



HAL
open science

L'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire

Baptiste Bonnaud

► **To cite this version:**

Baptiste Bonnaud. L'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. hal-04516799

HAL Id: hal-04516799

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04516799v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année 2023

N°12847C

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 2 mars 2023

par

Baptiste BONNAUD

Né le 21 décembre 1996 à Dijon (Côte d'Or)

L'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire

Composition du jury :

Président :

Pr MARTRETTE Jean-Marc

Membre :

Dr JURAS Claire

Directeurs de thèse :

Dr BAUDET Alexandre

Dr YASUKAWA Kazutoyo

ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année 2023

N°12847C

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 2 mars 2023

par

Baptiste BONNAUD

Né le 21 décembre 1996 à Dijon (Côte d'Or)

L'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire

Composition du jury :

Président :

Pr MARTRETTE Jean-Marc

Membre :

Dr EGLOFF-JURAS Claire

Directeurs de thèse :

Dr BAUDET Alexandre

Dr YASUKAWA Kazutoyo

*« Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propre à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation. »*

Présidente : Docteur Héléne BOULANGER

Doyen : Docteur Kazutoyo YASUKAWA

Vice-Doyens : Dr Charlène KICHENBRAND – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Marin VINCENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr ARTIS

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Département odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme	JAGER Stéphanie	Maître de conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de conférences *
	M.	HAINOT Raphaël	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	HILT Léa	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	HOMBOURGER Morgane	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	MASSON Maximilien	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
Département orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M.	VANDE VANNET Bart	Professeur des universités *
	Mme	DAMERDJI-BENHABIB Zaheira	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux ass. *
	M.	FAWAZ Paul	Chef de clinique des universités associé *
Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme	CLÉMENT Céline	Maître de conférences *
	M.	BAUDET Alexandre	Maître de conférences *
	Mme	CAIONE Mariette	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	VEYNACHTER Thomas	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
Département parodontologie Sous-section 57-01	Mme	BISSON Catherine	Professeur des universités *
	M.	JOSEPH David	Maître de conférences *
	Mme	BERBE Ludivine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	Mme	VITALI Marine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
Département chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme	GUILLET-THIBAUT Julie	Maître de conférences *
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de conférences
	Mme	KICHENBRAND Charlene	Maître de conférences *
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de conférences *
	M.	CLERC Sébastien	Praticien hospitalier universitaire *
	Mme	BECKER Alice	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	PEREIRA Laure	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
Département biologie orale Sous-section 57-01	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Maître de conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
	M.	YASUKAWA Kazutoyo	Maître de conférences *
Département dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	M.	MORTIER Éric	Professeur des universités *
	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de conférences *
	M.	VINCENT Marin	Maître de conférences*
	M.	GISS Renaud	Maître de conférences associé*
	M.	DAL MAGRO Claire	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	DAVRIL Jeanne	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	M.	LESIEUR François	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
Département prothèses Sous-section 58-01	M.	DE MARCH Pascal	Maître de conférences
	Mme	CORNE Pascale	Maître de conférences *
	M.	SCHOVER Jacques	Maître de conférences
	Mme	VAILLANT Anne-Sophie	Maître de conférences *
	M.	HIRTZ Pierre	Enseignant universitaire
	Mme	GERBER Caroline	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	M.	JONVEAUX Maxime	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	MOUGEL Armande	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	PERRIN Tom	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	SYDA Paul-Marie	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	WILK Sabine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme	STRAZIELLE Catherine	Professeur des universités *
	Mme	MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de conférences *
	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maître de conférences

Souligné : responsable de département

* temps plein

Mis à jour le 07 novembre 2022

Remerciements

À notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE,

Docteur en chirurgie-dentaire

Docteur en sciences pharmacologiques

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Habilité à diriger des recherches

Professeur des universités – praticien hospitalier

Ancien doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

Officier des palmes académiques

Vous nous faites l'honneur d'assurer la présidence de ce jury.

Veillez trouver ici, l'expression de notre plus grande gratitude et de notre plus profond respect.

À notre Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Alexandre BAUDET,

Docteur en chirurgie-dentaire

Maître de conférences associé des universités – praticien attaché

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la codirection de cette thèse.
Nous tenons à vous exprimer notre profond respect et notre reconnaissance
pour votre professionnalisme et vos qualités humaines.
Merci pour votre disponibilité et votre soutien sans failles.*

Nous espérons vous faire honneur par ce travail.

