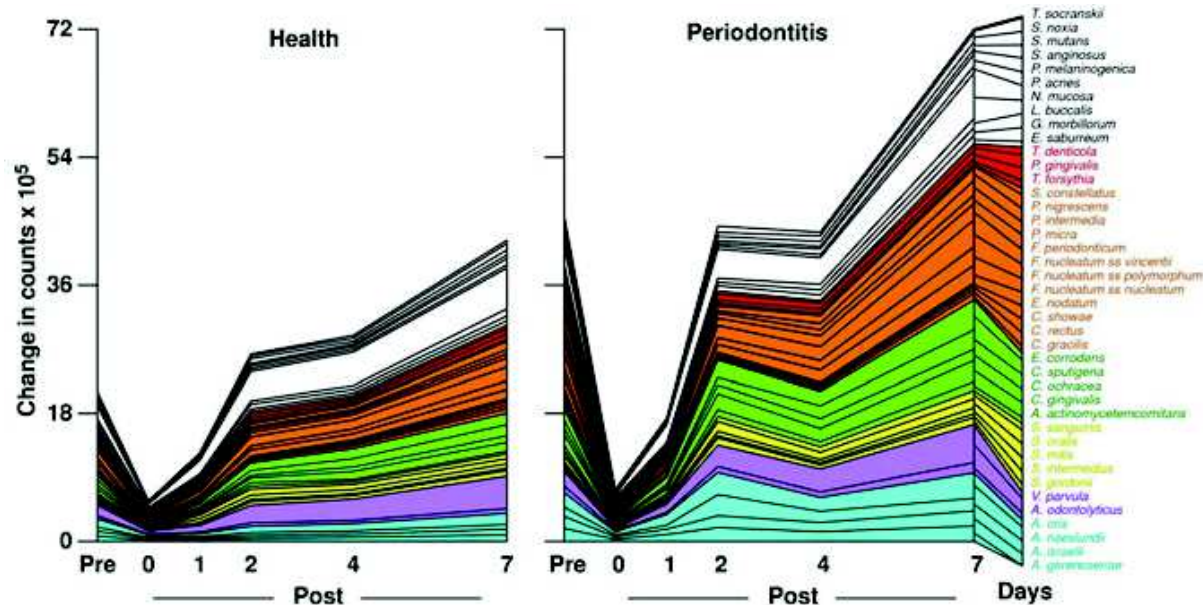


Figure 19 : valeurs moyennes des 41 espèces bactériennes sub-gingivale chez 38 patients sains et 17 sujets avec parodontite. Les échantillons ont été pris avant le nettoyage professionnel, immédiatement après puis 1, 2, 4 et 7 jours plus tard [67].

Comme nous pouvons le remarquer, il y a énormément d'espèces bactériennes présentes en bouche. Leur nombre va varier selon plusieurs facteurs tels que l'état pathologique, le type de dent, la profondeur de poche.

## **2.7. Microbiologie de la cavité buccale**

Afin d'élaborer le Serious Game, nous allons décrire les bactéries faisant parties des complexes orange et rouge du diagramme de Socransky. Certaines bactéries d'autres complexes seront également traitées.

Dès lors que l'écosystème oral devient favorable au développement d'une maladie parodontale, cela ne signifie pas pour autant que toutes les espèces bactériennes soient impliquées. Certaines communautés parviennent à se développer davantage grâce à un environnement modifié (par elles-mêmes ou par d'autres facteurs).

La prise en charge d'une maladie parodontale passe donc par le contrôle et la réduction de ces populations bactériennes. De même, les habitudes des patients doivent être modifiées afin d'obtenir un environnement permettant le retour à un équilibre plus sain.

Dans tout cet écosystème, certaines espèces bactériennes sont plus ou moins présentes selon la pathologie rencontrée. Parvenir à réduire ces populations permet le plus souvent de retourner à un état jugé plus sain.

### **2.7.1. *Porphyromonas gingivalis (P.g)***

#### Description

Bactérie non mobile, non sporulée et assaccharolytique (Figure 21). Elle est de type coccobacille à Gram-. Il s'agit d'une bactérie anaérobie stricte. Elle mesure 0,5-1,2 µm. Elle appartient au groupe des *Bacteroides* à pigmentation noire [68].

#### Facteurs de virulence

Ce pathogène est sans doute l'organisme oral le plus étudié au niveau moléculaire. Sa pathogénicité est attribuée à de nombreux facteurs de virulence potentiels tels que :

- les cystéines protéinases (gingipaines)

- les hémagglutinines
- le lipopolysaccharide (LPS). Il est différent de celui des autres bactéries. Le lipide A contenu dans le LPS est responsable de la réaction inflammatoire, il va réguler le système immunitaire, favoriser la réponse humorale et donc augmenter la survie de la bactérie.
- les fimbriae [69]. Ce sont des adhésines (elles permettent l'adhésion aux surfaces de la bouche). Elles confèrent la capacité à *P.g* de se fixer à la surface de l'hydroxyapatite et d'envahir des cellules épithéliales [70-72]. Elles vont également entraîner l'internalisation de la bactérie et la mobilisation du cytosquelette. Il y aura détournement de la signalisation cellulaire.
- des vésicules qui vont transmettre à distance les attributs pathogènes de *P.g*. Leur petite taille va leur permettre d'accéder aux tissus sous-jacents. La membrane de la vésicule possède les mêmes propriétés endotoxiques et antigéniques que la bactérie. Elles vont donc protéger *P.g* en fixant une partie des anticorps la reconnaissant.

Ces facteurs une fois coordonnés sont considérés comme étant à même de conférer à *P.g* la possibilité de coloniser, d'envahir les tissus de l'hôte et de récupérer des nutriments essentiels [69].

### Localisation spécifique

Sa niche est la poche sous-gingivale. Elle va la coloniser par prolifération et diffusion ou en prenant la place d'autres bactéries délogées. Cette espèce montre une augmentation en nombre et en fréquence au niveau des sites avec la sévérité des lésions parodontales [73-75] ou chez les sujets avec une parodontite non traitée [76].

### Mécanismes d'action

Elle est reconnue comme étant la principale responsable des maladies parodontales [77]. Par ailleurs, elle est impliquée comme un facteur accessoire dans certains états systémiques tels que l'athérosclérose coronarienne ou la pneumonie d'aspiration [78].

Cette bactérie fait partie des colonisatrices tardives. Cette colonisation est influencée par la salive qui sert de vecteur de transmission dans l'environnement oral. Les surfaces dentaires

couvertes de salive servent de points d'ancrage aux fimbriae, qui découvrent par ailleurs des affinités cryptiques présentes sur certaines bactéries colonisatrices précoces [69].

Ces interactions autorisent vraisemblablement *P.g* à s'attacher à un substrat consistant, empêchant sa clairance par le flux salivaire.

Des colonisatrices précoces telles que les streptococci anaérobies facilitent la colonisation de *P.g* en réduisant la tension en oxygène à des niveaux permettant la croissance anaérobie [69].

Pour qu'il y ait résorption osseuse, une distance minimale entre l'os et ce micro-organisme est requise. Elle est estimée d'après observation clinique comme devant être inférieure à 2,5 mm [79].

Diverses études ont pu démontrer la forte association de *P.g* avec les formes destructrices des maladies parodontales. Cette espèce est peu ou pas représentée dans l'état sain et la gingivite [59, 80-84].

Sa réduction implique la résolution des lésions traitées [60, 85-94].

*P.g* a été associée avec une augmentation du risque de pathologie parodontale sévère et une progression plus rapide de la maladie [95-99]. Il montre une augmentation des réponses immunitaires systémiques et locales chez les patients avec différentes parodontopathies [80, 82, 100].

Plusieurs expériences ont montré que chez presque tous les individus présentant une perte d'attache, il existe des anticorps dirigés contre *P.g*. Ceci implique que la bactérie a la capacité d'accéder aux tissus sous-jacents. Il est donc suggéré qu'elle initie ou contribue à la pathologie.

*P.g* a montré sa capacité d'envahir :

- les cellules épithéliales de la gencive *in vitro* [101-103]
- les cellules épithéliales buccales *in vivo* [104]
- les cellules endothéliales [105]

### Efficacité thérapeutique

Elle reste présente dans les sites réfractaires ce qui laisse penser qu'elle est peut-être impliquée dans le maintien de ces sites [106].

Elle est sensible à Benzylpenicilline, Ampicilline, Cefaclor, Cefuroxime, Erythromycine, Clindamycine, Cyclines (Tetracycline, Doxycycline), Métronidazole et la Ciprofloxacine (Figure 20).

Factor	Data
Association	Elevated in lesions of periodontitis Lower in sites of health, gingivitis and edentulous subjects Elevated in actively progressing lesions Elevated in subjects exhibiting periodontal disease progression Detected in cells or tissues of periodontal lesions Presence indicates increased risk for alveolar bone loss and attachment level loss
Elimination	Elimination resulted in successful therapy Recurrent lesions harbored the species Successful treatment lowered level and/or avidity of antibody
Host response	Elevated antibody in serum or saliva in subjects with various forms of periodontitis Altered local antibody in periodontitis
Virulence factors	Collagenase; endotoxin; proteolytic trypsin-like activity; fibrinolysin; hemolysin; other proteases including gingipain; phospholipase A; degrades immunoglobulin; fibroblast inhibitory factor; H <sub>2</sub> S; NH <sub>3</sub> ; fatty acids; factors that adversely affect PMNs; capsular polysaccharide; bone resorption inducing factor; induction of cytokine production from various host cells; generates chemotactic activities; inhibits migration of PMNs across epithelial barriers; Invades epithelial cells <i>in vitro</i>
Animal studies	Important in experimental pure or mixed subcutaneous infections Induced disease in gnotobiotic rats Studies in sheep, monkeys and dogs Immunization diminished disease in experimental animals

Figure 20 : principales caractéristiques de *P. gingivalis* [47]

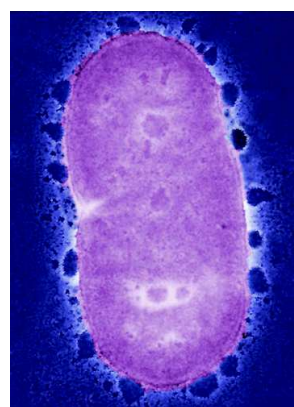
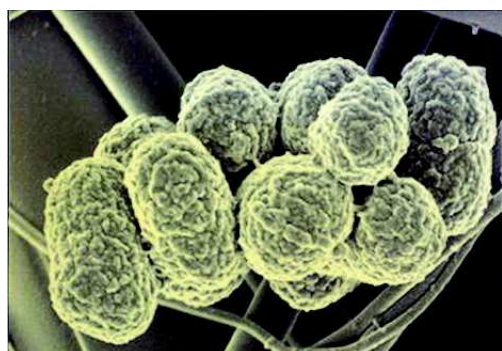


Figure 21 : *Porphyromonas gingivalis* vu au microscope électronique à balayage (Source :

<http://www.thinkatheist.com/group/healthyatheists/forum/topics/fungus-among-us-the-hu-man?commentId=1982180%3AComment%3A221094&groupId=1982180%3AGroup%3A20>

3159) et au microscope électronique (Source : [http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=Porphyromonas+Gingivalis&lang](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Porphyromonas+Gingivalis&lang)

#### POINTS CLES

- **Bactérie à Gram- anaérobie stricte**
- **Colonisatrice tardive**
- **Située dans la poche sous-gingivale, son nombre augmente avec la profondeur**
- **Principale responsable des parodontites**
- **Amoxicilline et Métronidazole efficaces**

### 2.7.2. *Tannerella forsythia* (T. f)

#### Description

C'est une espèce peu documentée qui fut renommée en 2002 [107]. Portant autrefois le nom de *Bacteroides forsythus*, elle fut décrite pour la première fois en 1979 [108].

C'est une bactérie à Gram-, anaérobie stricte non glucidolytique, en forme de bâtonnets très pléomorphes (Figure 22) [80]. La culture de cette espèce est très difficile.

Il y a association entre cette bactérie et *Fusobacterium nucleatum* du complexe orange [80].

#### Facteurs de virulence

Cette espèce produit une activité protéolytique trypsin-like, elle est positive au test BANA (Benzoyl-D-L-Arginine-b-Naphtyl-Amine), du méthylglyoxal et induit l'apoptose cellulaire.

La co-culture de *T. forsythia* avec les cellules épithéliales et les macrophages entraîne l'expression de cytokines pro-inflammatoire, de chémokines, de PGE2 et de MMP9 [109-112].

La figure 35 résume sous forme de tableau les caractéristiques de *T. forsythia*.

## Localisation spécifique

*T. forsythia* est plus fréquent dans les biofilms sous-gingivaux et sa concentration augmente avec la profondeur des poches.

D'après Tanner *et al.*, cette bactérie est une espèce majeure dans le passage de l'état sain à l'état pathologique. C'est pourquoi elle est retrouvée en plus grande quantité et fréquence chez les patients présentant une pathologie parodontale que chez les personnes saines, au niveau des sites présentant une destruction parodontale ou un abcès parodontal.

## Mécanisme d'action

Le S-layer dont dispose cette bactérie permet de mieux la visualiser au microscope électronique et contribue à la pathogénicité de l'espèce dans les maladies parodontales.

Il permet l'adhésion et l'invasion des cellules épithéliales. Il y a un plus grand risque de perte d'attache chez les adolescents porteurs de cette bactérie par rapport à ceux où elle n'est pas détectée [113-117].

Les sujets avec cette bactérie ont un plus grand risque de perte osseuse alvéolaire, de perte d'attache, de perte dentaire, que les sujets où cette espèce n'est pas détectée.

*T. forsythia* a montré une diminution en fréquence de détection après un traitement parodontal incluant un détartrage et surfaçage radiculaire, une chirurgie parodontale, ou la prise d'antibiotiques systémiques.

Elle est retrouvée au niveau des sites de récurrences [73, 81, 83, 84, 88, 91, 92, 94, 114, 118-125].

*T. forsythia* est l'espèce la plus communément détectée dans ou sur les cellules épithéliales des poches parodontales, cela indique que cette espèce est capable d'envahir.

Il a été observé que *T. forsythia* partage ses antigènes avec *P.g*, ce qui suggère que les anticorps agissent contre les deux espèces [126-128].

En utilisant la technique de la PCR (Polymerase Chain Reaction) et de l'hybridation *in situ* par fluorescence, il a été démontré que *T. forsythensis* se situe à l'intérieur des cellules de l'épithélium buccal [104]. Elle va ensuite se multiplier à l'intérieur des cellules sans utiliser ses réserves intracellulaires. Elle va les conserver pour une colonisation difficile en environnement anaérobie.

Cette méthode de colonisation permet d'éviter les conditions hypotoniques de la salive [129].



L'apoptose induite par cette bactérie peut être expliquée par la perte du potentiel de membrane mitochondriale et de l'intégrité de la membrane cellulaire [109].

### Efficacité thérapeutique

Cette bactérie est sensible au Métronidazole. Son nombre diminue suite à un traitement mécanique [47].

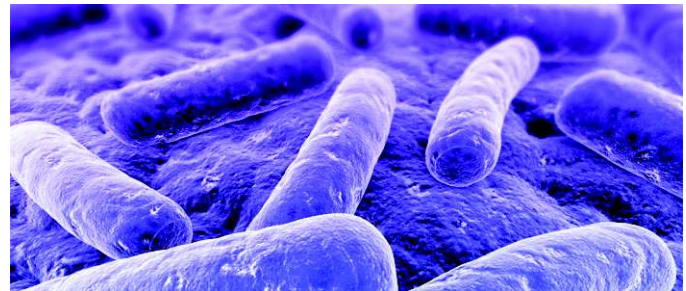
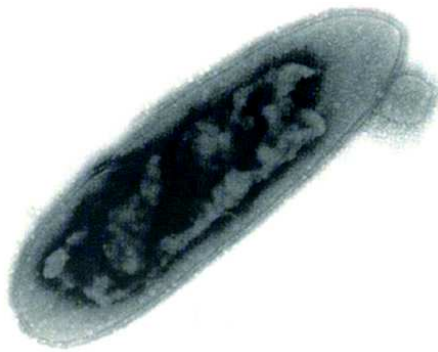


Figure 22 : *T. forsythia* vu au MET et MEB (Sources :

<http://www.tmd.ac.jp/grad/bac/TF.html> ; <http://www.medicalpress.es/tag/tannerella-forsythia/>)

Factor	Data
Association	Elevated in lesions of periodontitis Lower in sites of health or gingivitis Elevated in actively progressing lesions Elevated in periodontal abscesses Increased in subjects with refractory periodontitis Detected in epithelial cells of periodontal pockets Presence indicates increased risk for alveolar bone loss, tooth and attachment level loss
Elimination	Elimination resulted in successful therapy Recurrent lesions harbored the species Reduced in successfully treated peri-implantitis
Host response	Elevated antibody in serum of periodontitis subjects and very high in a subset of subjects with refractory periodontitis
Virulence factors	Endotoxin; fatty acid and methylglyoxal production; induces apoptotic cell death; cytokine production from various host cells; invades epithelial cells <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>
Animal studies	Increased levels in ligature-induced periodontitis and peri-implantitis in dogs Induced disease in gnotobiotic rats

Figure 23 : principales caractéristiques de *T. forsythia* [47]



#### POINTS CLES

- **Bactérie à Gram- anaérobie stricte**
- **Colonisatrice tardive**
- **Située dans la poche sous-gingivale, son nombre augmente avec la profondeur**
- **Traitement mécanique et Métronidazole efficaces**

### 2.7.3. *Treponema denticola (T.d)*

#### Description

Il s'agit d'un spirochète à Gram- de forme spiralée et mobile. C'est une bactérie anaérobie stricte.

Elle possède un filament unique axial attaché à chacune de ses extrémités (Figure 24). Ce filament est entouré d'une gaine. Il permet au Tréponème de se déplacer même dans les environnements visqueux.

#### Facteurs de virulence

*T. denticola* joue un rôle dans la pathogénicité des abcès et produit un grand nombre de facteurs de virulence potentiels. Parmi les facteurs de virulence majeurs, la dentilisine (de la famille des protéases subtilisine) affecte un grand nombre de substrats protéiques incluant la fibronectine, la laminine et le fibrinogène.

Cette espèce prolonge le remodelage tissulaire et ralentit la guérison parodontale après traitement [130-134].

#### Localisation spécifique

Ce micro-organisme est surtout retrouvé dans les sillons gingivo-dentaires. Dans les sites sains, il y a peu ou pas de spirochètes, au niveau des sites de gingivites sans perte d'attache il

Il y a un niveau faible à modéré alors qu'au niveau des poches les plus profondes, elles sont présentes en grand nombre.

La localisation de spirochète au niveau de l'épithélium des poches parodontales facilite l'attache de cette espèce sur les cellules épithéliales et l'invasion des tissus adjacents

### Mécanismes d'action

Elle est impliquée en tant qu'agent étiologique de gingivite ulcéro-nécrotique aiguë (jusqu'à 50% de prévalence) du fait de sa présence dans les tissus prélevés au niveau des sites infectés.

Ce spirochète est associé avec un risque accru de développement de gingivite et parodontite.

*T. denticola* semble être en première ligne des lésions parodontales [135-138]. Des études montrent que cette bactérie est fréquemment retrouvée lors des parodontites sévères et de certaines formes de parodontites [76, 139-146].

Elle diminue lorsque le traitement est un succès mais augmente dans les sites persistants.

### Efficacité thérapeutique

Le succès d'un traitement parodontal est accompagné par la diminution en quantité et en proportion de l'espèce.

Cette réduction est obtenue, d'après plusieurs études, grâce à l'utilisation de Métronidazole et d'un traitement mécanique [147].

