

Les oméga-3 polyinsaturés dans le traitement de la gingivite expérimentale humaine.

Ph. CAMPAN, P.O. PLANCHAND, D. DURAN

Département de Chirurgie Buccale, U.F.R. d'Odontologie de Toulouse (France).

RÉSUMÉ

Une étude randomisée en double aveugle, versus placebo a examiné l'effet potentiel des oméga-3 polyinsaturés pendant 8 jours à la dose de 1,8 grammes par jour chez 37 volontaires sains présentant une gingivite expérimentale. Il est constaté, dans le groupe traité une augmentation significative ($p=0,04$ S) de l'EPA (acide eicosapentaénoïque) attestant de la présence du médicament in situ, une diminution significative de l'indice gingival GI ($p=0,008$ S) et une diminution non significative de AA (acide arachidonique). Ces résultats suggèrent une amélioration de l'état inflammatoire dans ce modèle de gingivite expérimentale par les oméga-3, chez l'homme.

MOTS CLÉS:

Gingivite - Oméga-3 polyinsaturés - Acide arachidonique

SUMMARY

The anti-inflammatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) has already been demonstrated in an animal model. The aim of this randomized, double-blind, versus placebo study is to assess this action on experimental gingivitis in humans. Over a 14-day period (day 0 - day 14), 37 healthy volunteers undertook intensive oral hygiene, and then did not brush their teeth for 21 days (day 14 - day 35) so that gingivitis could then develop. On day 28, the subjects were randomized in two groups: 18 in the treatment group (fish oil: 1.8 g of n-3 PUFA), 19 in the placebo group (olive oil), at a daily dose of 6 g over days (day 28 - day 35). The Plaque Index (PI), the Gingival Index (GI) and the Papilla Bleeding Index (PBI), as inflammation markers, were measured on day 14, day 28 and day 35. On day 28 and day 35, five volunteers of each group underwent removal of an interdental papilla to carry out the n-3 PUFA composition of cell membranes: arachidonic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosapentaenoic acid (DPA), docosahexaenoic acid (DHA). The results show the integration of EPA, DHA and DPA in the membranes of the cells removed and particularly a significant increase of EPA in the treatment group ($p=0.04$ S). GI in the treatment group decreased significantly ($p=0.008$ S). The level of AA decrease, but no significantly. It would therefore seem that the n-3 PUFA have an effect on the reduction of gingival inflammation in this experimental gingival model in humans.

KEY WORDS:

Gingivitis - n-3 polyunsaturated fatty acids - Arachidonic acid

INTRODUCTION

Les acides gras polyinsaturés en n-3 ou oméga-3 sont des acides gras essentiels, car ils doivent être apportés par l'alimentation (Drevon 1992). La source dominante des oméga-3 est le phytoplancton qui arrive indirectement dans notre alimentation avec la chair de poisson des mers froides (saumon, maquereau, hareng). En thérapeutique, les oméga-3 sont des hypolipémiants. Ils diminuent essentiellement les triglycérides. Ils ont des effets antiathérogènes et antiagrégants plaquettaires (Bang & Dyerberg 1971, Thorngreen & Gustafson 1981, Kagawa et coll. 1982, Goodnight et coll. 1982, Kromhout et coll. 1985, Leaf & Weber 1988). En altérant la synthèse des eicosanoïdes, au niveau de l'acide arachidonique (AA) des phospholipides des membranes cellulaires, ils agissent sur l'inflammation (Goldman et coll. 1983, Lee et coll. 1984, Austen et coll. 1987, Van der Merve et coll. 1993). Ils trouvent ainsi des indications dans des pathologies telles que les arthrites rhumatoïdes et l'arthrose (Kremer et coll. 1990, Belch et coll. 1988, Stammers et coll. 1989). Alam et coll. (1991), dans une expérimentation animale sur des gencives de rats mâles Sprague-Dawley, nourris avec un régime alimentaire riche en acides gras polyinsaturés en n-3, ont montré qu'une diminution de l'acide arachidonique (AA) entraînait également une réduction des eicosanoïdes et particulièrement des prostaglandines E2 (PGE2) et des leucotriènes C4 (LTC4). Aucune étude sur l'homme n'ayant été faite à ce jour, un essai de traitement par les oméga-3 en monothérapie sur les gingivites expérimentales chez des volontaires sains a été décidé. L'efficacité a été évaluée en terme d'amélioration des signes cliniques déterminés par l'indice gingival (GI) (Löe 1967), l'indice de saignement papillaire (PBI) (Engelberger et coll. 1983) et l'indice de plaque PI (Silness et coll. 1964). En outre, une analyse biochimique d'un fragment de tissu gingival prélevé avant et après le traitement a été effectuée. Elle consiste en un dosage de l'acide arachidonique (AA:20:4, n-6), de l'acide docosahexaénoïque (DHA:22:6, n-3), de l'acide eicosapentaénoïque (EPA:20:5, n-3) et de son produit d'élongation, l'acide docosapentaénoïque (DPA:22:5, n-3).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le projet de recherche a été soumis et approuvé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Midi-Pyrénées. Conformément à la loi Huriot, la recherche a été réalisée dans un centre ayant reçu l'habilita-

tion adéquate du Ministre chargé de la Santé (Centre d'Investigation Clinique - CHU Toulouse-Purpan).