À notre Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA,

Docteur en chirurgie-dentaire

Docteur de l'Université Paris DESCARTES mention sciences de la vie et de la santé

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Maître de conférences – praticien hospitalier

Doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

Sous-section : Biologie orale

*Vous avez été à l'initiative de ce travail.
Nous garderons en mémoire la sympathie et le professionnalisme
dont vous avez fait preuve tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Veillez trouver en cet ouvrage toute l'expression de notre
gratitude et de notre respect.*

À notre Jury de thèse,

Madame le Docteur Claire EGLOFF-JURAS,

Docteur en chirurgie-dentaire

Spécialiste qualifiée en médecine bucco-dentaire

Ancienne interne en médecine bucco-dentaire

Maître de conférences – praticien hospitalier

Responsable du département de biologie orale

Sous-section : Biologie orale

*Vous nous avez fait l'honneur de siéger dans ce jury et c'est avec la plus grande sympathie
à votre égard que nous vous en remercions.
Nous nous souviendrons de la qualité de l'enseignement théorique et clinique que vous nous
avez prodigués pendant nos années d'études.*

Que ce travail témoigne de notre plus profonde reconnaissance.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION

1. La canneberge

- 1.1 Présentation
- 1.2 Composition phyto-chimique
- 1.3 Propriétés thérapeutiques

2. Revue de littérature sur les applications ou les utilisations en médecine bucco-dentaire de la canneberge

- 2.1 Introduction
- 2.2 Objectifs
- 2.3 Matériels et méthodes
- 2.4 Résultats
- 2.5 Discussion
- 2.6 Conclusion de la revue de littérature

CONCLUSION GENERALE

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

Liste des figures

Figure 1 : Canneberges prêtes à la récolte (Le Monde, 2022).....	15
Figure 2 : L’oiseau des dunes (la grue) et un plant de canneberge (Thomas, 2003).....	16
Figure 3 : Pemmican (Henderson, 2018)	16
Figure 4 : Plant de canneberge montrant les stolons et les tiges verticales (Thomas, 2003) ...	17
Figure 5 : Champ de canneberges immergées pour la récolte (Kanata, 2011).....	18
Figure 6 : Favan-3-ols de la canneberge (Blumberg et al., 2013)	19
Figure 7 : PAC de type A et B de la canneberge (Blumberg et al., 2013).....	20
Figure 8 : Anthocyanes de la canneberge (Rózańska et Regulska-Ilow, 2018).....	21
Figure 9 : Acides phénoliques de la canneberge (Giraldo et Javier, 2009).....	22
Figure 10 : Terpènes de la canneberge (Caunii et al., 2017).....	23
Figure 11 : Flavonols de canneberge (Blumberg et al., 2013)	23
Figure 12 : Étapes de l'athérogénèse (Léoni)	24
Figure 13 : Effets des PAC de canneberge sur l'adhésion d'E. coli aux cellules uro-épithéliales (Das, 2020)	26
Figure 14 : Effets de la canneberge sur l'adhésion d'E. coli au niveau uro-épithélial et intestinal (González de Llano et al., 2020).....	27
Figure 15 : Équation de recherche employée sur PubMed (document personnel).....	32
Figure 16 : Équation de recherche employée sur Dentistry And Oral Science Source (document personnel).....	32
Figure 17 : Équation employée sur Ulysse (document personnel).....	32
Figure 18 : Diagramme de flux représentant la sélection des références incluses dans la revue (document personnel).....	33
Figure 19 : Répartition des articles en fonction du type d'étude (document personnel).....	34

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets de la canneberge sur le biofilm bucco-dentaire.....	36
Tableau 2 : Effets de la canneberge sur les caries	40
Tableau 3 : Effets de la canneberge sur les maladies parodontales	49
Tableau 4 : Effets de la canneberge sur l'érosion et de la dégradation de la matrice organique déminéralisée	58
Tableau 5 : Effets de la canneberge dans d'autres domaines de la médecine bucco-dentaire .	63

Liste des abréviations

AP-1 : protéine activatrice-1

API : présence de plaque proximale

ARNm : acide ribonucléique messenger

BOP : saignement au sondage

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

CPP-ACP : phosphopeptide de caséine et de phosphate de calcium amorphe

DOSS : *dentistry & oral science sources*

EDBM : électrodialyse à membrane bipolaire

ELISA : dosage d'immunoabsorption enzymatique

EPS : exopolysaccharides

ExPEC : *Escherichia coli* pathogènes extra-intestinaux

G-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes

G-HSA : sérumalbumine humaine glyquée

GI : indice gingival

GRO- α : ligand de la chimiokine-1

HeTOP : health terminology/ontology portal

HSA : sérumalbumine humaine

IL-10 : interleukine-10

IL-17 : interleukine-17

IL-1B : interleukine-1-béata

IL-6 : interleukine-6

IL-8 : interleukine-8

IP-10 : protéine 10 inductible par l'interféron gamma

LAE : ethyl lauroyl arginate

LDL : lipoprotéines de faible densité

LL-37 : peptide antimicrobien humain cathélicidine

LPS : lipopolysaccharides

MAPK : protéines kinases activées par un mitogène

MCP-1 : protéine chimiotactique des monocytes-1

MDA : taux sérique malonyldialdéhyde

MeSH : *medical subject heading*

MMP : métalloprotéases matricielles
MMP-3 : métalloprotéase matricielle 3
MMP-9 : métalloprotéase matricielle 9
MTT : sels de tétrazolium
NDM : matériel non dialysable
NF-KB : facteur nucléaire-kappa B
NR : rouge neutre
OH : groupement hydroxyle
PAC : pro-anthocyanidines
PBS : solution saline tamponnée au phosphate
PCR : réaction de polymérisation en chaîne
PI : indice de plaque
PLGA : acide poly-lactique-co-glycolique
PVP : polyvinylpyrrolidone
ROSS : espèces réactives de l'oxygène
TAS : taux sérique total d'antioxydants
TIMP : inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases
TNF- α : Facteur de nécrose tumorale Alpha
UFC : unités formant colonies
UPEC : *Escherichia coli* uro-pathogènes