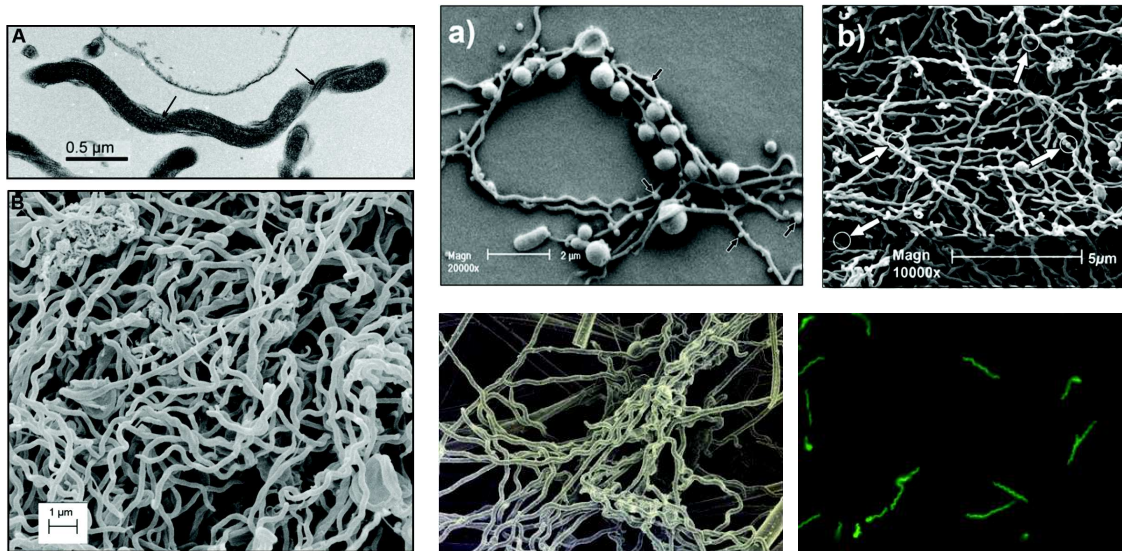


Figure 24 : *Treponema denticola* vu au microscope électronique à balayage (Sources : - <http://jdr.sagepub.com/content/90/6/691/F2.large.jpg> -<http://loveperio.com/2012/08/10/localized-delivery-antibiotics-in-periodontal-therapy/> -<http://jdr.sagepub.com/content/90/10/1155/F1.large.jpg>) et au microscope optique à fluorescence (Source : <http://www.sciencedaily.com/releases/2012/02/120207202628.htm>)

#### POINTS CLES

- **Bactérie à Gram- anaérobie stricte**
- **Colonisatrice tardive**
- **Située dans la poche sous-gingivale, son nombre augmente avec la profondeur**
- **Surfaçage et Métronidazole efficaces**

#### 2.7.4. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a)*

Anciennement nommée *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, elle fut rebaptisée en 2006 [148].

##### Description

*A.a* est un micro-organisme de petite taille, non-mobile, saccharolytique, à Gram-, capnophile, circulaire (Figure 25). Elle forme des colonies convexes en forme d'étoile lorsqu'elle

est cultivée sur des plaques de géloses chargées en sang (Figure 27) [47]. Sa taille va de 0,1 à 1µm [80].

### Facteurs de virulence

Cette espèce produit des métabolites potentiellement pathogènes incluant les leucotoxines [149] et des cytotoxines entraînant la mort cellulaire [150, 151].

*A.a* a montré *in vitro* sa capacité à envahir des cellules gingivales épithéliales humaines [152, 153], des cellules vasculaires endothéliales humaines [154] et des cellules épithéliales buccales *in vivo* [155]. De plus des études montrent que *A.a* induit l'apoptose [109, 156].

Diverses données montrent que *A.a* est un pathogène majeur de la parodontite agressive localisée (LAP). Cependant cela ne veut pas dire qu'il s'agit de la seule cause à l'origine de cette pathologie, en raison de l'existence de certains sujets présentant une LAP mais en l'absence de ce pathogène et des anticorps dirigés contre lui [157, 158].

*A.a* a été impliquée dans plusieurs formes de parodontites rencontrées chez l'adulte, notamment la chronique (moins fréquemment et en moins grand nombre que chez les sujets avec LAP [159, 160]), mais son rôle est moins évident. Cette bactérie est parfois retrouvée chez les individus sains [159, 161, 162]. Elle est présente chez plus de 36% de la population normale [163].

Elle peut occuper de 40 à 100% des sites chez les sujets atteints de parodontites agressives [164].

Elle dispose de plusieurs facteurs de virulence qui sont les suivants : leucotoxine, cytotoxine, lipopolysaccharide et antigène de la capsule polysaccharidique.

-La leucotoxine appartient à la famille des Repeats-in-Toxin. Elle est cytotoxique envers les polymorphonucléaires (PMN) car elle crée des pores au niveau de leur membrane. Le nombre de PMN diminue, la bactérie sera donc davantage protégée contre la phagocytose [165].

De plus il va y avoir induction d'apoptose car *A.a* va pénétrer dans les cellules et donc échapper au système immunitaire [166].

-La cytotoxine quant à elle va bloquer la synthèse de l'ADN des fibroblastes ce qui va faire fortement chuter leur prolifération [167].

-Le lipopolysaccharide (LPS) et l'antigène de la capsule polysaccharidique vont stimuler la résorption osseuse.

Le LPS va induire le relargage des cytokines contenues dans les macrophages. Elles vont être responsables de l'inflammation et de la résorption [168].

-*A.a* peut également relâcher des vésicules chargées de facteurs de virulence.

De plus, la bactérie est capable d'envahir les tissus gingivaux et d'utiliser son cytosquelette pour se déplacer [169]. Elle entraîne un déséquilibre de l'écosystème et augmente les risques de pertes d'attache [170].

### Localisation spécifique

Cet organisme se déplace de l'environnement supra-gingival à l'environnement sous-gingival. A partir de là, il va envahir l'épithélium de la poche et les tissus de jonction adjacents [155].

Sa présence est quatre fois plus probable au niveau des défauts infra-osseux plutôt qu'au niveau des défauts supra-osseux [171]

### Mécanismes d'action

Cette bactérie est la première à être reconnue comme potentielle espèce parodonto-pathogène due à une forte fréquence de détection et à un nombre élevé de lésions dans le cas des LAP [161, 172-177]. Il a été démontré que la majorité des sujets avec une LAP produisent localement [178-181] un taux très élevé d'anticorps dirigés contre *A.a*. [182-187].

Il est suspecté que *A.a* initialise la colonisation de la cavité buccale par la fixation sur la surface des cellules épithéliales [188]. Elle possède des protéines adhésives spécifiques.

*A.a* se déplace des cellules épithéliales buccales vers la plaque supra-gingivale, probablement en étant attachée aux dents grâce à ses fimbriae [188]. Autrement *A.a* peut s'attacher à d'autres espèces bactériennes colonisatrices par coaggrégation [189].

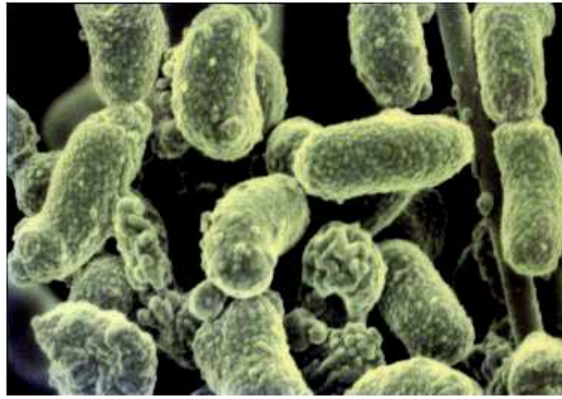


Figure 25 : *A.a* vu au microscope électronique à balayage  
(<http://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/lactinobacillus-actinomyces-comitans-et-maladies-parodontales.html>)

### Variabilité d'espèces

Il existe 6 sérotypes d'*A.a* (a, b, c, d, e, f). Ils semblent être présents à l'état naturel [190]. Le sérotype le plus fréquemment isolé dans des lésions LAP chez des patients était le « b » [191]. Le sérotype « a » était le plus souvent détecté chez les patients avec une parodontite chronique [176]. Ces résultats corroborent indirectement les valeurs d'anticorps retrouvés pour les deux sérotypes [183].

### Efficacité thérapeutique

Lorsque la pathologie est traitée avec succès, cette espèce est éliminée ou réduite en quantité [91, 192-197].

Plusieurs études ont démontré que la prise en charge par un détartrage-surfaçage associé à une prise d'antibiotiques (Amoxicilline et Métronidazole) permet une disparition quasi complète de cette espèce 3 à 9 mois après la thérapeutique [198].

Il est observé un gain d'attache significatif ainsi qu'une diminution de la profondeur de poche.

La figure 26 est un tableau résumant les principales caractéristiques de *A.a*.

Factor	Data
Association	Elevated in lesions of localized juvenile periodontitis (LJP), prepubertal or adolescent periodontal disease Lower in health, gingivitis and edentulous subjects or sites Elevated in some adult periodontitis lesions Elevated in active lesions of juvenile periodontitis Detected in prospective studies Detected in apical areas of pocket or in tissues from LJP lesions
Elimination	Elimination or suppression resulted in successful therapy Recurrent lesions harbored the species
Host response	Elevated antibody in serum or saliva of LJP patients Elevated antibody in serum or saliva of chronic periodontitis patients Elevated local antibody in LJP sites
Virulence factors	Leukotoxin; collagenase; endotoxin; epitheliotoxin; fibroblast inhibitory factor; bone resorption inducing factor; induction of cytokine production from macrophages; modification of neutrophil function; degradation of immunoglobulins; cytolethal distending toxin (Cdt); induces apoptotic cell death Invades epithelial and vascular endothelial cells <i>in vitro</i> and buccal epithelial cells <i>in vivo</i>
Animal studies	Induced disease in gnotobiotic rats Subcutaneous abscesses in mice

Figure 26 : Tableau récapitulatif des principales caractéristiques de *A.a* [47]

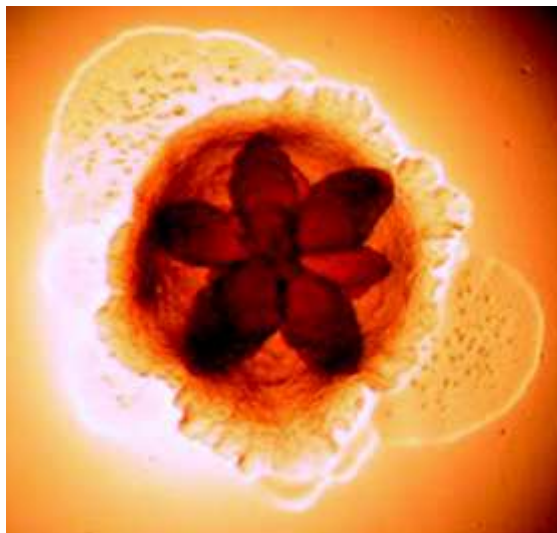


Figure 27 : *A.a* vu au microscope optique (Source : <http://schaechter.asmblog.org/schaechter/2013/07/aggregatibacter-actinomycetemcomitans-a-unique-exotoxin-producing-oral-bacterium-.html>=5)



### POINTS CLES

- **Bactérie à Gram- non-mobile, capnophile**
- **Située dans la poche sous-gingivale, plus présente au niveau des défauts infra-osseux**
- **Traitement mécanique et combinaison d'Amoxicilline et de Métronidazole efficaces**

## 2.7.5. *Campylobacter rectus (C.r)*

### Description

Bacille anaérobie stricte à Gram-. Sa morphologie est spiralée et incurvée. Sa taille va de 0,2 à 0,5 µm.

Selon les espèces, cette bactérie colonise de 10 à 19% des sites d'un individu sain. Chez un sujet atteint de parodontite, elle va coloniser de 30 à 40% des sites.

### Facteur de virulence

*C. rectus* produit une leucotoxine, elle fait partie des deux seules espèces possédant cette caractéristique. Cette espèce est capable de stimuler les fibroblaste gingivaux humains, entraînant la sécrétion d'IL-6 et d'IL-8 [199, 200].

### Localisation spécifique

*C. rectus* se situe au niveau des sites sous-gingivaux en denture temporaire, mixte et définitive [201, 202]. Elle est présente en grande quantité principalement au niveau des sites pathologiques.

### Mécanisme d'action

Il ne s'agit pas d'une bactérie pionnière, elle va cependant servir d'intermédiaire pour l'ancrage des bactéries tardives. Cette bactérie utilise l'hydrogène comme source d'énergie.

*C. rectus* aide à l'initiation de la pathologie parodontale par l'augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoire et le S-layer permet de modérer la réaction de défense, facilitant ainsi la survie de l'espèce. Elle est présente en plus grande quantité en cas de parodontite agressive en comparaison avec d'autres formes de parodontites.

La présence de cette espèce au niveau de la plaque sous-gingivale chez la femme enceinte augmente le risque de naissance avant terme [203-206].

### Efficacité thérapeutique

*C. rectus* est trouvée moins fréquemment et en plus faible nombre après une thérapeutique réussie [73, 89, 116, 207-216].

Elle est sensible aux macrolides, tétracyclines, fluoroquinolones.

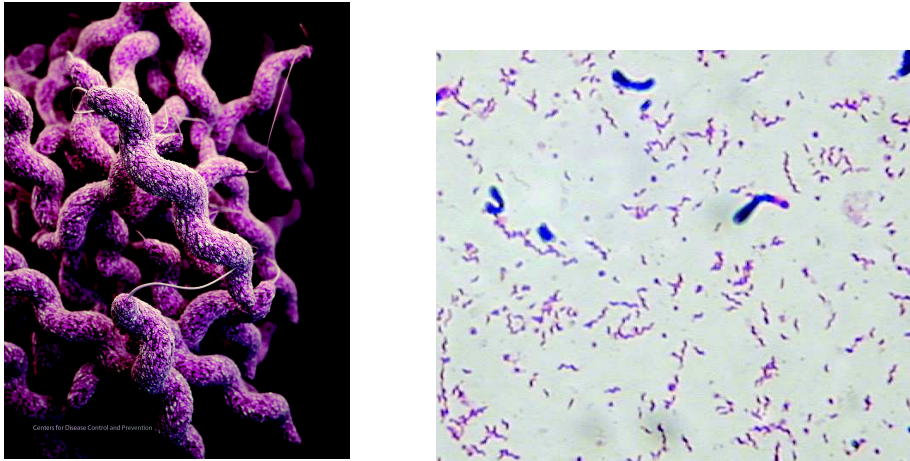


Figure 28 : vue d'artiste de *Campylobacter* (Source : <http://www.cdc.gov/foodsafety/spotlight/food-safety-data-2013.html>) et observation au microscope optique (Source : [http://www.geniebio.ac-aix-marseille.fr/biospip/spip.php?article252&id\\_document=826](http://www.geniebio.ac-aix-marseille.fr/biospip/spip.php?article252&id_document=826))

#### POINTS CLES

- **Bactérie à Gram-**
- **Bactérie intermédiaire**
- **Située dans la poche sous-gingivale**
- **Macrolide efficace**

## 2.7.6. *Eubacterium*

### Description

*Eubacterium nodatum*, *Eubacterium brachi* et *Eubacterium timidum* sont des bactéries à Gram+, anaérobies strictes, petites et pléomorphiques

Elles sont difficiles à cultiver, particulièrement lors de la première isolation et grandissent dans des tubes de sang gélifié.

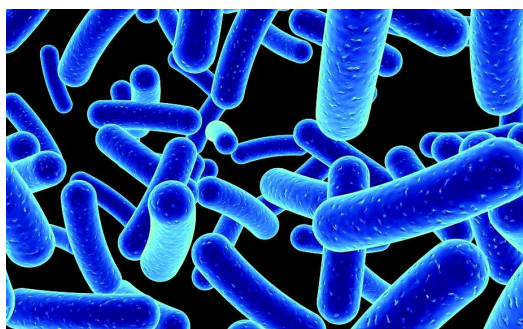


Figure 28 : Schémas de *Eubacterium nodatum* (Source :

<https://www.morebooks.de/store/fr/book/eubacterium-nodatum/isbn/978-613-7-64717-2>)

### Localisation spécifique

Uematsu et Hoshina trouvent l'espèce *Eubacterium* principalement dans la plaque sous-gingivale chez les sujets avec une parodontite avancée [140, 217, 218].

### Mécanismes d'action

L'espèce *eubacterium* est un potentiel parodonto-pathogène du fait de leur présence importante au niveau des sites atteints, surtout dans les parodontites sévères.

De nos jours, nous avons plus de données permettant de mettre en évidence le possible rôle étiologique dans les parodontites, principalement *E. nodatum*.

*E. nodatum* est souvent associé avec *P.gingivalis* et *T.forsythia* aux parodontites chroniques. Il a été démontré que le nombre de sites colonisés par *E. nodatum* est significativement plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

On remarque un nombre élevé d'anticorps contre le genre *Eubacterium* chez les patients avec des parodontites destructrices [181, 219-222].

#### POINTS CLES

- **Bactérie à Gram+ anaérobie stricte.**
- **Colonisatrice tardive**
- **Située dans la poche sous-gingivale notamment dans les cas de parodontite avancée**

### 2.7.7. *Fusobacterium nucleatum (F.n)*

#### Forme et taille

Bactérie à Gram-, anaérobie. Sa forme est effilée. Sa taille varie de 0,4 à 0,7 µm de largeur pour 3 à 10 µm de long.

Espèce la plus souvent isolée lors de culture de la plaque sous-gingivale (entre 7 et 10%) [73, 208, 217].

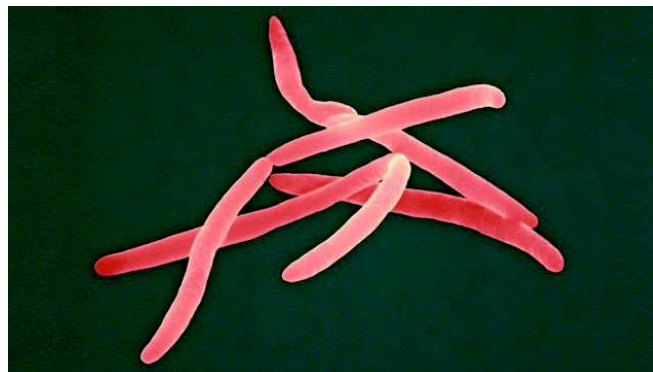


Figure 29 : *Fusobacterium nucleatum* vue au MEB (Source : [http://mmg-233-2013-genetics-genomics.wikia.com/wiki/Lateral\\_Gene\\_Transfer\\_in\\_Dental\\_Plaque](http://mmg-233-2013-genetics-genomics.wikia.com/wiki/Lateral_Gene_Transfer_in_Dental_Plaque))

#### Facteurs de virulence

L'invasion par cette espèce dans les cellules épithéliales humaines est accompagnée par une augmentation de la sécrétion d'IL-8 par les cellules épithéliales.

Cette espèce peut induire l'apoptose des cellules mononucléaires et polynucléaires, la production de collagénase 3 et produit des protéases sériques de 65 kDa [223-227].

Le plus important pour cette espèce est son rôle pour faciliter la co-agrégation [47].

*F. nucleatum* est une bactérie riche en adhésines. Elles permettent la reconnaissance des récepteurs de plus de dix espèces bactériennes de la cavité buccale. Ceci permet l'évolution de la plaque dentaire, en particulier l'apparition des bactéries du complexe rouge [228].

#### Localisation spécifique

*F. nucleatum* est présente dans les parodontites et dans les abcès parodontaux [50, 121, 124, 229, 230].

Elle est plus fréquemment retrouvée dans les lésions actives que dans les lésions inactives.

Elle représente la partie majoritaire des prélèvements sous-gingivaux, quelle que soit la situation clinique [73, 217, 231].

#### Mécanisme d'action

Elle métabolise les acides aminés pour couvrir ses besoins énergétiques. Elle produit de l'indole et de l'hydrogène sulfuré.

#### Efficacité thérapeutique

Elle est réduite après une thérapeutique parodontale efficace.

#### **POINTS CLES**

- **Bactérie à Gram- anaérobie**
- **Colonisatrice tardive**
- **Située dans la poche sous-gingivale, plus souvent dans les sites actifs**

### 2.7.8. *Prevotella intermedia (P.i)*

#### Description

Bactérie de type coccobacille anaérobie à Gram-, de petite taille, glucidolytique de façon modérée et productrice de pigment noir.

Il existe deux espèces distinctes, *Prevotella intermedia* et *Prevotella nigrescens* [232].

Il est nécessaire de réaliser des analyses biochimiques et élaborées afin de différencier les deux types.

Avant l'apparition de ces techniques, il a été démontré que *P. nigrescens* était associée à la santé gingivale et *P. intermedia* aux lésions avec perte d'attache [233, 234].

Il fut admis que cette dernière comportait de nombreuses souches résistantes aux Pénicillines. Elles produisent des bêta-lactamases [235].

Cependant une étude plus récente montre en réalité que les trois quarts des souches produisant les bêta-lactamases appartiennent au groupe *P. nigrescens*. 20% des souches de ce genre se retrouvent chez *P. intermedia* [236].