Protocole de l'essai

Un essai thérapeutique, randomisé, sans bénéfice individuel direct, monocentrique de phase II, en double aveugle versus placebo a été mené sur une population de 37 volontaires sains âgés de 18 à 28 ans. Le médicament testé* contient 18% d'acide eicosapentaénoïque (EPA), 12% d'acide docosapentaénoïque (DHA) et un très faible pourcentage d' α -tocophérol (Vit. E). Le placebo est à base d'huile d'olive. Les deux produits se présentent sous forme de capsules à avaler.

L'éligibilité des sujets pour rentrer dans l'étude a été définie en fonction de critères bucco-dentaires (pas d'agression gingivale en cas d'obturation coronaire ou de reconstitution prothétique et nombre de dents absentes inférieures à cinq, en dehors des troisièmes molaires qui peuvent être présentes ou absentes) et de critères généraux (absence de maladie évolutive et de traitement quelqu'il soit excepté les contraceptifs oraux).

Durant deux semaines (J0-J14), les patients se brossent les dents trois fois par jour, pendant deux minutes selon la méthode de BASS, afin d'obtenir au début de l'expérimentation un indice de plaque (PI), un indice gingival (GI) et un indice de saignement papillaire (PBI) aussi faibles que possible. A J14, les résultats obtenus permettent d'affirmer si le tissu gingival est cliniquement sain, et d'inclure les volontaires dans l'étude. La phase d'induction de la gingivite expérimentale consiste à stopper toute manœuvre d'hygiène bucco-dentaire pendant trois semaines (J14-J35).

A J28, un examen clinique incluant la mesure des indices PI, GI et PBI est effectué. Pour les sujets de 1 à 10, une papille interdentaire, vestibulaire, entre les dents 14-15 est prélevée au bistouri sous anesthésie locale. Ce fragment gingival est placé dans un tube en verre rincé au méthanol. Il convient d'ajouter 1 ml de méthanol et 10 μ l de bêta hydroxy toluène (BHT) à 5×10^{-3} M dissout dans l'éthanol. Le tube est fermé par un bouchon à vis et joint téflon sous courant d'azote et conservé à -20°C . Ce même jour, chaque volontaire débute l'un des deux traitements, sans reprendre les soins d'hygiène bucco-dentaire: 18 d'entre eux reçoivent le médicament à la dose journalière de 6 grammes en trois prises (soit 1,8 grammes d'oméga-3 quotidien) et 19 prennent le placebo, et

* MAXEPA[®] Pierre Fabre Médicament.

ceci pendant 8 jours (de J28 à J35). A J35, un nouvel examen clinique avec mesure des indices PI, GI et PBI est pratiqué. Pour les sujets de 1 à 10, un prélèvement papillaire est effectué entre les dents 24-25 et mis dans des tubes ayant subi la même préparation qu'à J28 et conservé à -20°C .

Analyse biochimique

Une analyse biochimique des acides gras des prélèvements gingivaux a été réalisée selon le protocole suivant: extraction des lipides, méthylation, analyse des esters méthyliques. *L'extraction des lipides* a été effectuée selon la méthode de Bligh et Dyer: adjonction de 1 ml de méthanol et de $200\ \mu\text{l}$ d'acide chlorhydrique dans chaque tube, broyage des cellules, rinçage avec 1,5 ml de méthanol et 5 ml de chloroforme, adjonction de 1 ml de chlorure de sodium à 0,9%, centrifugation, rinçage du broyat avec 5 ml de chloroforme, centrifugation, transfert du chloroforme et évaporation sous azote. *La méthylation* a été réalisée par adjonction de 1 ml de méthanol/acide sulfurique à 5%, incubation à 100° pendant 1h30, immersion des tubes dans la glace, addition de 1,5 ml de carbonate de potassium et de 2 ml d'isooctane, centrifugation et réextraction par 2 ml d'isooctane. *L'analyse des esters méthyliques*, après concentration de la phase organique a été faite par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne SP2380 de 30 m de long, 0,32 mm de diamètre interne, l'épaisseur du film étant de $0,2\ \mu\text{m}$ (chromatographe Girdel 3000, gaz vecteur: Hélium C, détecteur FID à 275° , injecteur à aiguilles à 230° , injection à 145° puis $2^{\circ}/\text{mn}$ jusqu'à 215°).