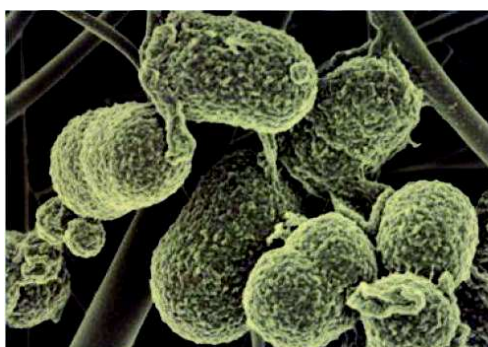


Figure 30 : *Prevotella intermedia* vue au MEB (Source : <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/biologie-nos-ecosystemes-intestinaux-dependent-notre-alimentation-33205/>)

#### Facteurs de virulence

Pour Haffajee *et al.*, cette bactérie a de nombreux facteurs de virulence en commun avec *P. gingivalis*. Lors d'expérience par injection chez l'animal, elle est indispensable pour créer une infection mixte [80].

### Localisation spécifique

Elle est retrouvée en grand nombre :

- dans la gingivite ulcéro-nécrotique [158, 237, 238]
- dans certaines formes de parodontites y compris la chronique [75, 108, 121, 124, 217, 229, 239-241].

### Mécanisme d'action

En isolant cette espèce, on peut induire une perte osseuse alvéolaire chez les rats [242].

### Efficacité thérapeutique

La persistance de *P. intermedia* après une thérapeutique mécanique standard montre un saignement au sondage [90].

Berglundh démontre une diminution clinique de parodonto-pathogènes (dont *P. intermedia*) après thérapeutique mécanique initiale et administration systémique d'Amoxicilline et de Métronidazole [85].

#### **POINTS CLES**

- **Bactérie à Gram- anaérobie**
- **Colonisatrice tardive**
- **Retrouvée dans la gingivite ulcéro-nécrotique et dans certaines parodontites dont la chronique**
- **Traitement mécanique et association d'Amoxicilline et de Métronidazole efficaces**

## **2.8. Les principales maladies parodontales**

### **2.8.1. Etat sain**

Le fluide buccal contient entre  $4,3 \times 10^6$  et  $5,5 \times 10^9$  micro-organismes par ml. A l'état normal, la plaque présente en bouche renferme des coques ainsi que des bacilles à Gram+ [254].



La salive va permettre l'adhérence des bactéries mais elle a également un rôle anti-microbien. La cavité buccale dispose de divers mécanismes afin de contrer l'invasion.

#### Mécanismes non spécifique :

- la clairance, qui correspond à la vitesse d'épuration d'une substance
- les mucines qui font office de barrières de perméabilité
- la salive qui dispose d'un pouvoir tampon
- le complément qui joue un rôle dans le chimiotactisme
- les enzymes protéolytiques qui disposent d'une activité antivirale et inhibitrice des toxines bactériennes.

#### Mécanismes spécifiques :

Ces mécanismes se font par le biais des immunoglobulines IgA sécrétoires. Elles vont inhiber l'adhérence microbienne aux surfaces, neutraliser les toxines et enzymes bactériennes. Elles contribuent à l'opsonisation par les granulocytes et les macrophages [254].

#### Composition du biofilm

La quantité de biofilm va augmenter principalement par la croissance bactérienne et non par l'adhésion de nouvelles espèces. Il y aura succession par la suite de différentes populations. Nous aurons d'abord des bactéries à Gram+ puis des bactéries à Gram- anaérobies.

La plaque supra-gingivale est constituée principalement par des bactéries à Gram+, anaérobies facultatives. Dès lors que les dépôts bactériens se sont bien installés, la plaque sous-gingivale, composée par des bactéries à Gram-, va pouvoir se former.

Sur les surfaces muqueuses (la gencive, palais, joues) il y a une faible colonisation bactérienne.

Les espèces présentes sur la langue constituent un réservoir pour les micro-organismes impliqués dans les maladies parodontales.

La salive ne contient pas de bactéries spécifiques mais est un réservoir à microbes provenant de la plaque, des poches parodontales, du dos de la langue et des surfaces buccales [106].



Figure 31 : gencive marginale, gencive attachée et muqueuse alvéolaire saines[255].

## 2.8.2. Gingivite

Il s'agit d'une inflammation de la gencive marginale. Les lésions formées sont réversibles. Il existe deux types de gingivites : la gingivite induite par la plaque dentaire et la gingivite non-induite par la plaque dentaire.

### Gingivite induite par la plaque dentaire

Le terme gingivite sert à définir l'ensemble des signes et des symptômes de maladies variées localisées au niveau de la gencive. Elles partagent toutes les mêmes caractéristiques :

- elles renferment de la plaque bactérienne. Elle peut en être la cause ou amplifier la sévérité des lésions.
- elles sont réversibles si les facteurs en cause sont éliminés. Ces facteurs peuvent être les pré-curseurs d'une perte d'attache autour de la dent.

Le sillon de la gencive marginale renferme des colonies bactériennes lorsque l'hygiène bucco-dentaire est insuffisante. Nous y trouvons alors des bactéries à Gram- et des bactéries fusiformes au bout de 2 à 4 jours. Entre 4 et 9 jours vont apparaître les spirochètes.

Les manifestations cliniques comprennent :

- une inflammation de la gencive
- une élongation du contour gingival en raison de l'œdème
- une couleur rouge vif voire bleuâtre
- des saignements au sondage et accroissement des saignements de la gencive
- une température sulculaire élevée [33].

La gingivite induite par la plaque dentaire est une inflammation de la gencive due à la localisation de bactéries le long de la gencive marginale. Elles pourront par la suite s'étendre à la gencive toute entière.

La sévérité de la pathologie peut être influencée par l'anatomie dentaire en plus des restaurations ou traitements endodontiques effectués [256].

Il existe différents types de gingivites induites par la plaque :

- La gingivite associée à la puberté [256].
- La gingivite gravidique [257].
- Le granuloma gravidarum [258].
- La gingivite associée au diabète mellitus
- La gingivite associée à la leucémie

#### Gingivite non-induite par la plaque [259]

Les maladies gingivales d'origine bactérienne sont celles causées par des infections exogènes produites par des germes différents de ceux généralement rencontrés dans la plaque dentaire (tels que *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Streptococcus* et autres micro-organismes).

Les maladies gingivales de type virales sont des manifestations aiguës d'infections virales dans la muqueuse orale. Les pathologies les plus importantes sont associées au virus herpès simplex (HSV) de type 1 et 2 ainsi qu'au varicelle zona virus. Le sillon va gagner en profondeur ce qui permettra aux bactéries de constituer la plaque sous-gingivale.

Les bactéries responsables de la gingivite sont celles de la flore commensale [260].

## **GINGIVITE**

- **Apparition rapide**
- **Saignements au sondage**
- **Facteurs prédisposants (faible hygiène)**
- **Pas de perte d'attache**
- **Formation de fausses poches parodontales**
- **Principal motif de consultations : douleurs et saignements**

### **2.8.3. Parodontite chronique**

Les signes cliniques de la parodontite chronique comprennent une perte d'attache, une perte d'os alvéolaire, la formation d'une poche parodontale et une inflammation de la gencive.

L'hypertrophie gingivale ou la récession, les saignements au sondage, l'augmentation des mobilités dentaires et la suppuration peuvent aussi être associés.

Les symptômes peuvent conduire à la perte de dents.

Dans le cas de cette pathologie, l'infection peut progresser de façon régulière ou par des augmentations soudaines de l'activité [261].

Les concepts actuels soutiennent que les infections bactériennes sont la cause principale de cette maladie. La plaque est le facteur qui sert d'élément déclenchant. Cependant, les mécanismes de défense jouent un rôle important dans cette pathogénèse.

La parodontite chronique présente différentes caractéristiques :

- une prévalence plus élevée chez l'adulte (même si elle peut également toucher les enfants et adolescents)
- le taux de destruction est en adéquation avec la présence de facteurs locaux
- une présence fréquente de tartre en sous-gingival
- une progression qui va de lente à modérée, avec parfois des périodes de progressions rapides

- elle peut être associée à des facteurs de prédispositions locaux (comme des facteurs iatrogènes)
- elle peut être associée ou modifiée par des maladies systémiques (comme le diabète mellitus)
- elle peut également être modifiée par d'autres facteurs comme la consommation de tabac ou la présence de stress [35]

Les figures 32 et 33 montrent des exemples cliniques de parodontite chronique.



Figure 32 : Photo de gauche : parodontite chronique associée à une mauvaise hygiène orale [35].

Photo de droite : abcès parodontal chez un sujet de 43 ans présentant une parodontite chronique non traitée [35].



Figure 33 : Photo de gauche : parodontite chronique généralisée [255].

Photo de droite : radiographie des incisives centrales maxillaires atteintes par la parodontite [262]

Il va y avoir migration apicale de l'épithélium de jonction. Cliniquement, nous pouvons constater des saignements douloureux ou non, la formation d'abcès, des mobilités dentaires et certaines dents peuvent se déplacer. A cela se rajoute dans les cas avancés une halitose [262]. Les fibres d'ancrage du desmodonte vont être abimées et se détacher du ciment. L'os alvéolaire va être détruit par lyse horizontale et par la formation de poches parodontales. Le fluide gingival va être augmenté et des plasmocytes vont infiltrer le chorion. Les bactéries présentes habituellement sont en plus grande quantité et de nouvelles espèces bactériennes vont apparaître [254].

#### **PARODONTITE CHRONIQUE**

- **Evolution lente**
- **Saignements au sondage et lors du passage en phase active**
- **Facteurs prédisposants (pathologie systémique, plaque, tartre, tabac, stress)**
- **Principal motif de consultations : halitose, déchaussements, mobilités dentaires et déplacements**
- **Possible formation d'abcès parodontal**

#### **2.8.4. Parodontite agressive**

Les points communs entre toutes les formes de parodontites agressives sont :

- des patients qui, à l'exception d'une infection parodontale, sont en bonne santé.

Par ailleurs, d'autres facteurs sont généralement présents, bien qu'ils ne soient pas communs à tous les patients :

- dépôts microbiens en inadéquation avec la sévérité de la destruction tissulaire
- une proportion élevée d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ou de *Porphyromonas gingivalis* chez certaines populations
- anomalies phagocytaires avec présence de niveaux élevés de prostaglandine E2 et d'interleukine-1Béta
- la progression de la perte osseuse et d'attache peut être dramatique
- moins fréquente que la parodontite chronique
- elle touche principalement les sujets jeunes
- destruction osseuse et perte d'attache rapides

- héréditaire [263]
- la destruction osseuse et la perte d'attache peuvent s'arrêter d'elles-mêmes [35]

La parodontite agressive montre ainsi des caractéristiques bien différentes de la parodontite chronique.

Il existe deux types de parodontite agressive :

- Localisée : elle est détectée principalement chez le sujet jeune avec un haut niveau de réponse des anticorps face aux agents infectieux.  
Cliniquement elle est caractérisée par une perte d'attache inter-proximale au niveau des premières molaires et des incisives ou au moins sur deux dents permanentes, une étant la première molaire. Dans ce cas, pas plus de deux dents autres que les premières molaires et incisives doivent être concernées.
- Généralisée : elle tend à se manifester chez les patients à partir de 30 ans. La réponse des anticorps est faible. Il y a des périodes pendant lesquelles l'attache diminue, impliquant au moins trois dents permanentes autres que les premières molaires et incisives.

Les figures suivantes montrent des exemples cliniques et radiographiques de la parodontite agressive. (Figures 34 à 37)



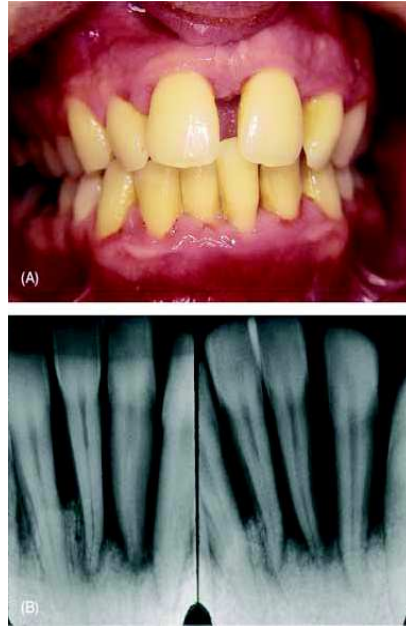


Figure 34 : parodontite agressive localisée à un stade avancé. Sur la photo (A) nous pouvons constater de très faible quantité de plaque et d'inflammation gingivale. Les radiographies (B) dévoilent cependant une perte très importante d'os alvéolaire [35].



Figure 35 : Parodontite agressive généralisée [255].



Figure 36 : Status TIB d'une parodontite agressive. La destruction osseuse est très avancée [255].



Figure 37 : Parodontite agressive généralisée chez un patient de 24 ans (photo clinique et OTP) [255].

Les lésions vont commencer au niveau des incisives ainsi que des premières molaires défini-

#### **PARODONTITE AGRESSIVE**

- **Evolution rapide**
- **Sévérité en inadéquation avec les facteurs locaux**
- **Saignements spontanés**
- **Facteurs prédisposants (génétique, âge)**
- **Principal motif de consultation : mobilités et pertes dentaires**

tives.

Il va y avoir des mobilités dentaires ainsi qu'un risque élevé de perte de dents [254].

### **2.8.5. Pathologies nécrosantes**

Pathologies déclenchées par les bactéries, elles passent le plus souvent directement en phase aiguë.

Nous parlerons de gingivite nécrosante uniquement lorsqu'il n'y aura aucune perte d'attache [264]. Dans la majorité des cas, il y aura une perte d'attache, nous l'appellerons donc parodontite nécrosante [265].

Lorsque la pathologie évolue et va au-delà de la jonction muco-gingivale, elle prend le nom de stomatite nécrosante [266].

L'étiologie des gingivites et parodontites nécrosantes demeure toujours inconnue [267]. Des micro-organismes spécifiques [237] ainsi que des défenses immunitaires affaiblies [268] semblent cependant jouer un rôle majeur.

Les bactéries telles que *Treponema sp*, *Selenomonas sp*, *Fusobacterium sp* et *Prevotella intermedia* sont toujours isolées chez les patients présentant des lésions associées aux pathologies nécrosantes [237, 264].

Plusieurs études semblent indiquer qu'une diminution du système immunitaire est associée à ces maladies nécrosantes. Le dysfonctionnement des granulocytes [268], une réaction lymphocytaire défectueuse [269], une réduction de l'expression des immunoglobulines [270, 271] combinée à d'autres troubles du système immunitaire ont été diagnostiqués chez les patients porteurs d'une pathologie parodontale nécrosante.

Lorsque cette pathologie est établie, nous pouvons certifier à 95% la probabilité que le nombre de lymphocytes T est inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> [272].

Pour certaines études, il existe des facteurs prédisposants supplémentaires. Il s'agit d'une faible hygiène buccale [274-276] et d'une gingivite présente de façon chronique [277].

Des études épidémiologiques indiquent une présence plus élevée des pathologies nécrosantes chez les personnes exposées à un stress [277-279]. C'est notamment le cas des soldats en guerre [277, 280], des étudiants stressés par les examens [278, 281], les patients dépressifs ou encore de désordres mentaux et/ou émotionnels [282, 283].

Par ailleurs, fumer est également un facteur prédisposant [284]. La quantité de cigarettes joue un rôle important (plus de 20 cigarettes par jour) [279].

La gingivite nécrosante est une pathologie inflammatoire et destructrice. Elle est caractérisée par des papilles ulcérées et nécrosées. Les ulcères sont recouverts d'une pseudomembrane d'aspect blanchâtre à grisâtre. Elle est dans un premier temps constituée de fibrine et de tissus nécrotiques. Ces derniers renferment des leucocytes, érythrocytes et une grande quantité de bactéries.

Lorsque la membrane est retirée, il y a apparition de saignements spontanés. Les lésions nécrosantes se développent très rapidement et sont très douloureuses. Initialement, la nécrose se limite à la pointe des papilles et est seulement observée dans un faible nombre de zones interdentaires [285, 286]. Mais dans la majorité des cas le motif de consultation principal est la douleur extrême. La figure 38 illustre la parodontite nécrosante.



Figure 38 : Photo de gauche : la nécrose a séparé la papille en une section faciale et linguale [287].

Photo de droite : nécrose entre 11 et 12. Elle présente un problème esthétique pour le patient [287].

La gingivite et parodontite nécrosantes sont souvent confondues avec des gingivo-stomatites herpétiques primaires, causées par le virus herpès simplex (HSV) [288].

Dans les pays industrialisés, ces pathologies nécrosantes touchent en premier lieu les jeunes adultes. Elles se développent rarement à l'adolescence [289].

Les lésions sont généralement limitées aux papilles inter-dentaires. Elles sont recouvertes d'une pseudo-membrane blanchâtre.

#### **PARODONTITE NECROSANTE**

- **Evolution rapide**
- **Saignements spontanés**
- **Facteurs prédisposants (stress, faible hygiène, gingivite chronique)**
- **Principal motif de consultation : douleurs et impossibilité de s'alimenter**
- **Perte d'attache rapide si passage à la parodontite ulcéro-nécrotique**

## **2.9. Traitements des maladies parodontales**

Afin de mettre en évidence les facteurs de risques capables d'interagir avec la santé parodontale, il est nécessaire dans un premier temps de réaliser un questionnaire médical, une anamnèse et un examen clinique.

Comme la parodontite est d'origine bactérienne, les traitements consistent à diminuer la quantité de micro-organismes. A cela se rajoute l'élimination ou le contrôle des facteurs de risques [290].

Le plan de traitement se base sur une thérapeutique initiale suivie de réévaluations et de maintenance. Le but est de parvenir à prévenir la survenue d'une maladie parodontale, la soigner et de maintenir l'état sain sur le long terme [291].

Pour réaliser le traitement, nous disposons :

- de traitements non chirurgicaux
- de traitements médicamenteux
- de traitements chirurgicaux [39]

### **2.9.1. Traitements non chirurgicaux et médicamenteux**

#### **2.9.1.1. Traitement de la gingivite**

Cette pathologie est réversible. Le meilleur moyen de la traiter est d'améliorer l'hygiène bucco-dentaire du patient et de réaliser des détartrages. Par ailleurs il est important d'éduquer le patient.

Il arrive aussi que ces lésions régressent spontanément si l'hygiène buccale est améliorée. A l'inverse, la gingivite peut aussi évoluer en parodontite.

#### **2.9.1.2. Traitement de la parodontite chronique**

Le traitement de la parodontite chronique se passe en plusieurs étapes.

## Thérapie initiale

Nous devons d'abord entreprendre un enseignement à l'hygiène bucco-dentaire de façon à sensibiliser le patient et lui permettre de participer activement à son traitement.

Par la suite, il sera effectué des séances de détartrage-surfaçage. 1 à 2 séances sont suffisantes pour les formes légères et modérées. 3 rendez-vous seront pris s'il s'agit de forme sévère. La prise d'antibiotique sera indiquée pour les formes sévères accompagnées de saignements importants.

Par le biais du traitement mécanique, il sera possible d'éliminer la plaque et le tartre supra et sous-gingival.

L'effet escompté sera la réduction de l'inflammation et de la profondeur de poche.

Le traitement chimique quant à lui est complémentaire ciblant spécifiquement des parodontopathogènes majeurs notamment *P.g.*

Une réévaluation sera faite 3 mois plus tard. Après la deuxième réévaluation, la phase de maintenance débute.

## Maintenance

L'objectif de cette étape est de prévenir une nouvelle infection ainsi que la récurrence de la pathologie [292-294].

### **2.9.1.3. Traitement de la parodontite agressive**

La prise en charge de la parodontite agressive est identique à celle de la parodontite chronique de forme sévère. 3 séances de détartrage-surfaçage sont à effectuer. Dans le cas de cette pathologie, nous utiliserons une association d'Amoxicilline et de Métronidazole en traitement complémentaire [295].

### **2.9.1.4. Traitement des parodontites nécrosantes**

Pour traiter ces pathologies, nous pouvons différencier 2 types de traitements : traitement de la phase aiguë et traitement de maintenance.

### Traitement de la phase aiguë

Elle consiste en une élimination rapide de l'activité pathologique et de la douleur de telle sorte que le patient puisse à nouveau manger sans souffrir.

Si possible, les dents doivent être brossées avec attention lors du premier rendez-vous en prenant soin de ne pas toucher la gencive lésée. En complément du brossage, le patient utilisera du bain de bouche afin de pouvoir nettoyer les zones lésées sans générer de douleurs [296]. Les produits à base de peroxyde d'hydrogène sont utilisés depuis longtemps pour le traitement des pathologies nécrosantes. Il est possible d'utiliser le peroxyde d'hydrogène à 3% pour nettoyer les sites nécrosés ou comme bain de bouche. L'utilisation de chlorhexidine à 0,2% est envisageable mais son efficacité est très dépendante de la qualité du détartrage [297]. Ce produit ne pénètre pas en sous-gingival et est rapidement inactivé par les exsudats, les tissus nécrosés et les bactéries.

En complément, il sera conseillé d'effectuer un traitement antibiotique (Métronidazole 500 mg 3 fois/jour et Augmentin 2 fois/jour pendant 10 jours) [298]. Cela permet d'augmenter le résultat du traitement pour les patients avec une parodontite nécrosante prononcée.

### Maintenance

Elle est réalisée à partir du moment où celui de la phase aiguë est fini.

Une fois la guérison obtenue et même si la taille des cratères a pu être réduite, il restera toujours des crevasses assez importantes qu'il sera difficile de nettoyer correctement (Figure 39). Il y a donc un risque de récurrence [275, 279, 299].





Figure 39 de « a » à « c » : les sites nécrosés ont été traités et la taille des cratères a pu être réduite [287].

#### **POINTS CLES**

- **Bilan parodontal (sondage)**
- **Enseignement à l'hygiène bucco-dentaire**
- **Séance de détartrage (gingivite)**
- **Séances de détartrage-surfaçage en 2 à 3 séances pour les parodontites**
- **Antibiothérapie pour la forme sévère de la parodontite chronique, pour la parodontite agressive et pour les gingivites/parodontites ulcéro-nécrotiques.**
- **Réévaluation à 3 mois**
- **Maintenance**

### **2.9.2. Les apports de la chirurgie**

La thérapeutique initiale, détartrage et surfaçage, constitue le geste essentiel du traitement parodontal. Cependant, ils ne font que réduire les profondeurs de poches, ce qui n'est pas suffisant pour stabiliser la parodontite.

Pour supprimer les poches résiduelles, il faudra pratiquer la chirurgie.

Cette technique va permettre :

- De supprimer les poches et les défauts osseux. Si les lésions sont trop importantes, la composante dentaire des lésions est retirée (par hémisection, amputation de la racine ou extraction)
- De reconstruire les tissus dégradés dans le but d'obtenir une régénération [300]

Suite à la réévaluation du patient, il sera décidé si une chirurgie est nécessaire.

## **2.9.2.1. Objectifs de la chirurgie**

### **2.9.2.1.1. Améliorer les résultats de la thérapeutique initiale**

La chirurgie devient indiquée lorsqu'au moment de réévaluer l'état parodontal d'un patient il persiste des poches résiduelles profondes [47].

L'efficacité du surfaçage radiculaire dépend notamment de l'anatomie radiculaire. Comme ce traitement est basé sur le sens tactile, une anomalie de surface augmente le risque de laisser des restes de plaque et de tartre [301].

Pour Bower, les gains d'attache clinique et la diminution de la profondeur de poche offrent des résultats inférieurs dans le cas des molaires en comparaison avec les dents mono-radiculées [302].

Le traitement initial semble moins efficace sur les molaires mandibulaires.

De même, dans le cas de perte d'attache supérieure à 5 mm, 18 à 20% de dépôts de tartres persistent au niveau des surfaces radiculaires ce qui augmente la fréquence de poches résiduelles de plus de 4 mm quand les lésions initiales étaient plus profondes ou localisées dans des endroits avec une accessibilité réduite [303].

La chirurgie permet donc d'accéder au tartre résiduel, au tissu de granulation ainsi qu'à l'épithélium de poche.

### **2.9.2.1.2. Evaluer les défauts osseux**

Il est nécessaire de déterminer la morphologie, la profondeur et l'environnement de ces défauts pour trouver la bonne solution thérapeutique.

La résection entraînera une perte d'os de soutien et modifiera le rapport couronne-racine qu'il faudra évaluer avant de pratiquer cette technique.

La régénération nécessite d'estimer le potentiel de cicatrisation de l'os pour choisir la technique la plus adaptée.

## RESUME DES OBJECTIFS

- Accessibilité des instruments aux surfaces radiculaires
- Supprimer l'inflammation
- Obtention d'un environnement buccal permettant un contrôle de plaque efficace :
  - o Par la suppression des poches parodontales
  - o Par la correction des défauts gingivaux et de la morphologie osseuse susceptible de bloquer le contrôle de plaque
  - o Par la réalisation d'amputations radiculaires ou de traitements permettant une maintenance plus simple
  - o Par la création d'embrasures accessibles à l'hygiène
- Régénération des lésions induites par la parodontite [304]

### **2.9.2.2. Chirurgie d'assainissement**

Cette chirurgie est indiquée pour les lésions osseuses d'une profondeur dépassant 5 mm lors du sondage [305]. Le saignement au sondage est persistant malgré un bon contrôle de plaque. Cette technique peut aller d'un simple débridement à une chirurgie résectrice d'ostéoplastie voire à une technique de régénération tissulaire.

Le but de cette thérapeutique est de pouvoir accéder au tartre sous-gingival, de rétablir une structure gingivale autorisant un contrôle de plaque efficace pour le patient [306] et de favoriser la régénération parodontale.

### **2.9.2.3. Chirurgie résectrice**

Cette thérapeutique est indiquée dans le cas des lésions osseuses dépassant 5 mm lors du sondage [305].

A la différence de la technique de débridement, cette thérapeutique a pour but d'éliminer les défauts infra-osseux peu profonds, les hémisepta, les cratères et leur poche parodontale en éliminant les parois osseuses du défaut [307].

Elle va donc réduire la profondeur de la poche parodontale et améliorer l'architecture gingivale et osseuse. Ceci fournira au parodonte une anatomie qui facilitera le contrôle de plaque [308].

Par ailleurs, elle est indiquée sur des dents devant recevoir des coiffes prothétiques car elle allonge la couronne clinique.

Avec l'évolution des exigences esthétiques, cette technique est limitée au secteur postérieur ou à certaines situations cliniques [300].

### **2.9.3. Résultats des thérapeutiques complémentaires au détartrage-surfaçage (DS)**

Les effets des thérapies complémentaires au DS sont minimales à 3 mois.

Entre 3 et 6 mois, la réduction des profondeurs de poches est principalement observée chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie parodontale.

Passé 6 mois, le gain d'attache clinique ainsi que la réduction de profondeur de poche atteignent un niveau maintenu pendant 24 mois dans tous les groupes. Le gain d'attache de 24 mois est augmenté avec un traitement systémique à base d'Amoxicilline et de Métronidazole (0,50mm), tandis que la profondeur de poche était réduite par la chirurgie (0,36mm) et la prise d'antibiotiques (0,51mm). Le tabagisme réduit le gain d'attache clinique et la diminution de profondeur de poches [309].

La figure 40 montre un protocole de prise en charge élaboré par nos soins.

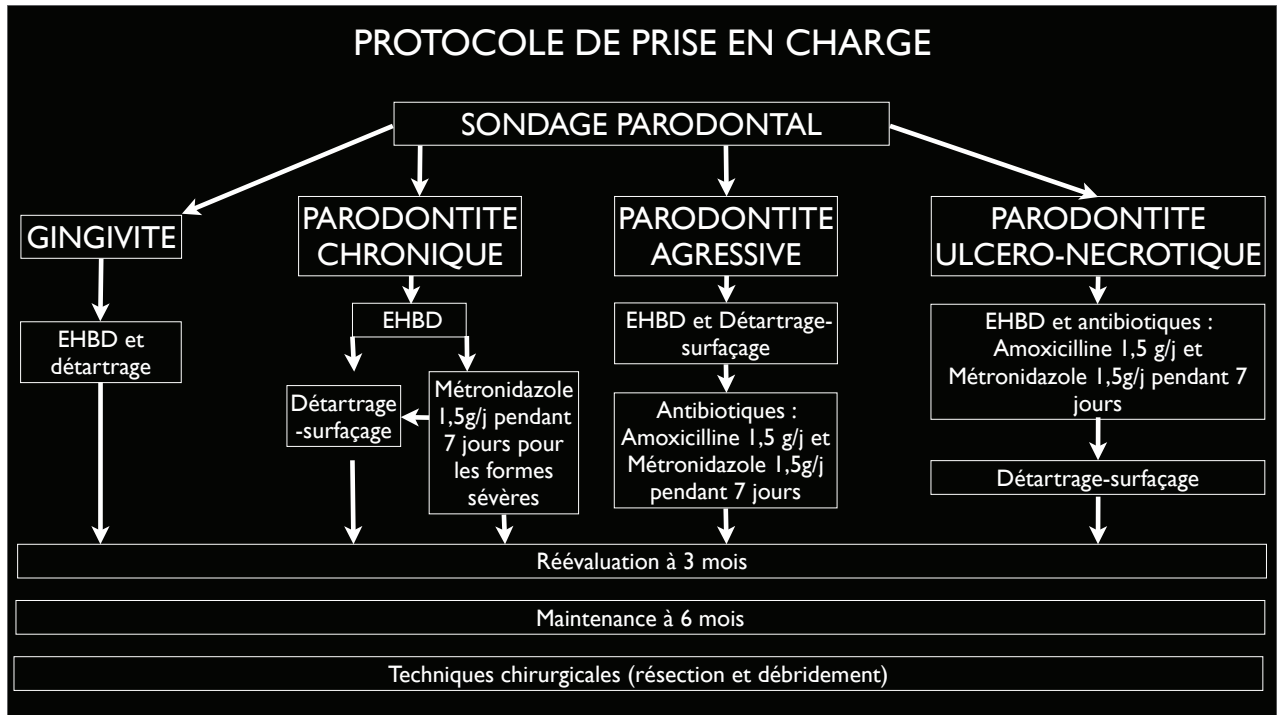


Figure 40 : protocole de prise en charge thérapeutique

### **3. EBAUCHE D'UN SERIOUS GAME COMME OUTIL PEDAGOGIQUE**

Les diverses méthodes pédagogiques, les principales bactéries parodonto-pathogènes ainsi que les maladies parodontales les plus couramment observées. ont permis de servir de socle à la réalisation d'un Serious Game dont les objectifs sont les suivants :

- Offrir aux joueurs un support visuel pour structurer les idées et faciliter l'apprentissage
- Utiliser la 3D et un site Internet pour classer les idées, rendre le tout plus agréable à lire
- Donner une alternative au support papier
- Stimuler la curiosité
- Proposer des environnements interactifs où l'apprenant n'est pas passif
- Soumettre des quizz permettant l'auto-évaluation
- Offrir un challenge poussant à s'améliorer

Pour élaborer le Serious Game, nous avons utilisé un environnement 3D, de type SecondLife®. Les Universités de Strasbourg ont installé des serveurs pour mettre en place ce type d'environnement 3D opensource (Opensimulator) sur une grille dénommée EVER (Environnement Virtuel pour l'Enseignement et la Recherche) (Figure 41).

Le Dr Reys, créateur de Dental Life basé sur l'environnement de Second Life (Figure 42), dispose d'un espace dédié à la création sur EVER (Figure 43). Nous avons alors entrepris de monter ce Serious Game dans ce lieu.



Figure 41 : Le site internet EVER (<http://www1.ever.unistra.fr>)

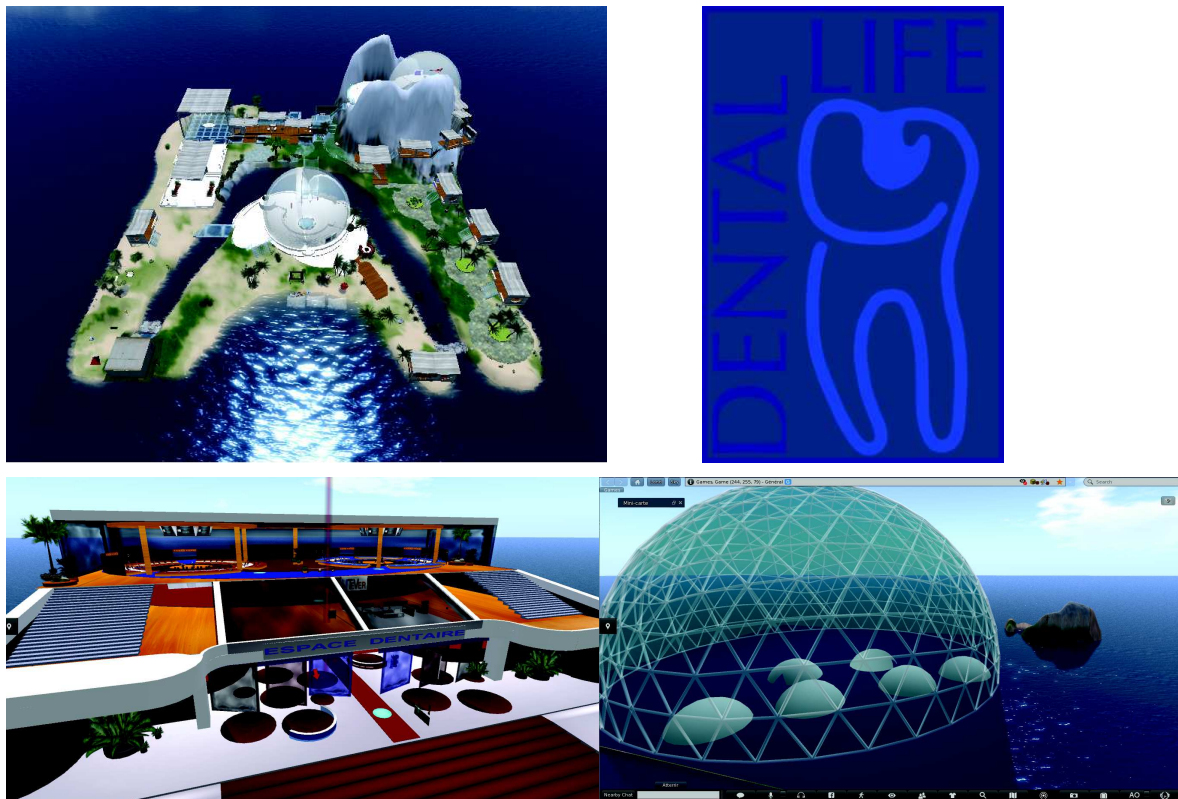


Figure 42 : les 3 îles à ce jour : Ivoire, île virtuelle berceau de Dental Life (<http://www.dentallife.fr>), Serious et Games.



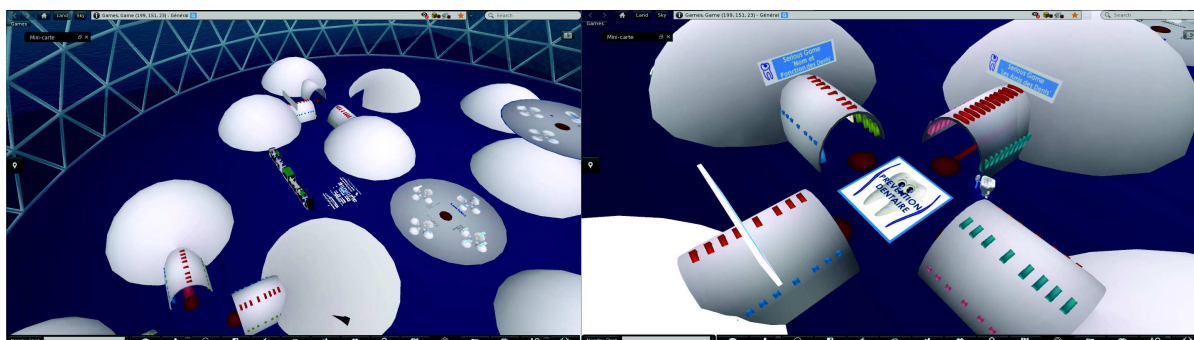


Figure 43 : Games, Espace de création des Serious Game. De nombreux pavillons sont présents. Chacun d'entre eux explore des facettes différentes du monde dentaire.

### **3.1. Connexion à Ever**

Pour se connecter à Ever, il est nécessaire de se créer un compte sur le site de l'Unistra (<http://www1.ever.unistra.fr>). Il est important de ne pas mettre de pseudonyme mais bien son nom réel. Il faut ensuite installer un navigateur 3D tel que Singularity (téléchargeable à partir du site de l'Unistra, la version actuelle est la 1.8.6) ou Firestorm Viewer (téléchargeable à l'adresse suivante : <http://www.firestormviewer.org>) dont la dernière version est la 4.7.5.47975).

Les configurations minimales requises pour Singularity sont :

- Windows : XP ou plus, processeur double-cœur avec le support SSE2, carte graphique NVIDIA ou ATI/AMD, 2 Gb de Ram
- Linux : Ubuntu 10.04 ou plus
- MacOS X : 10.6 ou plus

Firestorm requiert au minimum :

- Windows Vista Service Pack 2 en 32 ou 64bit
- Mac : au-delà de 10.6 (seule la version 4.7.1 Beta fonctionne sur 10.6)

### **3.2. Configuration du Viewer**

Une fois le navigateur téléchargé, s'il n'est pas configuré, il faudra configurer la grille OpenSim pour accéder à Ever.

Pour les utilisateurs de Singularity, il faut ouvrir le Viewer et aller dans le menu « Edition » et choisir « Préférences ». Dans les menus de gauche, à l'onglet grille il faudra entrer au niveau de login URL le login de la grille EVER : <http://ever.unistra.fr:8002/> et cliquer sur refresh Grid URLs.

La nouvelle grille doit donc apparaître dans le menu déroulant « Grid Manager » du Viewer. Il ne reste plus qu'à entrer ses identifiants afin de pouvoir se connecter à Ever.

Pour les utilisateurs de Firestorm, la méthode est un peu différente. Il faut aller au menu « Moi » puis dans « Préférences ». Une fenêtre s'ouvrira, dans celle-ci choisir le menu « Opensim » et entrer sous « Add a new grid » le login de la grille Ever : <http://ever.unistra.fr:8002/> et cliquer sur « Apply ». La grille devrait apparaître dans « Manage Grids », la sélectionner et entrer les informations de la figure 44 si ce n'est pas déjà le cas. Au niveau de « Grid URL » entrer <http://ever.unistra.fr:8002/>

À côté de « Login Page », entrer <http://ever.unistra.fr/loginpage>

Cliquer ensuite sur « Apply » tout en bas de la fenêtre puis sur « OK ».

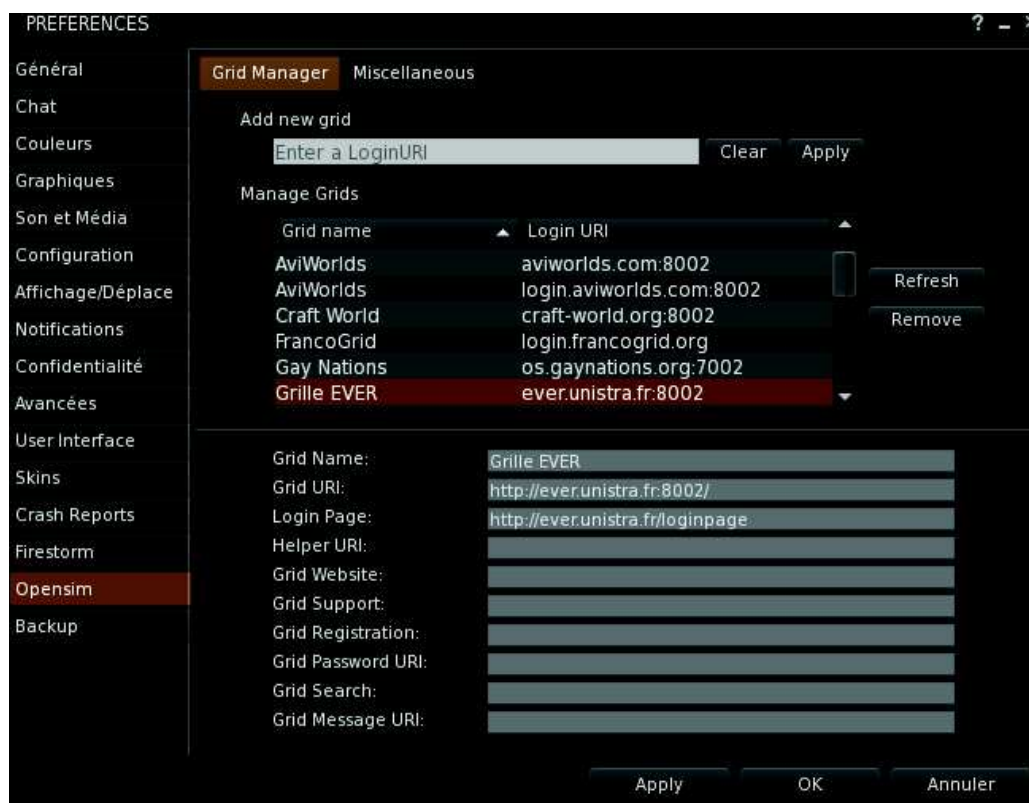


Figure 44 : informations à vérifier ou à entrer une fois la grille Ever ajoutée

Ensuite il ne reste plus qu'à se connecter en s'assurant que la grille Ever est bien sélectionnée dans la fenêtre « Log into Grid » (Figure 45).