Analyse statistique

Les données sont stockées sous forme de fichiers informatiques conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques. La méthodologie statistique porte sur la description de la population totale, sur la comparaison basale des deux groupes et sur la comparaison de l'évolution sous traitement, avec une analyse intragroupe et intergroupes. Les variables quantitatives sont appréciées par les tests de Student [1] et de Wilcoxon [2]. Le seuil de signification de ces tests est fixé à 5%.

RÉSULTATS

Les caractéristiques des volontaires sains sont données dans le tableau I. Les deux groupes sont comparables. L'âge moyen est de 22,9 ans ($\pm 2,1$). 27 volontaires sont du sexe masculin et 10 du sexe féminin. Ils

répondent tous aux critères d'inclusion et sont tous parvenus au terme de l'étude.

TABLEAU I

Profil patient (J0). Les deux groupes sont comparables pour les paramètres âge, sexe et poids.

TABLE I

Entry profile. The treatment groups are comparable in respect of age, gender and weight.

	Groupe Placebo	Groupe expérimental
n	19	18
âge (année \pm sd) (min-max)	$23,0 \pm 2,5$ (18-28)	$22,8 \pm 1,7$ (20-26)
sexe	16 H, 3 F	11 H, 7 F
poids (kg \pm sd) (min-max)	$68,9 \pm 10,7$ (49-95)	$65,2 \pm 10$ (47-85)

Paramètres cliniques

Les moyennes des indices cliniques sont montrées dans les figures 1, 2 et 3. A J14, les moyennes des indices PI, GI et PBI sont très basses pour le groupe placebo et pour le groupe expérimental. A J28, leurs évolutions sont comparables. Elles ont considérablement augmentées dans les deux groupes. A J35, les résultats intragroupes montrent une augmentation significative de PI ($p=0,001$ S [1]) dans le groupe expérimental et non significative dans le groupe placebo, une diminution significative de GI ($p=0,008$ S [1]) dans le groupe expérimental et non significative dans le groupe placebo, une diminution significative de PBI dans le groupe expérimental ($p=0,0002$ S [1]) mais aussi dans le groupe placebo ($p=0,001$ S [1]). L'analyse intergroupe à J35 montre une différence significative limite ($p=0,06$ SL [1]) entre les traitements pour l'indice PI, alors qu'il n'y a pas de différence significative pour les indices GI et PBI.

Paramètres biochimiques

Les moyennes des taux des paramètres biochimiques exprimés en moles % sont exposées dans les figures 4, 5 et 6. A J28, les groupes sont comparables. A J35, la somme des oméga-3 dosés (EPA + DPA + DHA) est augmentée de façon significative limite ($p=0,09$ SL [1]) dans le groupe expérimental, et non dans le groupe placebo, ainsi que le taux d'EPA seul ($p=0,06$ SL [2]). L'analyse intergroupe montre l'augmentation significative limite ($p=0,10$ SL [1]) de la somme des oméga-3 et une augmentation significative de l'EPA seul ($p=0,04$ S [1]). En ce qui concerne le

taux d'AA, l'évolution n'est pas significative à $p=0,05$. Cependant la moyenne des taux d'AA augmente dans le groupe placebo et diminue dans le groupe expérimental.

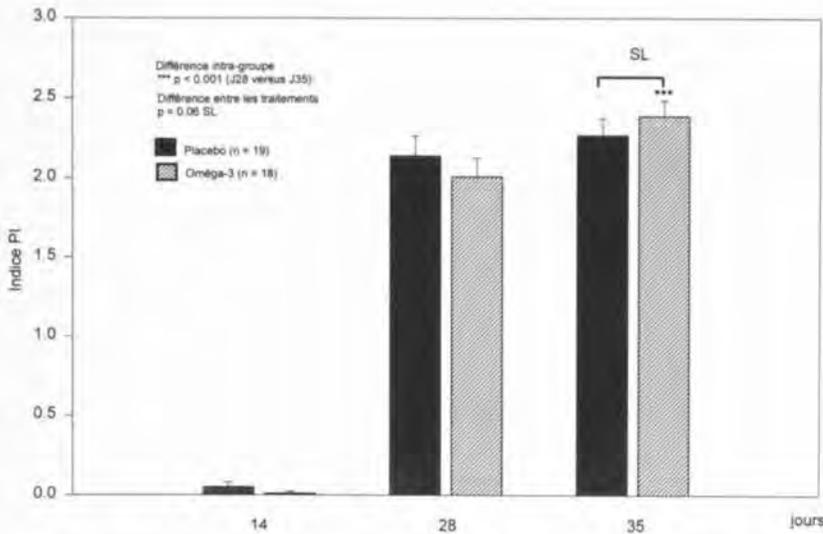


Fig. 1: Moyenne (±SE) des indices PI pour les groupes placebo et oméga-3 aux jours 14, 28 et 35.