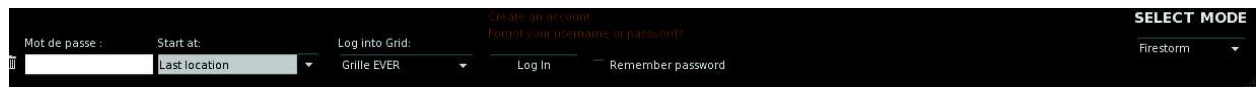


Figure 45 : choisir Grille EVER dans l'onglet « Log into Grid »

Une fois connecté à Ever, l'internaute arrive sur la simulation d'accueil : Gutenberg (Figure 46).

Il pourra se familiariser avec les fonctionnalités du logiciel. Il apprendra par exemple comment se déplacer, changer l'angle de la caméra, parler avec d'autres avatars et se téléporter dans les différents univers disponibles.



Figure 46 : l'île Gutenberg, gigantesque tutoriel

Pour rejoindre la simulation qui héberge le Serious Game Bacterkill, il faudra afficher la carte du monde. Elle se situe tout en bas de la fenêtre, à droite de la loupe. Une fois affichée, il faudra chercher l'île nommée « Game ». (Il est également possible d'utiliser le champ de recherche pour la localiser plus facilement). En double-cliquant sur la simulation « Game », il sera possible de s'y téléporter. Une fois sur place, afin d'accéder au Serious Game, il suffit de cliquer sur un des téléporteurs situés devant chaque entrée de pavillon, de sélectionner dans la

fenêtre qui s'ouvrira AENEAS, puis de re cliquer sur le même téléporteur pour se retrouver directement dans l'espace où se trouve le jeu (Figure 47).

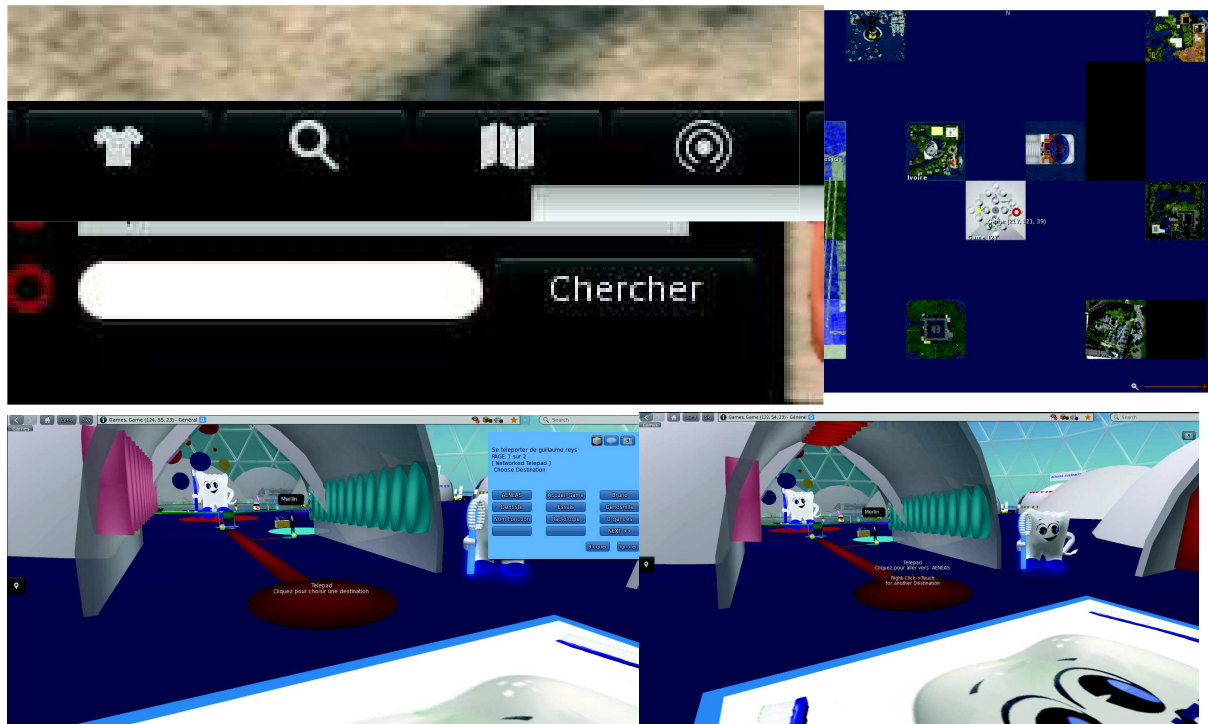


Figure 47 : La carte se trouve à droite de la loupe. Le champ de recherche permet de trouver l'île « Game ». Elle est située à côté de « Ivoire » et « Serious ». La photo en bas à gauche montre un « Telepad » ainsi que la fenêtre de choix de destination. Sur l'image en bas à droite, le « Telepad » est prêt à être utilisé, il ne reste plus qu'à cliquer une nouvelle fois dessus pour être téléporté instantanément à la destination choisie.

### **3.3.Fonctionnement du Serious Game**

Le Serious Game étant une variante du jeu vidéo classique avec un aspect pédagogique, il est nécessaire de soumettre le joueur à des systèmes d'auto-évaluation.

Lors de son arrivée dans l'environnement, le visiteur commence par effectuer le quizz général de départ qui lui permet d'estimer ses connaissances initiales. L'implication du joueur est importante pour acquérir de nouveaux savoirs.

Il sera ensuite invité à visiter 2 espaces. Le premier est un espace multi-thèmes contenant différents diaporamas. Le second est un musée virtuel.

### 3.3.1. Espace interactif multi-thèmes

Pour rendre cette pièce interactive, nous avons eu recours à l'utilisation de diaporamas (Figure 48).

Ces diaporamas correspondent à chaque fois à un thème :

- Épidémiologie des maladies parodontales
- Maladies parodontales et diagnostics
- Traitements des maladies parodontales
- Informations sur les bactéries parodonto-pathogènes

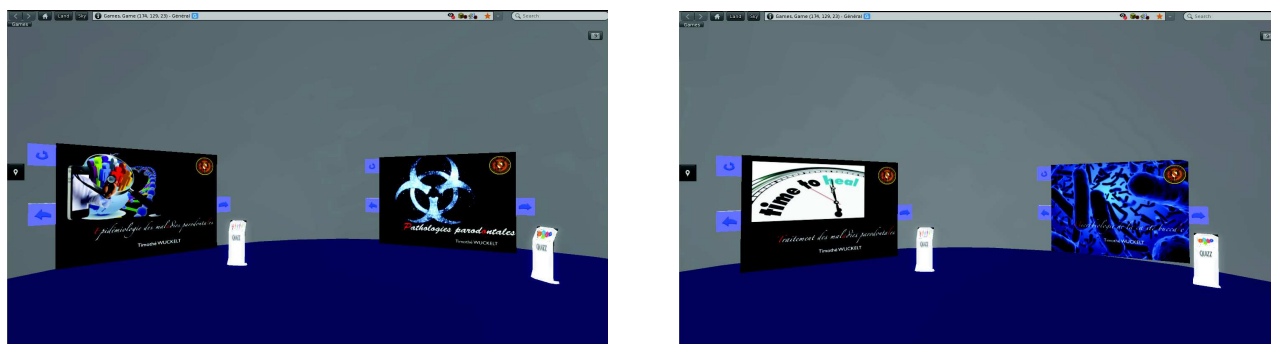


Figure 48 : Environnement multi-thèmes

Après chaque thème abordé, le joueur effectue le quizz correspondant afin de s'auto-évaluer.

Quelques exemples de quizz:

*Quelle phrase est vraie concernant l'épidémiologie des maladies parodontales en France ?*

*A – Le nombre de patients présentant une perte d'attache augmente significativement avec l'âge.*

*B – Les femmes ont un pourcentage de perte d'attache plus élevé que les hommes.*

*C – Le pourcentage moyen de perte d'attache est plus élevé pour le groupe des incisives canines que des molaires*

*D – Le pourcentage de sites avec une perte d'attache de plus de 2mm n'augmente pas avec l'âge*

*Réponse A [37]*

*Quelles sont les affirmations correctes au sujet des parodontites ?*

*A – Au-delà de 40% des dents atteintes, on considère qu'elle est généralisée*

*B – La parodontite chronique touche généralement une population au-delà de 35 ans*

*C – Une atteinte est dite modérée lorsqu'il y a 4 à 5 mm de perte d'attache*

*D – La parodontite agressive succède à la chronique*

*Réponse B [35]*



*Quel traitement ne fait pas partie de la thérapeutique initiale ?*

*A – Enseignement à l'hygiène bucco-dentaire*

*B – Détartrage-surfaçage-curetage*

*C – Antibiothérapie*

*D – Chirurgie de débridement*

*Réponse D [300]*

*Dans le cadre de la gingivite ulcéro-nécrotique, Treponema denticola et Prevotella intermedia sont retrouvées en grand nombre.*

*A – Vrai*

*B – Faux*

*Réponse A [237, 264]*

*Peptostreptococcus et Actinomyces sont Gram-.*

*A – Vrai*

*B – Faux*

*Réponse B [51, 249]*

Le quizz traitant de l'épidémiologie sert à évaluer si l'étudiant a compris les enjeux et l'importance de la parodontite en France et dans le monde.

Celui sur les maladies parodontales et les diagnostics permet d'affiner les connaissances cliniques.

Le quizz portant sur les traitements offre aux joueurs la possibilité de parfaire leur arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique.

Le dernier thème sur les bactéries fait le lien entre l'environnement multi-thème et le musée des bactéries. Il se trouvera à la fin de ce dernier.



### 3.3.2. Création d'un musée des bactéries

Afin de pouvoir aider l'étudiant dans son apprentissage, nous avons réalisé un environnement lui offrant la possibilité de voir des bactéries en 3D.

Nous avons créé ces modèles à l'aide du logiciel Blender (Figure 49). Il s'agit d'un logiciel de modélisation, d'animation et de rendu 3D. Les images réalisées grâce au MEB trouvées sur Internet ont permis de construire le plus fidèlement possible les micro-organismes étudiés (Figure 50).

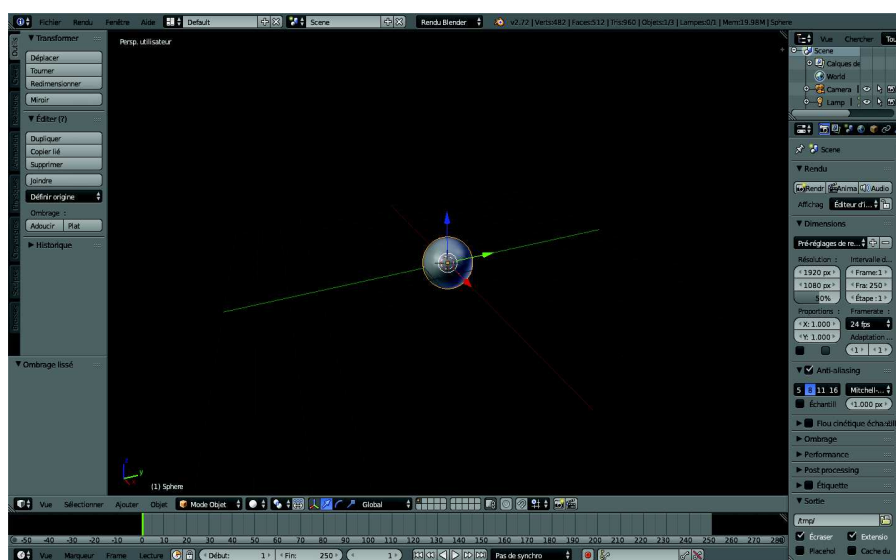


Figure 49 : Interface du logiciel Blender

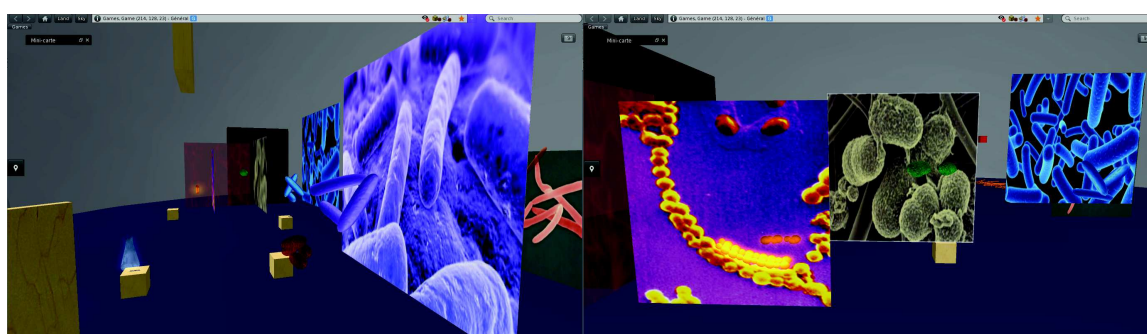
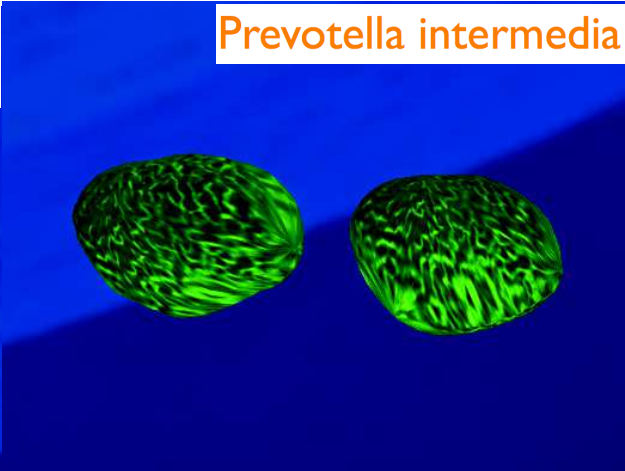
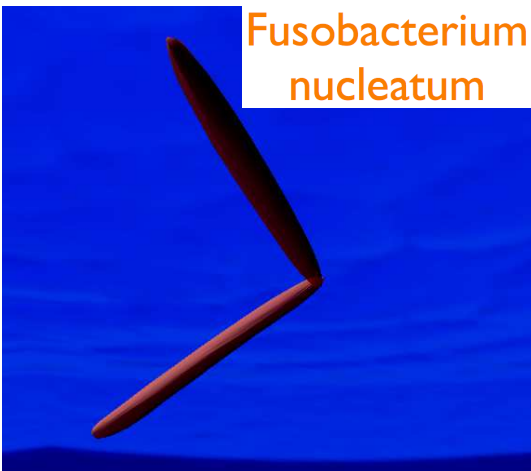
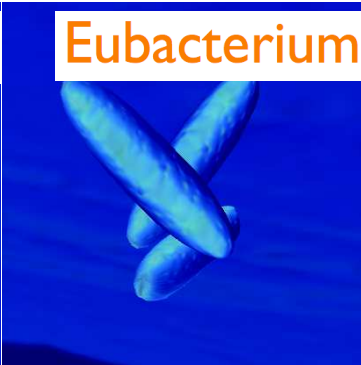
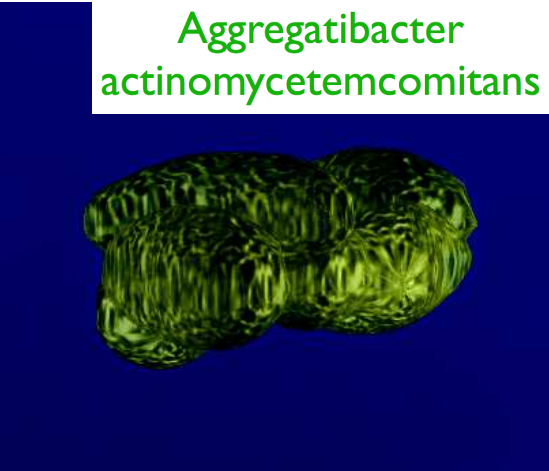
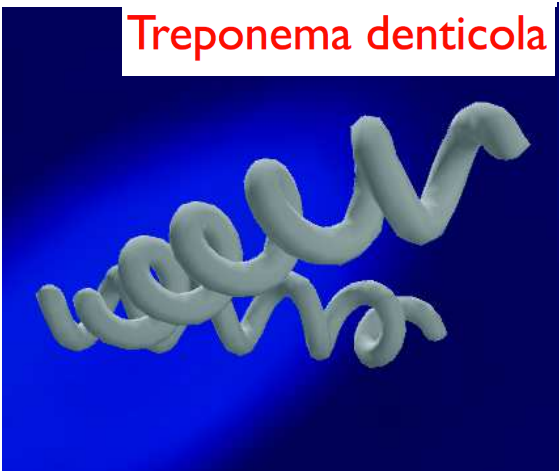
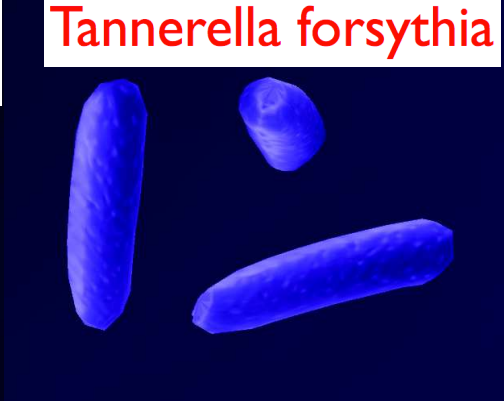
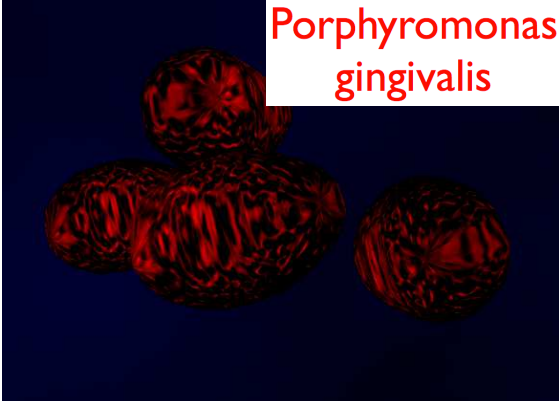


Figure 50 : Salle de modélisation 3D des bactéries

Ce musée regroupe les différentes bactéries décrites en détail plus haut (Figure 51).



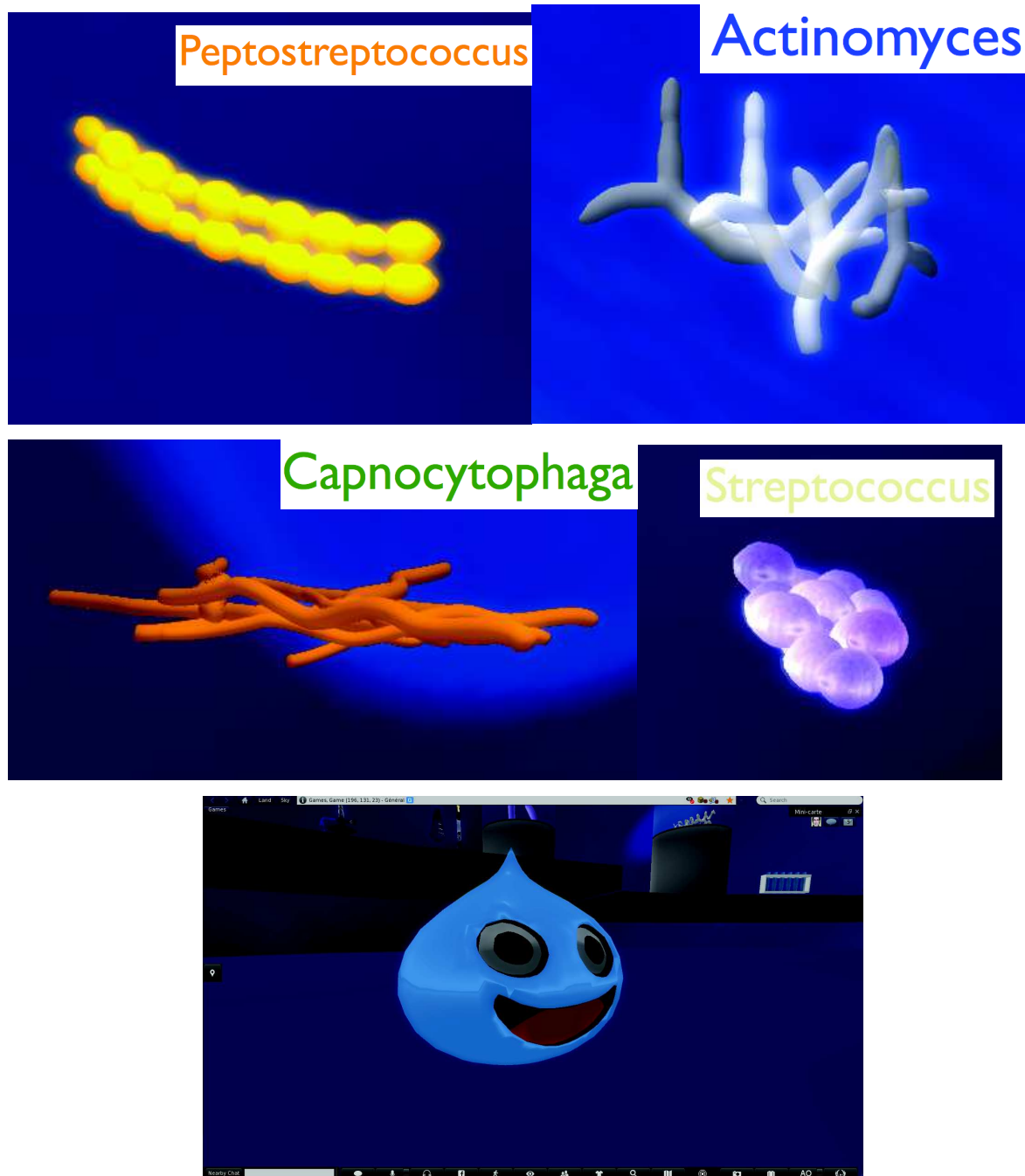


Figure 51 : Musée des bactéries avec les différentes espèces en 3D ainsi que le petit personnage qui servira d'accompagnant

Afin de guider le visiteur dans l'environnement, nous avons mis en place un accompagnant. C'est un robot et non une personne. En cliquant sur les points d'interrogation dans le décor, il prendra la parole et donnera des explications sur ce que le joueur observe. En cliquant sur les bouches contenant les bactéries, un site Internet s'ouvrira. Il contient les descriptions détaillées des micro-organismes étudiés (Figure 52).



Figure 52 : Exemple de descriptif sur le site Internet (Source : <https://bacterkill.wordpress.com> )

Dans la pièce sont disposés des schémas de rappel sur les complexes décrits par Socransky, sur le principe des colorations de Gram et sur la succession microbienne.

A la fin de la visite du musée, l'étudiant est interrogé par le biais du dernier quizz à thème. Une fois tous les thèmes étudiés et validés, le joueur est invité à refaire le quizz général initial. Son score final est ensuite comparé au score initial, afin qu'il puisse réaliser si sa base de connaissance a augmenté suite à l'utilisation de cet outil pédagogique.

Par le biais de la répétition d'exercices, l'individu est capable d'assimiler davantage d'informations.

Si la visite des lieux s'est avérée fructueuse et que le score final dépasse le score initial, le dernier environnement de ce Serious Game sera débloqué. Il symbolisera davantage le côté plaisir.

### **3.3.3. Le futur pavillon ludique**

Cet environnement est encore à l'état de projet. Le joueur se retrouvera enfermé dans une grande pièce peuplée de bactéries. Afin de pouvoir remporter la partie, il lui faudra se frayer un chemin jusqu'à la sortie prédéfinie.

Lors de son avancée, il rencontrera les différentes bactéries étudiées.

Le but de cette dernière pièce est de divertir les visiteurs tout en testant leur faculté à identifier rapidement les cibles adverses.

## **3.4. Perspectives**

A ce jour, le Serious Game est au stade d'ébauche. Les deux premières pièces existent. Les interactions entre le guide et le joueur sont encore en création. La dernière partie, plus ludique, constituera la partie « jeu » de cet univers. Par le biais de la répétition d'action, le joueur pourra emmagasiner des connaissances et pourra établir des liens logiques entre la bactérie et l'arme (traitement) servant à la détruire. La grille avec les meilleurs scores pourra également le pousser à faire toujours mieux.

## **Conclusion**

Les pathologies parodontales ont des répercussions locales et focales importantes. Elles font intervenir de nombreuses bactéries qui, lors d'un déséquilibre quantitatif ou qualitatif, entraînent une agressivité plus ou moins importante et un risque accru de destruction du parodonte.

La complexité des diagnostics, les nombreuses bactéries parodonto-pathogènes mises en cause, ainsi que les traitements, en font une discipline à part entière au sein de l'enseignement universitaire. Cet enseignement théorique et pratique complet devrait pouvoir perdurer tout au long de la vie professionnelle du praticien. Les nouvelles technologies et la création des univers virtuels 3D ont permis la réalisation de plateformes d'apprentissage réalistes, véritables alternatives ou compléments aux enseignements plus conventionnels. Elles permettent ainsi de remettre à niveau les étudiants ou les praticiens voire d'approfondir certains domaines, offrant ainsi la possibilité de mettre à jour leurs connaissances.

Pour ce travail, nous avons développé un Serious Game sur la parodontologie dans le but de faciliter la compréhension de ce domaine vaste, complexe et important dans la pratique dentaire.

La première partie fait la synthèse des différentes formes d'apprentissage. Qu'il s'agisse d'études basées sur des conduites observables (symbolisées par le courant behavioriste), sur des processus internes (représentées par le courant cognitiviste) ou sur l'importance du contexte social (donnant naissance au courant constructiviste et socio-constructiviste), toutes ont pour but la formation des apprenants. De nouvelles méthodes d'apprentissage furent développées par la suite : la pédagogie magistrale (enseignement passif), la méthode didactique (transmission d'informations en peu de temps), la pédagogie inversée (étude du cours à la maison et travaux pratiques en classe en réutilisant les nouvelles connaissances apprises)... Toutes apportent de nouvelles façons d'aborder l'enseignement, de le rendre plus vivant et de permettre une personnalisation de l'apprentissage selon le niveau du public.

La deuxième partie concerne l'étude de la physiopathologie parodontale, les maladies parodontales et leur traitement.

Après avoir donné les définitions des maladies parodontales, leur épidémiologie, nous avons décrit le biofilm et les complexes, qui font intervenir de nombreuses bactéries. Nous nous sommes intéressés aux 8 espèces les plus étudiées (celles appartenant aux complexes rouge et

orange du diagramme d'association des espèces sub-gingivales) et celles ayant un rôle à jouer dans le développement ou la perdurance de l'état pathologique.

Les connaître permet de savoir avec quelles pathologies elles sont le plus souvent associées, ce qui va conditionner la thérapeutique à appliquer selon la situation clinique. Le succès du traitement parodontal va dépendre en grande partie du contrôle de ces espèces.

La dernière partie traite de la création d'un outil pédagogique situé sur une plateforme d'apprentissage numérique 3D. Cet outil est constitué de deux espaces virtuels différents. Le premier propose des diaporamas abordant différentes thématiques de la parodontologie. Des quizz sont également présents pour permettre l'auto-évaluation des visiteurs. Le second espace est un musée présentant des bactéries en 3D. Leurs caractéristiques sont détaillées sur un site Internet accessible en cliquant sur le bocal les contenant.

La réalisation d'un Serious Game est un exercice compliqué. Il est nécessaire de savoir programmer et modéliser en 3D, mais surtout de créer un scénario pédagogique ludique. A ce jour le jeu n'est pas terminé cependant les principales structures sont en place. Les joueurs peuvent donc déjà explorer librement les deux espaces.



## Références bibliographiques

1. Granry, J.-C.M., M-C, *Rapport de mission : État de l'art (national et international) en matière de pratiques de simulation dans le domaine de la santé dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) et de la prévention des risques associés aux soins*. Haute Autorité de la Santé, 2012.
2. Mueller, P.S., *Teaching and Assessing Professionalism in Medical Learners and Practicing Physicians*. Rambam Maimonides Med J, 2015. **6**(2).
3. Brahimi, C., et al., *L'approche par compétences: un levier de changement des pratiques en santé publique au Québec*. 2011, Montréal: Institut national de santé publique du Québec. vii, p. 110
4. Skinner, B.F., *Science and human behavior*. New York: The Macmillan Company, 1953. 461 P. \$4.00. Science Education, 1954. **38**(5): p. 436-436.
5. Mager, R.F., *Preparing instructional objectives*. 1962: Fearon Publishers.
6. Watson, J.B., *Psychology as the behaviorist views it*. Psychological Review, 1913. **20**(2): p. 158-177.
7. Martin, J.P. and É. Savary, *Formateur d'adultes: se professionnaliser, exercer au quotidien*. 2001: EVO.
8. Lebrun, M., *Courants pédagogiques et technologies de l'éducation*. 2007.
9. Legendre, M.-F., *Sens et portée de la notion de compétence dans le nouveau programme de formation*. Revue de l'AQFLS, 2001. **23**(1): p. 12-31.
10. Nguyen, D.-Q. and J.-G. Blais, *Approche par objectifs ou approche par compétences ? Repères conceptuels et implications pour les activités d'enseignement, d'apprentissage et d'évaluation au cours de la formation clinique*. Pédagogie médicale, 2007. **8**(4): p. 232-251.
11. Allal, L.K., R. Hivon, and U.d.S.F. d'éducation, *L'Évaluation des apprentissages: réflexions, nouvelles tendances et formation*. 1993: Éditions du CRP.
12. Legendre, R., *Le dictionnaire actuel de l'éducation*. Guérin, Le défi éducatif, 2005: p. 1554
13. Tardif, J., *L'évaluation des compétences : documenter le parcours de développement*. Montréal : Chenelière Education, 2006.
14. Kozanitis, A., *Les principaux courants théoriques de l'enseignement*. . Bureau d'appui pédagogique, école polytechnique, 2005.
15. Miller, M.B. and B.L. Bassler, *Quorum sensing in bacteria*. Annu Rev Microbiol, 2001. **55**: p. 165-99.
16. Gagné, R.M., et al., *Les principes fondamentaux de l'apprentissage*. 1988: EPFL-CPD.
17. Brien, R.Q.P., *Sciences cognitives et formation*. Presse de l'Université du Québec, 1997: p. 1-32.
18. Basque, J., *L'influence des théories de l'apprentissage sur le design pédagogique*. Conseil interinstitutionnel pour le progrès de la technologie éducative, 1999.
19. Piaget, J., *La naissance de l'intelligence chez l'enfant*. Delachaux et Niestlé, Paris, 1936.
20. Piaget, J., *L'équilibration des structures cognitives: problème central du développement*. 1975: Presses universitaires de France.
21. Vygotski, L.S., F. Sève, and J. Piaget, *Pensée et langage*. 2013: La Dispute.
22. Wiggins, G., *A true test : toward more authentic and equitable assessment*. Phi Delta Kappa, 1989: p. 703-714.

23. Shannon, C.E., W. Weaver, and J. Cosnier, *Théorie mathématique de la communication*. 1975: Retz.
24. Levinson, W., et al., *Understanding Medical Professionalism*. 2014: McGraw-Hill Education.
25. Cruess, S.R., R.L. Cruess, and Y. Steinert, *Role modelling--making the most of a powerful teaching strategy*. *Bmj*, 2008. **336**(7646): p. 718-21.
26. Alvarez, J., *Du jeu vidéo au serious game: approches culturelle, pragmatique et formelle*. 2007, Toulouse 2.
27. Lardinois, E., *Le jeu: outil de communication commerciale : conception de produits et formation des clients*. 2000.
28. Brougere, G., *Le jeu peut-il être sérieux? Revisiter 'Jouer/Apprendre' en temps de 'serious game'* *Australian Journal of French Studies*, 2012. **49**(2): p. 117-129.
29. Heitz, C., et al., *Does the Concept of the "Flipped Classroom" Extend to the Emergency Medicine Clinical Clerkship?* *West J Emerg Med*, 2015. **16**(6): p. 851-5.
30. Schoch, P., *Intérêts des "Serious Games" dans l'enseignement: application aux urgences médicales au cabinet dentaire*. 2011.
31. Ryan, R., C.S. Rigby, and A. Przybylski, *The Motivational Pull of Video Games: A Self-Determination Theory Approach*. *Motivation and Emotion*, 2006. **30**(4): p. 344-360.
32. Ogrinc, G., et al., *Teaching and Assessing Resident Competence in Practice-based Learning and Improvement*. *J Gen Intern Med*, 2004. **19**(5 Pt 2): p. 496-500.
33. Armitage, G.C., *Development of a classification system for periodontal diseases and conditions*. *Ann Periodontol*, 1999. **4**(1): p. 1-6.
34. Armitage, G.C., *Clinical evaluation of periodontal diseases*. *Periodontol 2000*, 1995. **7**: p. 39-53.
35. Armitage, G.C., *Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases*. *Periodontol 2000*, 2004. **34**: p. 9-21.
36. Wolf, H.F., E.M. Rateitschak, and K.H. Rateitschak, *Parodontologie*. 2005: Masson.
37. Bourgeois, D., P. Bouchard, and C. Mattout, *Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003*. *J Periodontal Res*, 2007. **42**(3): p. 219-27.
38. l'Europe, O.O.m.d.l.s.b.r.d., *Rapport sur la santé en Europe*. OMS, Publications Régionales Série européenne, 2002. **97**: p. 1-169.
39. Santé, A.N.d.A.e.d.E.e., *Parodontopathies : diagnostic et traitements*. 2002.
40. Abdallaoui, L.B., A.; Ennibi, O.K., *Evolution des concepts en parodontologie. 1ère partie : Evolution du concept étiopathogénique*. *Revue Odonto Stomatologique*, 2007. **36**: p. 87-99.
41. Hemmens, E.S. and R.W. Harrison, *Studies on the Anaerobic Bacterial Flora of Suppurative Periodontitis*. *Journal of Infectious Diseases*, 1942. **70**(2): p. 131-146.
42. Listgarten, M.A., *Microbiological testing in the diagnosis of periodontal disease*. *J Periodontol*, 1992. **63**(4 Suppl): p. 332-7.
43. Listgarten, M.A. and L. Hellden, *Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans*. *J Clin Periodontol*, 1978. **5**(2): p. 115-32.
44. Rosebury, T., J.B. Macdonald, and A.R. Clark, *A bacteriologic survey of gingival scrapings from periodontal infections by direct examination, guinea pig inoculation, and anaerobic cultivation*. *J Dent Res*, 1950. **29**(6): p. 718-31.
45. Socransky, S.S. and A.D. Haffajee, *The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts*. *J Periodontol*, 1992. **63**(4 Suppl): p. 322-31.
46. Kolenbrander, P.E., et al., *Bacterial interactions and successions during plaque development*. *Periodontol 2000*, 2006. **42**: p. 47-79.

47. Lindhe, J., N.P. Lang, and T. Karring, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 2009: Wiley.
48. Slot, J. and M.A. Taubman, *Contemporary Oral Microbiology and Immunology*. 1992: Mosby-Year Book.
49. Socransky, S.S., et al., *Microbial complexes in subgingival plaque*. J Clin Periodontol, 1998. **25**(2): p. 134-44.
50. Socransky, S.S. and A.D. Haffajee, *Dental biofilms: difficult therapeutic targets*. Periodontol 2000, 2002. **28**: p. 12-55.
51. Socransky, S.S. and A.D. Haffajee, *Periodontal microbial ecology*. Periodontol 2000, 2005. **38**: p. 135-87.
52. Ashimoto, A., et al., *Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions*. Oral Microbiol Immunol, 1996. **11**(4): p. 266-73.
53. Choi, B.K., et al., *Detection of major putative periodontopathogens in Korean advanced adult periodontitis patients using a nucleic acid-based approach*. J Periodontol, 2000. **71**(9): p. 1387-94.
54. Griffen, A.L., et al., *Prevalence of Porphyromonas gingivalis and Periodontal Health Status*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(11): p. 3239-42.
55. Klein, M.I. and R.B. Goncalves, *Detection of Tannerella forsythensis (Bacteroides forsythus) and porphyromonas gingivalis by polymerase chain reaction in subjects with different periodontal status*. J Periodontol, 2003. **74**(6): p. 798-802.
56. Kumar, P.S., et al., *New bacterial species associated with chronic periodontitis*. J Dent Res, 2003. **82**(5): p. 338-44.
57. Leys, E.J., et al., *Association of Bacteroides forsythus and a Novel Bacteroides Phylo-type with Periodontitis*. J Clin Microbiol, 2002. **40**(3): p. 821-5.
58. Mayanagi, G., et al., *Detection frequency of periodontitis-associated bacteria by polymerase chain reaction in subgingival and supragingival plaque of periodontitis and healthy subjects*. Oral Microbiol Immunol, 2004. **19**(6): p. 379-85.
59. Takeuchi, Y., et al., *Treponema socranskii, Treponema denticola, and Porphyromonas gingivalis are associated with severity of periodontal tissue destruction*. J Periodontol, 2001. **72**(10): p. 1354-63.
60. Kawada, M., et al., *Prevalence of Porphyromonas gingivalis in relation to periodontal status assessed by real-time PCR*. Oral Microbiol Immunol, 2004. **19**(5): p. 289-92.
61. Lyons, S.R., A.L. Griffen, and E.J. Leys, *Quantitative real-time PCR for Porphyromonas gingivalis and total bacteria*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(6): p. 2362-5.
62. Peterson, J., et al., *The NIH Human Microbiome Project*. Genome Res, 2009. **19**(12): p. 2317-23.
63. Lederberg, J.M., A.T., *Ome Sweet ' omics-a genealogical treasury of words*. The Scientist, 2001. **17** No 7.
64. Zarco, M.F., T.J. Vess, and G.S. Ginsburg, *The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine*. Oral Dis, 2012. **18**(2): p. 109-20.
65. Avila, M., D.M. Ojcius, and Ö. Yilmaz, *The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest*. DNA Cell Biol, 2009. **28**(8): p. 405-11.
66. Roberts, F.A. and R.P. Darveau, *Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis*. Periodontol 2000, 2015. **69**(1): p. 18-27.
67. Teles, R., et al., *Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology*. Periodontol 2000, 2013. **62**(1): p. 95-162.

68. Oliver, W.W. and W.B. Wherry, *Notes on some bacterial parasites of the human mucous membranes*. Journal of Infectious Diseases, 1921. **28**(4): p. 341-344.
69. Lamont, R.J. and H.F. Jenkinson, *Life below the gum line: pathogenic mechanisms of Porphyromonas gingivalis*. Microbiol Mol Biol Rev, 1998. **62**(4): p. 1244-63.
70. Nakagawa, I., et al., *Invasion of epithelial cells and proteolysis of cellular focal adhesion components by distinct types of Porphyromonas gingivalis fimbriae*. Infect Immun, 2006. **74**(7): p. 3773-82.
71. Njoroge, T., et al., *A role for fimbriae in Porphyromonas gingivalis invasion of oral epithelial cells*. Infect Immun, 1997. **65**(5): p. 1980-4.
72. Weinberg, A., et al., *Role of fimbriae in Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells*. Infect Immun, 1997. **65**(1): p. 313-6.
73. Dzink, J.L., S.S. Socransky, and A.D. Haffajee, *The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases*. J Clin Periodontol, 1988. **15**(5): p. 316-23.
74. Kamma, J.J., A. Contreras, and J. Slots, *Herpes viruses and periodontopathic bacteria in early-onset periodontitis*. J Clin Periodontol, 2001. **28**(9): p. 879-85.
75. Lopez, N.J., *Occurrence of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Prevotella intermedia in progressive adult periodontitis*. J Periodontol, 2000. **71**(6): p. 948-54.
76. Albandar, J.M., L.J. Brown, and H. Loe, *Putative periodontal pathogens in subgingival plaque of young adults with and without early-onset periodontitis*. J Periodontol, 1997. **68**(10): p. 973-81.
77. Holt, S.C. and J.L. Ebersole, *Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis*. Periodontol 2000, 2005. **38**: p. 72-122.
78. Seymour, G.J., et al., *Relationship between periodontal infections and systemic disease*. Clin Microbiol Infect, 2007. **13** Suppl 4: p. 3-10.
79. Graves, D., *Cytokines that promote periodontal tissue destruction*. J Periodontol, 2008. **79**(8 Suppl): p. 1585-91.
80. Haffajee, A.D. and S.S. Socransky, *Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases*. Periodontol 2000, 1994. **5**: p. 78-111.
81. Lau, L., et al., *Quantitative real-time polymerase chain reaction versus culture: a comparison between two methods for the detection and quantification of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis and Tannerella forsythensis in subgingival plaque samples*. J Clin Periodontol, 2004. **31**(12): p. 1061-9.
82. O'Brien-Simpson, N.M., et al., *Serum immunoglobulin G (IgG) and IgG subclass responses to the RgpA-Kgp proteinase-adhesin complex of Porphyromonas gingivalis in adult periodontitis*. Infect Immun, 2000. **68**(5): p. 2704-12.
83. van Winkelhoff, A.J., et al., *Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction*. J Clin Periodontol, 2002. **29**(11): p. 1023-8.
84. Yang, H.W., Y.F. Huang, and M.Y. Chou, *Occurrence of Porphyromonas gingivalis and Tannerella forsythensis in periodontally diseased and healthy subjects*. J Periodontol, 2004. **75**(8): p. 1077-83.
85. Berglundh, T., et al., *The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial*. J Clin Periodontol, 1998. **25**(5): p. 354-62.
86. Bragd, L., et al., *The capability of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides gingivalis and Bacteroides intermedius to indicate progressive periodontitis; a retrospective study*. J Clin Periodontol, 1987. **14**(2): p. 95-9.