Fig. 1: Mean (±SE) Plaque Indices for placebo and omega-3 groups on days 14, 28 and 35.

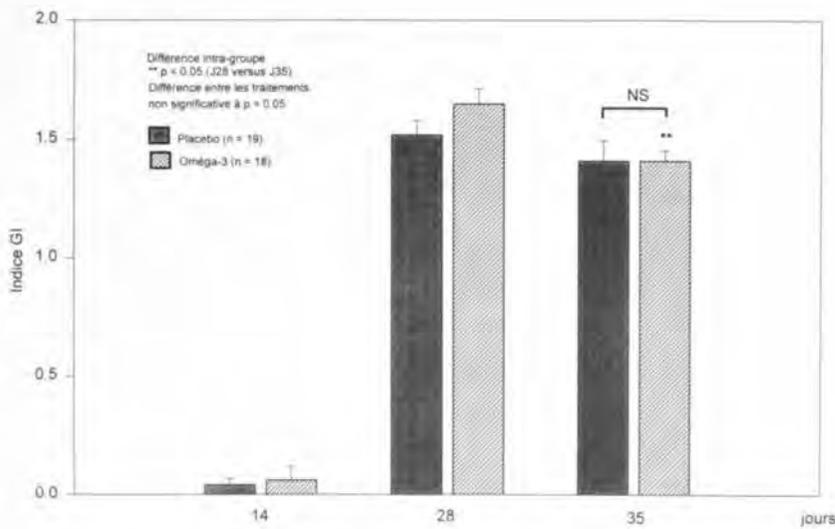


Fig. 2: Moyenne (±SE) des indices GI pour les groupes placebo et oméga-3 aux jours 14, 28 et 35.

Fig. 2: Mean (±SE) Gingival Indices for placebo and omega-3 groups on days 14, 28 and 35.

Fig. 5: Moyenne (±SE) des taux d'EPA mesurée en moles% pour les groupes placebo et oméga-3 aux jours 28 et 35.

Fig. 5: Mean (±SE) EPA levels (mol%) for the placebo and omega-3 groups on days 28 and 35.

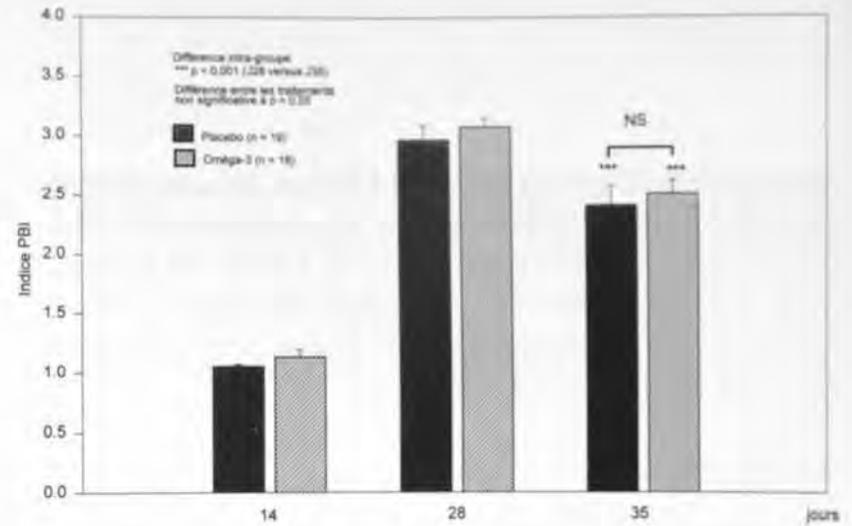


Fig. 3: Moyenne (±SE) des indices PBI pour les groupes placebo et oméga-3 aux jours 14, 28 et 35.

Fig. 3: Mean (±SE) Papilla Blood Indices for placebo and omega-3 groups on days 14, 28 and 35.

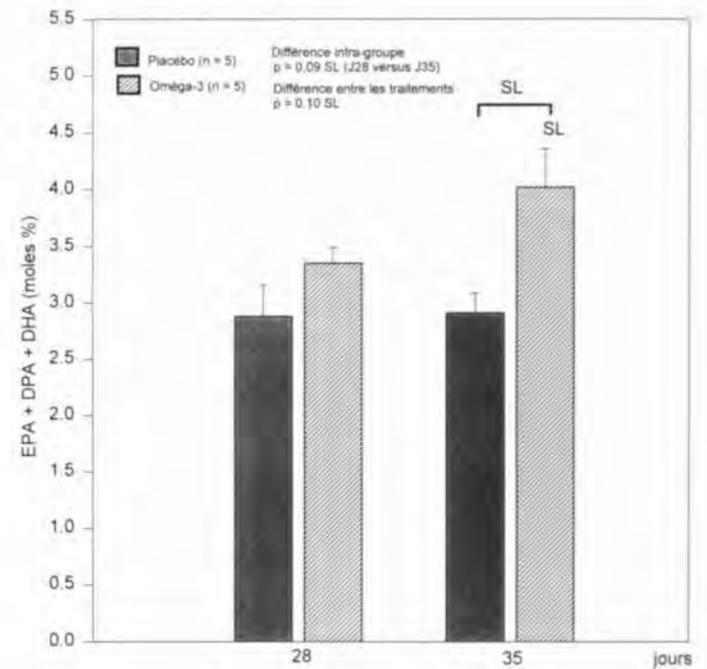
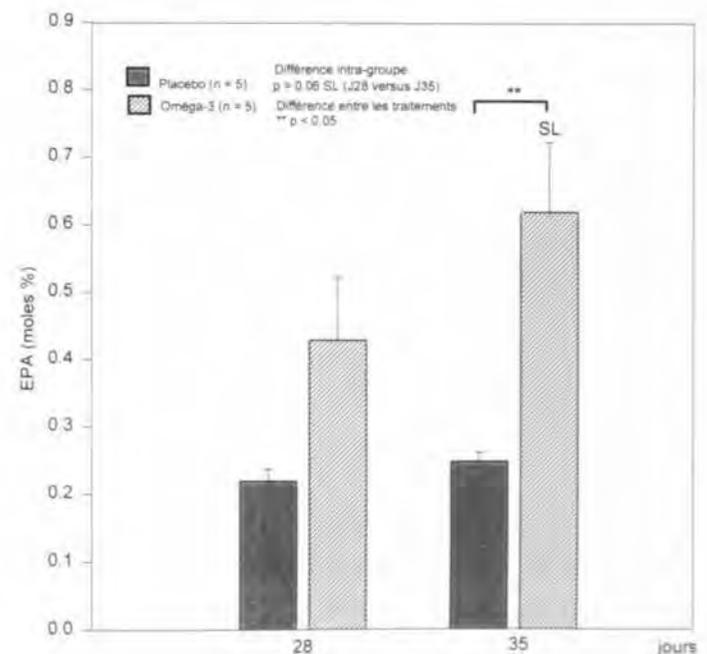


Fig. 4: Moyenne (±SE) des taux de la somme EPA+DPA+DHA mesurée en moles% pour les groupes placebo et oméga-3 aux jours 28 et 35.

Fig. 4: Mean (±SE) EPA+DPA+DHA levels (mol%) for the placebo and omega-3 groups on days 28 and 35.



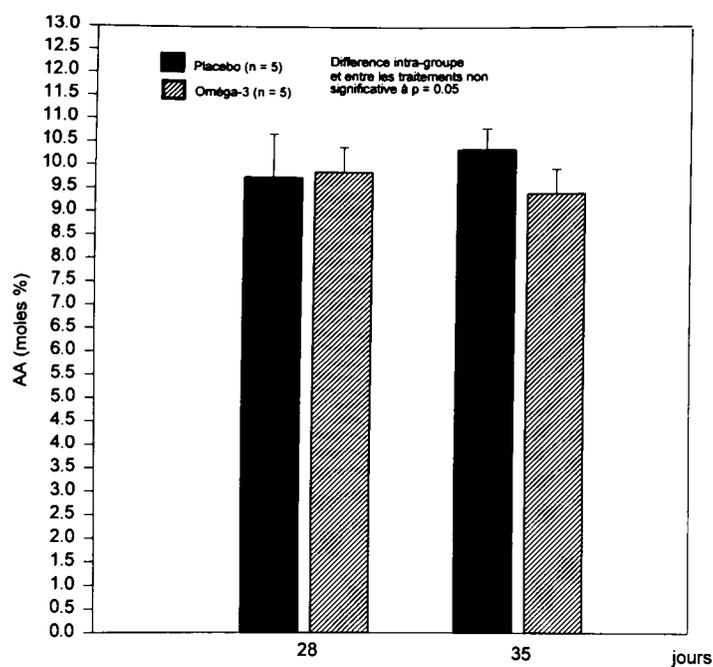


Fig. 6: Moyenne (\pm SE) des taux d'AA mesurée en moles% pour les groupes placebo et oméga-3 aux jours 28 et 35.

Fig. 6: Mean (\pm SE) AA levels (mol%) for the placebo and omega-3 groups on days 28 and 35.

DISCUSSION

Le protocole de l'essai thérapeutique a été respecté. L'arrêt des manœuvres d'hygiène buccale pendant 3 semaines a entraîné le dépôt de plaque et induit l'inflammation gingivale, comme il est rapporté dans la littérature par Løe et coll. (1965).