87. Chaves, E.S., et al., *Persistent bacterial colonization of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, and Actinobacillus actinomycetemcomitans in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy.* J Clin Periodontol, 2000. **27**(12): p. 897-903.
88. Fujise, O., et al., *Microbiological markers for prediction and assessment of treatment outcome following non-surgical periodontal therapy.* J Periodontol, 2002. **73**(11): p. 1253-9.
89. Haffajee, A.D., J.L. Dzink, and S.S. Socransky, *Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions.* J Clin Periodontol, 1988. **15**(4): p. 255-62.
90. Mombelli, A., et al., *Persistence patterns of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia/nigrescens, and Actinobacillus actinomycetemcomitans after mechanical therapy of periodontal disease.* J Periodontol, 2000. **71**(1): p. 14-21.
91. Shiloah, J., et al., *The prevalence of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Bacteroides forsythus in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities.* J Periodontol, 1998. **69**(12): p. 1364-72.
92. Takamatsu, N., et al., *Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting Bacteroides forsythus, Porphyromonas gingivalis, and Actinobacillus actinomycetemcomitans.* J Periodontol, 1999. **70**(6): p. 574-80.
93. van Winkelhoff, A.J., U. van der Velden, and J. de Graaff, *Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra- and subgingival debridement.* J Clin Periodontol, 1988. **15**(2): p. 116-22.
94. Winkel, E.G., A.J. van Winkelhoff, and U. van der Velden, *Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy.* J Clin Periodontol, 1998. **25**(11 Pt 1): p. 857-64.
95. Beck, J.D., et al., *A 5-year study of attachment loss in community-dwelling older adults: incidence density.* J Periodontal Res, 1997. **32**(6): p. 506-15.
96. Beck, J.D., et al., *Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites.* J Periodontol, 1990. **61**(8): p. 521-8.
97. Beck, J.D., et al., *Evaluation of oral bacteria as risk indicators for periodontitis in older adults.* J Periodontol, 1992. **63**(2): p. 93-9.
98. Grossi, S.G., et al., *Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss.* J Periodontol, 1995. **66**(1): p. 23-9.
99. Grossi, S.G., et al., *Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss.* J Periodontol, 1994. **65**(3): p. 260-7.
100. Mahanonda, R., et al., *Effect of initial treatment of chronic inflammatory periodontal disease on the frequency of peripheral blood T-lymphocytes specific to periodontopathic bacteria.* Oral Microbiol Immunol, 1991. **6**(4): p. 221-7.
101. Duncan, M.J., et al., *Interactions of Porphyromonas gingivalis with epithelial cells.* Infect Immun, 1993. **61**(5): p. 2260-5.
102. Lamont, R.J., et al., *Interaction of Porphyromonas gingivalis with gingival epithelial cells maintained in culture.* Oral Microbiol Immunol, 1992. **7**(6): p. 364-7.
103. Sandros, J., P. Papapanou, and G. Dahlen, *Porphyromonas gingivalis invades oral epithelial cells in vitro.* J Periodontal Res, 1993. **28**(3): p. 219-26.
104. Rudney, J.C., R., *Intracellular Bacteroides forsythus in buccal epithelial cell.* J Dent Res Annual meeting of AADR 2001 Abstract 199, 2001.
105. Takahashi, Y., et al., *Fimbria-dependent activation of pro-inflammatory molecules in Porphyromonas gingivalis infected human aortic endothelial cells.* Cell Microbiol, 2006. **8**(5): p. 738-57.

106. Darout, I.A., *Oral bacterial interactions in periodontal health and disease*. Journal of Dentistry and Oral Hygiene, 2014. **6**: p. 51-57.
107. Sakamoto, M., et al., *Reclassification of Bacteroides forsythus (Tanner et al. 1986) as Tannerella forsythensis corrig., gen. nov., comb. nov.* Int J Syst Evol Microbiol, 2002. **52**(Pt 3): p. 841-9.
108. Tanner, A.C., et al., *A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man*. J Clin Periodontol, 1979. **6**(5): p. 278-307.
109. Arakawa, S., et al., *Novel apoptosis-inducing activity in Bacteroides forsythus: a comparative study with three serotypes of Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Infect Immun, 2000. **68**(8): p. 4611-5.
110. Bodet, C., F. Chandad, and D. Grenier, *Inflammatory responses of a macrophage/epithelial cell co-culture model to mono and mixed infections with Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia*. Microbes Infect, 2006. **8**(1): p. 27-35.
111. Kashket, S., et al., *Accumulation of methylglyoxal in the gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients*. J Clin Periodontol, 2003. **30**(4): p. 364-7.
112. Loesche, W.J., et al., *Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Bacteroides forsythus*. J Clin Microbiol, 1992. **30**(2): p. 427-33.
113. Hamlet, S., et al., *Persistent colonization with Tannerella forsythensis and loss of attachment in adolescents*. J Dent Res, 2004. **83**(3): p. 232-5.
114. Lai, C.H., et al., *Bacteroides forsythus in adult gingivitis and periodontitis*. Oral Microbiol Immunol, 1987. **2**(4): p. 152-7.
115. Sabet, M., et al., *The surface (S-) layer is a virulence factor of Bacteroides forsythus*. Microbiology, 2003. **149**(Pt 12): p. 3617-27.
116. Tanner, A., et al., *Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis*. J Clin Periodontol, 1998. **25**(2): p. 85-98.
117. Tanner, A.C.R., et al., *Bacteroides forsythus sp. nov., a Slow-Growing, Fusiform Bacteroides sp. from the Human Oral Cavity*. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 1986. **36**(2): p. 213-221.
118. Feres, M., et al., *Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole*. J Clin Periodontol, 2001. **28**(7): p. 597-609.
119. Haffajee, A.D., R.P. Teles, and S.S. Socransky, *Association of Eubacterium nodatum and Treponema denticola with human periodontitis lesions*. Oral Microbiol Immunol, 2006. **21**(5): p. 269-82.
120. Haffajee, A.D., R.P. Teles, and S.S. Socransky, *The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota*. Periodontol 2000, 2006. **42**: p. 219-58.
121. Herrera, D., et al., *The periodontal abscess (I). Clinical and microbiological findings*. J Clin Periodontol, 2000. **27**(6): p. 387-94.
122. Levy, R.M., et al., *The effect of apically repositioned flap surgery on clinical parameters and the composition of the subgingival microbiota: 12-month data*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2002. **22**(3): p. 209-19.
123. Machtei, E.E., et al., *Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss*. J Clin Periodontol, 1999. **26**(6): p. 374-80.
124. Papapanou, P.N., et al., *"Checkerboard" assessments of periodontal microbiota and serum antibody responses: a case-control study*. J Periodontol, 2000. **71**(6): p. 885-97.

125. Teles, R.P., A.D. Haffajee, and S.S. Socransky, *Microbiological goals of periodontal therapy*. *Periodontol* 2000, 2006. **42**: p. 180-218.
126. Dibart, S., et al., *Identification of bacterial species on or in crevicular epithelial cells from healthy and periodontally diseased patients using DNA-DNA hybridization*. *Oral Microbiology and Immunology*, 1998. **13**(1): p. 30-35.
127. Listgarten, M.A., C.H. Lai, and V. Young, *Microbial composition and pattern of antibiotic resistance in subgingival microbial samples from patients with refractory periodontitis*. *J Periodontol*, 1993. **64**(3): p. 155-61.
128. Vasel, D., et al., *Shared antigens of Porphyromonas gingivalis and Bacteroides forsythus*. *Oral Microbiol Immunol*, 1996. **11**(4): p. 226-35.
129. Baron, S., et al., *Oral transmission of human immunodeficiency virus by infected seminal fluid and milk: a novel mechanism*. *J Infect Dis*, 2000. **181**(2): p. 498-504.
130. Ellen, R.P. and V.B. Galimanas, *Spirochetes at the forefront of periodontal infections*. *Periodontol* 2000, 2005. **38**: p. 13-32.
131. Ishihara, K., et al., *Characterization of the Treponema denticola prtP gene encoding a prolyl-phenylalanine-specific protease (dentilisin)*. *Infect Immun*, 1996. **64**(12): p. 5178-86.
132. Kesavalu, L., S.C. Holt, and J.L. Ebersole, *Environmental modulation of oral treponeme virulence in a murine model*. *Infect Immun*, 1999. **67**(6): p. 2783-9.
133. Kimizuka, R., et al., *Mixed infections with Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola cause excessive inflammatory responses in a mouse pneumonia model compared with mono-infections*. *Microbes Infect*, 2003. **5**(15): p. 1357-62.
134. Radolf, J.D. and S.A. Lukehart, *Pathogenic Treponema: Molecular and Cellular Biology*. 2006: Caister Academic.
135. Kigure, T., et al., *Distribution of Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola in human subgingival plaque at different periodontal pocket depths examined by immunohistochemical methods*. *J Periodontal Res*, 1995. **30**(5): p. 332-41.
136. Listgarten, M.A., *ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATIONS ON THE BACTERIAL FLORA OF ACUTE NECROTIZING ULCERATIVE GINGIVITIS*. *J Periodontol*, 1965. **36**: p. 328-39.
137. Listgarten, M.A. and S.S. Socransky, *ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF A SPIROCHETE IN THE LESION OF ACUTE NECROTIZING ULCERATIVE GINGIVOSTOMATITIS (VINCENT'S INFECTION)*. *Arch Oral Biol*, 1964. **9**: p. 95-6.
138. Noiri, Y., L. Li, and S. Ebisu, *The localization of periodontal-disease-associated bacteria in human periodontal pockets*. *J Dent Res*, 2001. **80**(10): p. 1930-4.
139. Haffajee, A.D., et al., *Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects*. *J Clin Periodontol*, 1998. **25**(5): p. 346-53.
140. Moore, W.E., et al., *Bacteriology of severe periodontitis in young adult humans*. *Infect Immun*, 1982. **38**(3): p. 1137-48.
141. Riviere, G.R. and T.A. DeRouen, *Association of oral spirochetes from periodontally healthy sites with development of gingivitis*. *J Periodontol*, 1998. **69**(4): p. 496-501.
142. Riviere, G.R., et al., *Association of oral spirochetes from sites of periodontal health with development of periodontitis*. *J Periodontol*, 1997. **68**(12): p. 1210-4.
143. Riviere, G.R., et al., *Relative proportions of pathogen-related oral spirochetes (PROS) and Treponema denticola in supragingival and subgingival plaque from patients with periodontitis*. *J Periodontol*, 1992. **63**(2): p. 131-6.
144. Simonson, L.G., et al., *Quantitative relationship of Treponema denticola to severity of periodontal disease*. *Infect Immun*, 1988. **56**(4): p. 726-8.
145. Simonson, L.G., et al., *Treponema denticola and Porphyromonas gingivalis as prognostic markers following periodontal treatment*. *J Periodontol*, 1992. **63**(4): p. 270-3.



146. Yuan, K., et al., *Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction*. J Periodontal Res, 2001. **36**(1): p. 18-24.
147. Loesche, W.J., N. Grossman, and J. Giordano, *Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of patient compliance on treatment parameters*. J Clin Periodontol, 1993. **20**(2): p. 96-104.
148. Norskov-Lauritsen, N. and M. Kilian, *Reclassification of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus and Haemophilus segnis as Aggregatibacter actinomycetemcomitans gen. nov., comb. nov., Aggregatibacter aphrophilus comb. nov. and Aggregatibacter segnis comb. nov., and emended description of Aggregatibacter aphrophilus to include V factor-dependent and V factor-independent isolates*. Int J Syst Evol Microbiol, 2006. **56**(Pt 9): p. 2135-46.
149. Baehni, P., et al., *Interaction of inflammatory cells and oral microorganisms*. Journal of Periodontal Research, 1978. **13**(4): p. 333-348.
150. Saiki, K., et al., *Reconstitution and purification of cytolethal distending toxin of Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Microbiol Immunol, 2001. **45**(6): p. 497-506.
151. Shenker, B.J., et al., *Induction of apoptosis in human T cells by Actinobacillus actinomycetemcomitans cytolethal distending toxin is a consequence of G2 arrest of the cell cycle*. J Immunol, 2001. **167**(1): p. 435-41.
152. Blix, I.J., et al., *Entrance of Actinobacillus actinomycetemcomitans into HEp-2 cells in vitro*. J Periodontol, 1992. **63**(9): p. 723-8.
153. Sreenivasan, P.K., D.H. Meyer, and P.M. Fives-Taylor, *Requirements for invasion of epithelial cells by Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Infect Immun, 1993. **61**(4): p. 1239-45.
154. Schenkein, H.A., et al., *Invasion of human vascular endothelial cells by Actinobacillus actinomycetemcomitans via the receptor for platelet-activating factor*. Infect Immun, 2000. **68**(9): p. 5416-9.
155. Rudney, J.D., R. Chen, and G.J. Sedgewick, *Intracellular Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in buccal epithelial cells collected from human subjects*. Infect Immun, 2001. **69**(4): p. 2700-7.
156. Kato, S., et al., *Human epithelial cell death caused by Actinobacillus actinomycetemcomitans infection*. J Med Microbiol, 2000. **49**(8): p. 739-45.
157. Loesche, W.J., et al., *Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis*. J Periodontol, 1985. **56**(8): p. 447-56.
158. Moore, W.E., *Microbiology of periodontal disease*. J Periodontal Res, 1987. **22**(5): p. 335-41.
159. Rodenburg, J.P., et al., *Occurrence of Bacteroides gingivalis, Bacteroides intermedius and Actinobacillus actinomycetemcomitans in severe periodontitis in relation to age and treatment history*. J Clin Periodontol, 1990. **17**(6): p. 392-9.
160. Slots, J., D. Feik, and T.E. Rams, *Actinobacillus actinomycetemcomitans and Bacteroides intermedius in human periodontitis: age relationship and mutual association*. J Clin Periodontol, 1990. **17**(9): p. 659-62.
161. Slots, J., H.S. Reynolds, and R.J. Genco, *Actinobacillus actinomycetemcomitans in Human Periodontal Disease: a Cross-Sectional Microbiological Investigation*. Infect Immun, 1980. **29**(3): p. 1013-20.
162. Papapanou, P.N., et al., *Subgingival microbiota in adult Chinese: prevalence and relation to periodontal disease progression*. J Periodontol, 1997. **68**(7): p. 651-66.
163. Zambon, J.J., *Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease*. J Clin Periodontol, 1985. **12**(1): p. 1-20.

164. Slots, J. and M. Ting, *Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment*. Periodontology 2000, 1999. **20**(1): p. 82-121.
165. Baehni, P., et al., *Interaction of inflammatory cells and oral microorganisms. VIII. Detection of leukotoxic activity of a plaque-derived gram-negative microorganism*. Infect Immun, 1979. **24**(1): p. 233-43.
166. Korostoff, J., et al., *Actinobacillus actinomycetemcomitans Leukotoxin Induces Apoptosis in HL-60 Cells*. Infect Immun, 1998. **66**(9): p. 4474-83.
167. Helgeland, K. and O. Nordby, *Cell cycle-specific growth inhibitory effect on human gingival fibroblasts of a toxin isolated from the culture medium of Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J Periodontal Res, 1993. **28**(3): p. 161-5.
168. Fives-Taylor, P.M., et al., *Virulence factors of Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Periodontol 2000, 1999. **20**: p. 136-67.
169. Christersson, L.A., et al., *Tissue localization of Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontitis. II. Correlation between immunofluorescence and culture techniques*. J Periodontol, 1987. **58**(8): p. 540-5.
170. Asikainen, S. and C. Chen, *Oral ecology and person-to-person transmission of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis*. Periodontol 2000, 1999. **20**: p. 65-81.
171. Van der Weijden, G.A., et al., *The prevalence of A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis and P. intermedia in selected subjects with periodontitis*. J Clin Periodontol, 1994. **21**(9): p. 583-8.
172. Newman, M.G., et al., *Studies of the microbiology of periodontosis*. J Periodontol, 1976. **47**(7): p. 373-9.
173. Slots, J., *The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis*. Scand J Dent Res, 1976. **84**(1): p. 1-10.
174. Newman, M.G. and S.S. Socransky, *Predominant cultivable microbiota in periodontosis*. J Periodontal Res, 1977. **12**(2): p. 120-8.
175. Mandell, R.L. and S.S. Socransky, *A selective medium for Actinobacillus actinomycetemcomitans and the incidence of the organism in juvenile periodontitis*. J Periodontol, 1981. **52**(10): p. 593-8.
176. Zambon, J.J., L.A. Christersson, and J. Slots, *Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families*. J Periodontol, 1983. **54**(12): p. 707-11.
177. Chung, H.J., et al., *Actinobacillus actinomycetemcomitans serotypes and leukotoxicity in Korean localized juvenile periodontitis*. J Periodontol, 1989. **60**(9): p. 506-11.
178. Schonfeld, S.E. and J.M. Kagan, *Specificity of gingival plasma cells for bacterial somatic antigens*. J Periodontal Res, 1982. **17**(1): p. 60-9.
179. Ebersole, J.L., M.A. Taubman, and D.J. Smith, *Gingival crevicular fluid antibody to oral microorganisms. II. Distribution and specificity of local antibody responses*. J Periodontal Res, 1985. **20**(4): p. 349-56.
180. Smith, D.J., et al., *Gingival crevicular fluid antibody to oral microorganisms. III. Association of gingival homogenate and gingival crevicular fluid antibody levels*. J Periodontal Res, 1985. **20**(4): p. 357-67.
181. Tew, J.G., et al., *Relationship between gingival crevicular fluid and serum antibody titers in young adults with generalized and localized periodontitis*. Infect Immun, 1985. **49**(3): p. 487-93.
182. Genco, R., et al., *Systemic Immune Responses to Oral Anaerobic Organisms*, in *Anaerobic Bacteria*, D. Lambe, Jr., R. Genco, and K.J. Mayberry-Carson, Editors. 1980, Springer US. p. 277-293.