Les résultats cliniques concernant l'efficacité des oméga-3 prescrits à la dose journalière de 1,8 grammes et pendant 8 jours sont encourageants. Ils montrent une amélioration de l'état inflammatoire. Cependant GI diminue dans les deux groupes. Cette diminution même non significative dans le groupe placebo suscite toutefois quelques interrogations. Ce résultat, témoin d'une réduction des phénomènes inflammatoires à la fin de la troisième semaine d'instauration de la gingivite peut s'expliquer par l'augmentation des défenses naturelles de l'hôte, mettant en jeu des mécanismes de réponses inflammatoires et immunitaires. Cette réaction de défense peut s'avérer plus importante chez des sujets jeunes, et en bonne santé, comme ceux inclus dans le protocole. Par contre, GI diminue de façon significative dans le groupe expérimental ($p=0,008$ S [1]). Associée à l'augmentation significative de PI ($p=0,001$ S [1]), la diminution significative de GI suggère une efficacité des oméga-3. En ce qui concerne PBI, sa diminution significative dans les deux groupes confirme l'amélioration de l'inflammation, déjà évoquée par l'indice gingival. Malgré l'augmentation significative de PI dans le groupe expérimental et pas dans le groupe témoin, il est difficile de conclure à une amélioration de l'inflammation sous traitement, si l'on se réfère à l'indice de saignement papillaire. Il faut toutefois noter que PBI est un indice qui peut être affecté par

l'activité antihémostatique et antithrombotique des oméga-3, liée au couple prostacycline (PGI) et thromboxane (TXA). Le thromboxane A_2 (TXA₂) est vasoconstricteur et stimule l'agrégation plaquettaire. Les oméga-3 perturbent les taux des produits de la série 2 (TXA₂ et PGI₂) en favorisant les taux des produits de la série 3 (TXA₃ et PGI₃). TXA₃ est peu agrégant plaquettaire et n'est pas vasoconstricteur. PGI₃ est antihémostatique, comme PGI₂ (Siess et coll. 1980). Cette action sur l'hémostase et l'allongement du temps de saignement, utilisée à des fins thérapeutiques pour réduire l'incidence des accidents coronaires aigus thrombotiques (Thorngreen & Gustafson 1981) semble avoir un effet pervers sur l'appréciation du degré d'inflammation gingivale, lorsque l'indice de saignement papillaire est utilisé.

L'analyse constitutionnelle des papilles concerne 5 sujets ayant pris le médicament et 5 ayant reçu le placebo. Même si le nombre réduit de biopsies peut se traduire par un manque de puissance statistique, il s'agit cependant d'un test intéressant. En effet, l'efficacité d'un médicament est soumise à sa présence in situ. La lecture des résultats permet d'affirmer que les oméga-3 sont retrouvés dans les tissus gingivaux, à des taux supérieurs chez les sujets prenant le médicament par rapport à ceux recevant le placebo. Le dosage des oméga-3 (EPA+DPA+DHA), montre une augmentation significative limitée dans le groupe expérimental par rapport au groupe placebo ($p=0,10$ SL [1]). Ils sont donc incorporés dans les membranes phospholipidiques des cellules gingivales, ce qui confirme les résultats obtenus par Alam et coll. (1991) chez le rat. Lorsque les trois produits sont dosés séparément, les mêmes tendances sont constatées. EPA, DHA et DPA augmentent dans le groupe expérimental et restent stables dans le groupe témoin. L'augmentation est significative pour EPA ($p=0,04$ S [1]), ce qui peut s'expliquer par la forte teneur en EPA du médicament (18%). D'un autre côté, il n'est pas étonnant de retrouver des acides gras en n-3 dans tous les prélèvements, que ce soit avant ou après traitement et chez les sujets prenant le médicament ou le placebo. En effet, même si l'alimentation occidentale apporte d'avantage d'acides gras essentiels en n-6, elle comporte cependant une certaine quantité d'oméga-3 (Drevon 1992).

Le dosage de l'acide arachidonique (AA) présente un intérêt particulier. C'est le précurseur des eicosanoïdes et notamment des prostaglandines (PGD, PGE, PGF) par la voie de la cyclo-oxygénase (CO) et des leucotriènes (LTB, LTC, LTD, LTE) par la voie de

la lipoxigénase (LO). Il semblait admis que l'action thérapeutique des anti-inflammatoires due notamment à l'inhibition des produits de la cyclo-oxygénase (CO) présumait du fait que toutes les prostaglandines avaient une action anti-inflammatoire. Or ceci n'est pas vrai (Van der Merve 1993). Les prostaglandines de la série 2 (PG₂) ont des effets biologiques qui peuvent être qualifiés de « négatifs » en termes physiologiques puisqu'ils sont pro-inflammatoires. Il en est de même pour les leucotriènes de la série 4 (LT₄) (Capron 1993). Par contre les prostaglandines de la série 3 (PG₃), dérivées de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) ont des effets « positifs », c'est-à-dire anti-inflammatoires, ainsi que les leucotriènes de la série 5 (Van der Merve 1993). L'action anti-inflammatoire des oméga-3 ne réside pas uniquement dans une inhibition enzymatique de la cyclo-oxygénase (CO), comme pour les AINS, mais dans une redistribution des différents eicosanoïdes, au niveau de leur cascade de dégradation gérée par les Δ désaturases. Il s'agit plutôt d'un effet anti-inflammatoire lié à la substitution d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (PG₂ et LT₄) par des eicosanoïdes anti-inflammatoires (PG₃ et LT₅). Les résultats de l'essai montrent que l'acide arachidonique (AA) est diminué dans le groupe expérimental et augmenté dans le groupe témoin. La différence intergroupe n'est pas significative. Ceci peut s'expliquer par le faible compartiment d'AA mobilisable au cours de l'inflammation, mais aussi par la faible proportion d'EPA, oméga-3 le plus à même d'entrer en compétition avec l'AA (notamment au cours de son oxygénation spécifique) et donc de faire varier le taux d'AA. Cependant il est constaté une tendance à la diminution de l'AA chez les sujets traités. L'apport d'oméga-3 semble donc altérer le taux d'AA au niveau des sites gingivaux enflammés.

Le rôle des médiateurs de l'inflammation (PGE₂, LTB₄, IL-1, TNF- α) dans la pathogénie de la maladie parodontale est largement documenté, (El Attar et coll. 1981, Page 1991, Heasman et coll. 1993) et leur taux diminuent en fonction de la thérapeutique mise en place (Tawfik et coll. 1984). Il est possible de les doser dans les tissus gingivaux ou à partir du fluide gingival. Le taux de ces médiateurs est augmenté au niveau des sites malades par rapport aux sites sains (Offenbacher et coll. 1984). Ils changent de façon dynamique en fonction des périodes de progression et de régression de la maladie. Ils sont donc les témoins de l'activité inflammatoire et les prostaglandines E₂ sont même considérées par certains, comme des marqueurs spécifiques (Offenbacher et coll.

1993). Dans une étude ultérieure, il serait particulièrement intéressant de doser les prostaglandines des séries 2 et 3, ainsi que les leucotriènes des séries 4 et 5. L'efficacité des oméga-3 au niveau gingival pourrait être évaluée notamment en terme de diminution des prostaglandines E₂ (PGE₂) et leucotriènes B₄ (LTB₄) et d'augmentation des prostaglandines E₃ (PGE₃) et des leucotriènes B₅ (LTB₅).

Cet essai thérapeutique montre une très bonne tolérance des oméga-3 chez tous les patients traités. Quant aux résultats concernant l'efficacité du produit, ils peuvent être affectés par un nombre insuffisant de volontaires inclus dans l'étude, mais aussi par la posologie et par la durée du traitement. En effet, la revue de la littérature fait apparaître des doses de 10 grammes d'oméga-3 par jour pendant au moins 12 semaines dans les pathologies rhumatoïdes (Belch et coll. 1988, Stammers et coll. 1989, Kremer et coll. 1990). Il est cependant difficile, même si les oméga-3 sont pratiquement dépourvus d'effets secondaires, mises à part quelques éructations et rares nausées, d'envisager l'observance d'un tel traitement en pratique clinique. La dose de 1,8 grammes par jour, utilisée dans cet essai, correspond à la posologie la plus couramment prescrite dans les hyperlipidémies (Blonk et coll. 1990). Posologie et durée doivent donc être affinées par d'autres études.

Cependant les résultats montrent que les oméga-3 sont intégrés au niveau des membranes phospholipidiques des cellules gingivales prélevées. Le corollaire clinique est la diminution de l'inflammation si l'on se réfère à l'indice gingival (GI) et la conséquence biochimique est l'abaissement du taux d'acide arachidonique (AA) dans le groupe traité. Sachant que le principal objectif du traitement parodontal est l'élimination des dépôts bactériens, il est possible que les oméga-3 constituent un traitement adjuvant intéressant en diminuant l'inflammation au début du traitement et au moment de la phase de maintenance.

BIBLIOGRAPHIE

Alam, S.Q., Bergens, B.M., Alam, B.S. — Arachidonic acid, prostaglandin E₂ and leucotriene C₄ levels in gingiva and submandibular salivary glands of rats fed diets containing n-3 fatty acids. *Lipids*, 1: 895-900, 1991.