183. Listgarten, M.A., Lai, C.-H. and Evian, C. I., *Comparative antibody titers to Actinobacillus actinomycetemcomitans in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects*. Journal of Clinical Periodontology, 1981. **8**: p. 155-164.
184. Tsai, C.C., et al., *Serum neutralizing activity against Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin in juvenile periodontitis*. J Clin Periodontol, 1981. **8**(4): p. 338-48.
185. Altman, L.C., et al., *Assessment of host defenses and serum antibodies to suspected periodontal pathogens in patients with various types of periodontitis*. J Periodontal Res, 1982. **17**(5): p. 495-7.
186. Ebersole, J.L., et al., *Human serum antibody responses to oral microorganisms. IV. Correlation with homologous infection*. Oral Microbiol Immunol, 1987. **2**(2): p. 53-9.
187. Ebersole, J.L., et al., *Human immune responses to oral micro-organisms. I. Association of localized juvenile periodontitis (LJP) with serum antibody responses to Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Clin Exp Immunol, 1982. **47**(1): p. 43-52.
188. Fine, D.H., et al., *How we got attached to Actinobacillus actinomycetemcomitans: A model for infectious diseases*. Periodontol 2000, 2006. **42**: p. 114-57.
189. Kolenbrander, P.E., *Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems*. Annu Rev Microbiol, 2000. **54**: p. 413-37.
190. Kilian, M., et al., *The etiology of periodontal disease revisited by population genetic analysis*. Periodontol 2000, 2006. **42**: p. 158-79.
191. Zambon, J.J., J. Slots, and R.J. Genco, *Serology of oral Actinobacillus actinomycetemcomitans and serotype distribution in human periodontal disease*. Infect Immun, 1983. **41**(1): p. 19-27.
192. Slots, J. and B.G. Rosling, *Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline*. J Clin Periodontol, 1983. **10**(5): p. 465-86.
193. Haffajee, A.D., et al., *Clinical, microbiological and immunological features associated with the treatment of active periodontosis lesions*. J Clin Periodontol, 1984. **11**(9): p. 600-18.
194. Christersson, L.A., et al., *Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis*. J Clin Periodontol, 1985. **12**(6): p. 465-76.
195. Kornman, K.S. and P.B. Robertson, *Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis*. J Periodontol, 1985. **56**(8): p. 443-6.
196. Preus, H.R., *Treatment of rapidly destructive periodontitis in Papillon-Lefevre syndrome. Laboratory and clinical observations*. J Clin Periodontol, 1988. **15**(10): p. 639-43.
197. Tinoco, E.M., et al., *Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial*. J Periodontol, 1998. **69**(12): p. 1355-63.
198. van Winkelhoff, A.J., C.J. Tjihof, and J. de Graaff, *Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis*. J Periodontol, 1992. **63**(1): p. 52-7.
199. Dongari-Bagtzoglou, A.I. and J.L. Ebersole, *Production of inflammatory mediators and cytokines by human gingival fibroblasts following bacterial challenge*. J Periodontal Res, 1996. **31**(2): p. 90-8.
200. Gillespie, J., et al., *Production of an extracellular toxin by the oral pathogen Campylobacter rectus*. Microb Pathog, 1992. **12**(1): p. 69-77.

201. Hayashi, F., et al., *Subgingival distribution of Campylobacter rectus and Tannerella forsythensis in healthy children with primary dentition*. Arch Oral Biol, 2006. **51**(1): p. 10-4.
202. Umeda, M., et al., *The distribution of periodontopathic bacteria among Japanese children and their parents*. J Periodontal Res, 2004. **39**(6): p. 398-404.
203. Buduneli, N., et al., *Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study*. J Clin Periodontol, 2005. **32**(2): p. 174-81.
204. Gajardo, M., et al., *Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population*. J Periodontol, 2005. **76**(2): p. 289-94.
205. Haffajee, A.D., et al., *Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases*. J Clin Periodontol, 1988. **15**(6): p. 390-8.
206. Madianos, P.N., et al., *Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure*. Ann Periodontol, 2001. **6**(1): p. 175-82.
207. Colombo, A.P., et al., *Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results*. J Periodontol, 2005. **76**(5): p. 778-84.
208. Dzink, J.L., et al., *Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions*. J Clin Periodontol, 1985. **12**(8): p. 648-59.
209. Ihara, H., et al., *Detection of Campylobacter rectus in periodontitis sites by monoclonal antibodies*. J Periodontal Res, 2003. **38**(1): p. 64-72.
210. Levy, R.M., et al., *The short-term effect of apically repositioned flap surgery on the composition of the subgingival microbiota*. Int J Periodontics Restorative Dent, 1999. **19**(6): p. 555-67.
211. Moore, W.E., et al., *Bacteriology of moderate (chronic) periodontitis in mature adult humans*. Infect Immun, 1983. **42**(2): p. 510-5.
212. Nonnenmacher, C., et al., *Real-time polymerase chain reaction for detection and quantification of bacteria in periodontal patients*. J Periodontol, 2005. **76**(9): p. 1542-9.
213. Rams, T.E., D. Feik, and J. Slots, *Campylobacter rectus in human periodontitis*. Oral Microbiol Immunol, 1993. **8**(4): p. 230-5.
214. Suda, R., et al., *Possible periodontal pathogens associated with clinical symptoms of periodontal disease in Japanese high school students*. J Periodontol, 2004. **75**(8): p. 1084-9.
215. Tanner, A. and H. Bouldin, *The microbiota of early periodontitis lesions in adults*. J Clin Periodontol, 1989. **16**(7): p. 467-71.
216. Tanner, A.C., et al., *Wolinella recta, campylobacter concisus, bacteroides gracilis, and Eikenella corrodens from periodontal lesions*. J Periodontal Res, 1987. **22**(4): p. 327-30.
217. Moore, W.E., et al., *Comparative bacteriology of juvenile periodontitis*. Infect Immun, 1985. **48**(2): p. 507-19.
218. Uematsu, H. and E. Hoshino, *Predominant obligate anaerobes in human periodontal pockets*. J Periodontal Res, 1992. **27**(1): p. 15-9.
219. Haffajee, A.D. and S.S. Socransky, *Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota*. J Clin Periodontol, 2001. **28**(5): p. 377-88.
220. Martin, S.A., et al., *A comparison of the reactivity of Eubacterium species with localized and serum immunoglobulins from rapidly progressive and adult periodontitis patients*. J Periodontol, 1988. **59**(1): p. 32-9.
221. Tew, J.G., et al., *Serum antibody reactive with predominant organisms in the subgingival flora of young adults with generalized severe periodontitis*. Infect Immun, 1985. **48**(2): p. 303-11.



222. Vincent, J.W., W.A. Falkler, Jr., and J.B. Suzuki, *Systemic antibody response of clinically characterized patients with antigens of Eubacterium brachy initially and following periodontal therapy*. J Periodontol, 1986. **57**(10): p. 625-31.
223. Bachrach, G., et al., *Identification of a Fusobacterium nucleatum 65 kDa serine protease*. Oral Microbiol Immunol, 2004. **19**(3): p. 155-9.
224. Han, Y.W., et al., *Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: Fusobacterium nucleatum adheres to and invades epithelial cells*. Infect Immun, 2000. **68**(6): p. 3140-6.
225. Jewett, A., et al., *Induction of apoptotic cell death in peripheral blood mononuclear and polymorphonuclear cells by an oral bacterium, Fusobacterium nucleatum*. Infect Immun, 2000. **68**(4): p. 1893-8.
226. Onoue, S., et al., *Serum antibodies of periodontitis patients compared to the lipopolysaccharides of Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum*. Microbiol Immunol, 2003. **47**(1): p. 51-5.
227. Uitto, V.J., et al., *Fusobacterium nucleatum increases collagenase 3 production and migration of epithelial cells*. Infect Immun, 2005. **73**(2): p. 1171-9.
228. Kolenbrander, P.A., RM.; Clemans, DL.; Whittaker, CJ. & Klier, CM., *Potential role of functionally similar coaggregation mediators in bacterial succession*. In : Newman HS, Wilson M (eds). Dental plaque revisited : oral biofilms. Cardiff : Cardiff school of Biosciences/Cardiff university, 1999: p. 171-186.
229. Boutaga, K., et al., *The additional value of real-time PCR in the quantitative detection of periodontal pathogens*. J Clin Periodontol, 2006. **33**(6): p. 427-33.
230. Colombo, A.P., et al., *Subgingival microbiota of Brazilian subjects with untreated chronic periodontitis*. J Periodontol, 2002. **73**(4): p. 360-9.
231. Moore, W.E. and L.V. Moore, *The bacteria of periodontal diseases*. Periodontol 2000, 1994. **5**: p. 66-77.
232. Shah, H.N. and S.E. Gharbia, *Biochemical and chemical studies on strains designated Prevotella intermedia and proposal of a new pigmented species, Prevotella nigrescens sp. nov.* Int J Syst Bacteriol, 1992. **42**(4): p. 542-6.
233. Gmur, R. and B. Guggenheim, *Interdental supragingival plaque--a natural habitat of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides forsythus, Campylobacter rectus, and Prevotella nigrescens*. J Dent Res, 1994. **73**(8): p. 1421-8.
234. Matto, J., et al., *Distribution and genetic analysis of oral Prevotella intermedia and Prevotella nigrescens*. Oral Microbiol Immunol, 1996. **11**(2): p. 96-102.
235. Kinder, S.A., S.C. Holt, and K.S. Korman, *Penicillin resistance in the subgingival microbiota associated with adult periodontitis*. J Clin Microbiol, 1986. **23**(6): p. 1127-33.
236. Bernal, L.A., et al., *beta-Lactamase-producing strains in the species Prevotella intermedia and Prevotella nigrescens*. Oral Microbiol Immunol, 1998. **13**(1): p. 36-40.
237. Loesche, W.J., et al., *The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J Periodontol, 1982. **53**(4): p. 223-30.
238. Moore, L.V., et al., *Bacteriology of human gingivitis*. J Dent Res, 1987. **66**(5): p. 989-95.
239. Dzink, J.L., et al., *ELISA and conventional techniques for identification of black-pigmented Bacteroides isolated from periodontal pockets*. J Periodontal Res, 1983. **18**(4): p. 369-74.
240. Maeda, N., et al., *Incidence of Prevotella intermedia and Prevotella nigrescens in periodontal health and disease*. Microbiol Immunol, 1998. **42**(9): p. 583-9.

241. Tanner, A., et al., *Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis and putative active periodontal subjects*. J Periodontol Res, 1996. **31**(3): p. 195-204.
242. Yoshida-Minami, I., et al., *Alveolar bone loss in rats infected with a strain of Prevotella intermedia and Fusobacterium nucleatum isolated from a child with prepubertal periodontitis*. J Periodontol, 1997. **68**(1): p. 12-7.
243. Kremer, B.H., et al., *Peptostreptococcus micros smooth and rough genotypes in periodontitis and gingivitis*. J Periodontol, 2000. **71**(2): p. 209-18.
244. Dogan, B., et al., *Characteristics of periodontal microflora in acute myocardial infarction*. J Periodontol, 2005. **76**(5): p. 740-8.
245. Grenier, D. and R. Bouclin, *Contribution of proteases and plasmin-acquired activity in migration of Peptostreptococcus micros through a reconstituted basement membrane*. Oral Microbiol Immunol, 2006. **21**(5): p. 319-25.
246. van Dalen, P.J., et al., *Pathogenicity of Peptostreptococcus micros morphotypes and Prevotella species in pure and mixed culture*. J Med Microbiol, 1998. **47**(2): p. 135-40.
247. Gomes, S.C., et al., *Periodontal status in smokers and never-smokers: clinical findings and real-time polymerase chain reaction quantification of putative periodontal pathogens*. J Periodontol, 2006. **77**(9): p. 1483-90.
248. Lee, J.W., et al., *Distribution of periodontal pathogens in Korean aggressive periodontitis*. J Periodontol, 2003. **74**(9): p. 1329-35.
249. Topley, W.W.C., et al., *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections: Systematic bacteriology*. 1998: Arnold.
250. Yamane, K., et al., *Pathogenicity of exopolysaccharide-producing Actinomyces oris isolated from an apical abscess lesion*. Int Endod J, 2013. **46**(2): p. 145-54.
251. Bassiri-Jahromi, S. and A. Doostkam, *Actinomyces and Nocardia Infections in Chronic Granulomatous Disease*. J Glob Infect Dis, 2011. **3**(4): p. 348-52.
252. Kumar, P.S., et al., *Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(8): p. 3944-55.
253. Wyder, A.B., et al., *Streptococcus spp. and related bacteria: their identification and their pathogenic potential for chronic mastitis - a molecular approach*. Res Vet Sci, 2011. **91**(3): p. 349-57.
254. (Inserm), I.n.d.l.s.e.d.l.r.m., *Maladies parodontales: thérapeutiques et prévention*. 1999: Inserm.
255. Cafiero, C. and S. Matarasso, *Predictive, preventive, personalised and participatory periodontology: 'the 5Ps age' has already started*. Epma j, 2013. **4**(1): p. 16.
256. Mariotti, A., *Dental plaque-induced gingival diseases*. Ann Periodontol, 1999. **4**(1): p. 7-19.
257. Loe, H. and J. Silness, *PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY*. Acta Odontol Scand, 1963. **21**: p. 533-51.
258. Bascones-Martinez, A. and E. Figuero-Ruiz, *Periodontal diseases as bacterial infection*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2004. **9 Suppl**: p. 101-7; 92-100.
259. Holmstrup, P., *Non-plaque-induced gingival lesions*. Ann Periodontol, 1999. **4**(1): p. 20-31.
260. Genco, R.J., J.J. Zambon, and L.A. Christersson, *The origin of periodontal infections*. Adv Dent Res, 1988. **2**(2): p. 245-59.
261. T.F., F., *Periodontitis*. Ann Periodontol, 1999. **4**: p. 32-8.
262. Pihlstrom, B.L., B.S. Michalowicz, and N.W. Johnson, *Periodontal diseases*. Lancet, 2005. **366**(9499): p. 1809-20.

263. Tonetti, M.S. and A. Mombelli, *Early-onset periodontitis*. Ann Periodontol, 1999. **4**(1): p. 39-53.
264. Riley, C., J.P. London, and J.A. Burmeister, *Periodontal health in 200 HIV-positive patients*. J Oral Pathol Med, 1992. **21**(3): p. 124-7.
265. MacCarthy, D. and N. Claffey, *Acute necrotizing ulcerative gingivitis is associated with attachment loss*. J Clin Periodontol, 1991. **18**(10): p. 776-9.
266. Williams, C.A., et al., *HIV-associated periodontitis complicated by necrotizing stomatitis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990. **69**(3): p. 351-5.
267. Darby, I. and M. Curtis, *Microbiology of periodontal disease in children and young adults*. Periodontol 2000, 2001. **26**: p. 33-53.
268. Cutler, C.W., et al., *Impaired bactericidal activity of PMN from two brothers with necrotizing ulcerative gingivo-periodontitis*. J Periodontol, 1994. **65**(4): p. 357-63.
269. Kinane, D.F., et al., *Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents*. Periodontol 2000, 2001. **26**: p. 54-91.
270. Chung, C.P., et al., *Bacterial IgG and IgM antibody titers in acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J Periodontol, 1983. **54**(9): p. 557-62.
271. Rowland, R.W., et al., *Serum IgG and IgM levels to bacterial antigens in necrotizing ulcerative gingivitis*. J Periodontol, 1993. **64**(3): p. 195-201.
272. Glick, M., et al., *Necrotizing ulcerative periodontitis: a marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS*. J Periodontol, 1994. **65**(5): p. 393-7.
273. Melnick, S.L., et al., *Epidemiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. Epidemiol Rev, 1988. **10**: p. 191-211.
274. Horning, G.M. and M.E. Cohen, *Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: clinical staging and predisposing factors*. J Periodontol, 1995. **66**(11): p. 990-8.
275. Johnson, B.D. and D. Engel, *Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A review of diagnosis, etiology and treatment*. J Periodontol, 1986. **57**(3): p. 141-50.
276. Taiwo, J.O., *Oral hygiene status and necrotizing ulcerative gingivitis in Nigerian children*. J Periodontol, 1993. **64**(11): p. 1071-4.
277. Pindborg, J.J., *Influence of service in armed forces on incidence of gingivitis*. J Am Dent Assoc, 1951. **42**(5): p. 517-22.
278. Giddon, D.B.G., P.; Dunning, J.M., *Prevalence of reported cases of acute necrotizing ulcerative gingivitis in a university population*. J. Periodontol, 1963. **34**: p. 366-371.
279. Goldhaber, P.G., D.B., *Present concepts concerning the etiology and treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. Int Dent J, 1964. **14**: p. 468-496.
280. Horning, G.M., C.L. Hatch, and J. Lutskus, *The prevalence of periodontitis in a military treatment population*. J Am Dent Assoc, 1990. **121**(5): p. 616-22.
281. Giddon, D.B., S.J. Zackin, and P. Goldhaber, *ACUTE NECROTIZING ULCERATIVE GINGIVITIS IN COLLEGE STUDENTS*. J Am Dent Assoc, 1964. **68**: p. 380-6.
282. Cohen-Cole, S.A., et al., *Psychiatric, psychosocial, and endocrine correlates of acute necrotizing ulcerative gingivitis (trench mouth): a preliminary report*. Psychiatr Med, 1983. **1**(2): p. 215-25.
283. Moulton, R., S. Ewen, and W. Thieman, *Emotional factors in periodontal disease*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1952. **5**(8): p. 833-60.
284. Research, S.a.T.C.o.t.A.A.o.P., *Position paper: tobacco use and the periodontal patient*. J Periodontol, 1999. **70**(11): p. 1419-27.
285. Lang, N., et al., *Consensus Report: Necrotizing Periodontal Diseases*. Annals of Periodontology, 1999. **4**(1): p. 78-78.
286. Rowland, R.W., *Necrotizing ulcerative gingivitis*. Ann Periodontol, 1999. **4**(1): p. 65-73; discussion 78.



287. Rathe, F.C., P.; Chistodoulides, N.; Junker, R.; Sculean, A., *Necrotising periodontal diseases*. Perio - Periodontal Practices Today, 2007. **4**(2): p. 93-107.
288. Klotz, H., *Differentiation between necrotic ulcerative gingivitis and primary herpetic gingivostomatitis*. N Y State Dent J, 1973. **39**(5): p. 283-94.
289. Jenkins, W.M. and P.N. Papapanou, *Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents*. Periodontol 2000, 2001. **26**: p. 16-32.
290. Van Winkelhoff, A.J.W., A.; Van der Reijden, *Infections parodontales et implications thérapeutiques*. Journal de Parodontologie et d'Implantologie Orale, 2000. **2**.
291. Monnet-Corti, V., *Le diagnostic parodontal et le plan de traitement en parodontie*. Clinica, 2003. **24**(29-32).
292. *Parameter on Periodontal Maintenance*. Journal of Periodontology, 2000. **71**(5-s): p. 849-850.
293. *Parameter on Chronic Periodontitis With Slight to Moderate Loss of Periodontal Support*. Journal of Periodontology, 2000. **71**(5-s): p. 853-855.
294. *Parameter on Chronic Periodontitis With Advanced Loss of Periodontal Support*. Journal of Periodontology, 2000. **71**(5-s): p. 856-858.
295. *Parameter on Aggressive Periodontitis*. Journal of Periodontology, 2000. **71**(5-s): p. 867-869.
296. Brook, I., *Microbiology and management of periodontal infections*. Gen Dent, 2003. **51**(5): p. 424-8.
297. Gjermo, P., *Chlorhexidine in dental practice*. J Clin Periodontol, 1974. **1**(3): p. 143-52.
298. Gaggl, A.J., et al., *Local oxygen therapy for treating acute necrotizing periodontal disease in smokers*. J Periodontol, 2006. **77**(1): p. 31-8.
299. Silver, J.G., R.J. Southcott, and A.B. Wade, *Acute necrotizing ulcerative gingivitis--an evaluation of the ulcer improvement index*. J Periodontol, 1974. **45**(5): p. 308-11.
300. Louise, F., et al., *Traitements chirurgicaux des poches parodontales*. EMC - Dentisterie, 2004. **1**(1): p. 25-39.
301. Low, S.B., *Clinical considerations in nonsurgical mechanical therapy*. Periodontol 2000, 1995. **9**: p. 23-6.
302. Bower, R.C., *Furcation morphology relative to periodontal treatment. Furcation entrance architecture*. J Periodontol, 1979. **50**(1): p. 23-7.
303. Jones, W.A. and T.J. O'Leary, *The effectiveness of in vivo root planing in removing bacterial endotoxin from the roots of periodontally involved teeth*. J Periodontol, 1978. **49**(7): p. 337-42.
304. Sato, N., *Atlas clinique de chirurgie parodontale*. 2002: Quintessence International.
305. Nevins, M., et al., *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics, Princeton, New Jersey, July 23-27, 1989*. 1989: American Academy of Periodontology.
306. Lindhe, J., *Textbook of Clinical Periodontology*. 1989: John Wiley & Sons, Limited.
307. Ochsenein, C., *Current status of osseous surgery*. J Periodontol, 1977. **48**(9): p. 577-86.
308. Flores-de-Jacoby, L. and R. Mengel, *Conventional surgical procedures*. Periodontology 2000, 1995. **9**(1): p. 38-54.
309. Goodson, J.M., et al., *Control of periodontal infections: a randomized controlled trial I. The primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites*. J Clin Periodontol, 2012. **39**(6): p. 526-36.