Austen, K.F. — The role of arachidonic acid metabolites in local and systemic inflammatory processes. *Drugs*, 33: 10-17, 1987.

Bang, H.O., Dyerberg, J., Bondum Nielsen, A. — Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic west-coast eskimos. *Lancet*, 1: 1143-1146, 1971.

- Belch, J.J.F., Ansell, D., Madhok, R., O'Bowd, A., Sturrock, R.D.** — Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind placebo controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 47: 96-104, 1988.
- Blonck, M.C., Bilo, H.J.G., Nauta, J.J.P., Popp-Snijders, C., Mulder, C., Donker, A.J.M.** — Dose-reponse effects of fish-oil supplementation in healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 52: 120-127, 1990.
- Capron, L.** — Huiles marines et prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev. Prat.*, 43(2): 164-170, 1993.
- Drevon, C.A.** — Marine oils and their effects. *Nutr. Rev.*, 50: 30-45, 1992.
- El Attar, T., Tawfik, M.A., Hsien, S.L.** — Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. *J. Periodontol.*, 52: 16-19, 1981.
- Engelberger, T., Hefti, A., Kallenberger, A., Rateitschak, K.** — Correlation among papilla bleeding index, other clinical indices and histologically determined inflammation of gingiva papilla. *J. Clin. Periodontol.*, 10: 579-589, 1983.
- Goldman, D.W., Pickett, W.C., Goetzel, E.J.** — Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotrienes B₅ (LTB₅) derived from eicosapentaenoic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 117: 282-288, 1983.
- Goodnight, S.H.S., Harris, W.S., Connor, W.E., Illingworth, D.R.** — Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia and thrombosis. *Arteriosclerosis*, 2: 87-113, 1982.
- Heasman, P.A., Collins, J.G., Offenbacher, S.** — Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 β , leukotrienes B₄, prostaglandin E₂, thromboxan B₂ and tumor necrosis factor- α in experimental gingivitis in humans. *J. Periodont. Res.*, 28: 241-247, 1993.
- Kagawa, Y., Nishizawa, M., Suzuki, M.** — Eicosapolyenoic acid of serum lipids of Japanese islanders with incidence of cardiovascular diseases. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 28: 441-453, 1982.
- Kremer, J.M., Lawrence, D.A., Jubiz, W.** — Different doses of fish-oil fatty acid ingestion in active rheumatoid arthritis: a perspective study of clinical and immunological parameters. *Chemical. Abstr.*, 113: 546, 1990.
- Kromhout, D., Bosschieter, E.B., de Lezenne Coulander, C.** — The inverse relation between fish consumption and 20 years mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 312: 1205-1209, 1985.
- Leaf, A., Weber, P.C.** — Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N. Engl. J. Med.*, 318: 549-557, 1988.
- Lee, T.H., Mencia-Huerta, J.M., Shih, C., Corey, E.J., Lewis, R.A., Austen, K.F.** — Effects of exogenous arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids on the generation of 5-lipoxygenase pathway products by ionophore activated human neutrophils. *J. Clin. Invest.*, 74: 1922-1933, 1984.
- Löe, H.** — The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index systems. *J. Periodontol.*, 38: 610-616, 1967.
- Löe, H., Theilade, E., Jensen, S.B.** — Experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.*, 36: 177-187, 1965.
- Offenbacher, S., Heasman, P.A., Collins, J.G.** — Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J. Periodontol.*, 64: 432-44, 1993.
- Offenbacher, S., Odle, B.M., Gray, R.C., Van Dyke, T.E.** — Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. *J. Periodont. Res.*, 19: 1-13, 1984.
- Page, R.C.** — The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontol.*, 26: 230-242, 1991.
- Siess, W., Roth, P., Scherer, B., Kurzmann, I., Böhlig, B., Weber, P.C.** — Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet*, 1: 441-444, 1980.
- Silness, J., Löe, H.** — Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odont. Scand.*, 22: 121-135, 1964.
- Stammers, T., Sibbald, B., Freeling, P.** — Fish oil in osteoarthritis. *Lancet*, 2: 8661, 1989.
- Tawfik, M.A., El Attar, T., Lin, H.S., Tira, D.E.** — Arachidonic acid metabolism in inflamed gingiva and its inhibition by anti-inflammatory drugs. *J. Periodontol.*, 55: 536-539, 1984.
- Thorngreen, M., Gustafson, A.** — Effects of 11-weeks increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. *Lancet*, 2: 1190-1193, 1981.
- Van der Merve, C.F.** — A different and physiological approach to manipulating the inflammatory response. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 5: 433-436, 1993.

Adresse de l'auteur:

Docteur Philippe Campan
 Département de Chirurgie Buccale
 U.F.R. d'Odontologie
 3, Chemin des Maraichers,
 31062 Toulouse Cedex (France)