Introduction

Une partie de notre patientèle se tourne aujourd'hui vers des thérapeutiques alternatives, témoignant d'une défiance croissante vis-à-vis de la médecine conventionnelle. Bon nombre de chirurgiens-dentistes ont ainsi été confrontés à des patients vantant les mérites de leurs dentifrices au charbon ou issus de leur propre confection. À l'aspect potentiellement nocif de ces fabrications « maison », puisque non testées par l'ANSM, s'ajoute entre autres l'absence de fluor dont l'effet préventif vis-à-vis de la maladie carieuse n'est plus à prouver. Pour répondre à cette nouvelle demande, les industriels de la santé orale commercialisent de nouveaux dentifrices davantage composés d'extraits naturels.

La canneberge, plus communément appelée cranberry outre-Atlantique, fait preuve d'une notoriété nouvelle depuis une quinzaine d'années. Cette baie est depuis longtemps employée dans les médecines traditionnelles nord-américaines. On lui prête des vertus contre les infections urinaires, les maladies cardio-vasculaires ou encore contre les pathologies bucco-dentaires. À l'heure actuelle, la recherche scientifique s'emploie à mettre en évidence l'intérêt de la canneberge, sous sa forme brute ou après extraction des différents alcaloïdes qu'elle renferme, dans divers domaines médicaux.

Compte tenu de la profusion d'articles scientifiques abordant l'usage possible de la canneberge en médecine bucco-dentaire et l'absence à ce jour de réelle synthèse des données actuelles, il apparaît intéressant de faire un état des lieux et de se demander si la canneberge peut trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique à notre disposition.

Dans l'objectif de répondre à cette interrogation, ce travail s'attachera à examiner la littérature scientifique disponible à ce sujet afin de dresser un bilan des connaissances actuelles en la matière et de proposer à la recherche de nouvelles pistes.

Suite à une courte description de la composition phyto-chimique et des applications potentielles de la canneberge, nous réaliserons la synthèse des recherches effectuées dans le domaine bucco-dentaire.

1 La canneberge

1.1 Présentation

1.1.1 Généralités

La canneberge (figure 1) est une baie dont la production est assurée par des plantes appartenant à la famille des éricacées, tout comme les myrtilliers ou encore les arbousiers. Nous la connaissons davantage sous l'appellation anglaise de « *cranberry* ». Elle est communément présente à l'état sauvage dans les marais et tourbières à dominance acide des régions froides et humides. D'un point de vue phylogénétique, les plantes qui produisent les canneberges appartiennent au genre *Vaccinium*.



Figure 1 : Canneberges prêtes à la récolte (Le Monde, 2022)

Les espèces qui fournissent ces fruits peuvent être classées en deux groupes :

- la canneberge d'Amérique ou canneberge à gros fruits dont on réalise une culture industrialisée (*Vaccinium macrocarpon*) ;
- les canneberges communes (*Vaccinium oxycoccos* et *Vaccinium vitis-idea L.*), produisant des fruits de plus petite taille, et retrouvées à l'état sauvage dans plusieurs régions du monde (Europe du nord, Asie, Amérique du Nord) (Fitzpatrick, 2015).

1.1.2 Étymologie

La canneberge a fait l'objet de multiples appellations à travers les siècles. Cette plante fut initialement nommée « *sassamenesh* » ou « *ibimi* » par les peuples amérindiens qui en firent usage dans de nombreux domaines (Lantin, 2014). Les termes « *atocas* » ou « *atacas* », issus des peuples iroquois, demeurent à ce jour employés par une minorité de québécois pour désigner ce fruit (Dorion, 2015).

Le nom qui lui sera ensuite donné par les colons européens est celui de « *cranberry* » qui signifie baie de la grue. On estime que l'attribution de ce nom serait liée à la ressemblance de la fleur de cette plante avec la tête et le cou de cet oiseau des dunes (figure 2) (Online Etymology Dictionary, 2022). Cette appellation aurait elle-même pour origine le terme allemand/hollandais de « *kranbeere/krônber* » ramenant à la même souche étymologique.

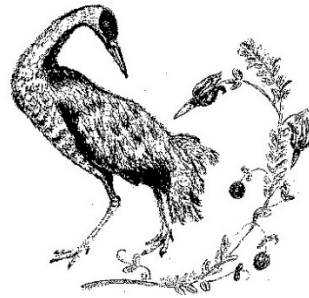


Figure 2 : L'oiseau des dunes (la grue) et un plant de canneberge (Thomas, 2003)

Le terme de canneberge apparaîtra quant à lui dans la langue française aux alentours de 1665 (Rey, 2010).

De nos jours, elle est communément appelée canneberge, cranberry ou grande airelle rouge d'Amérique du Nord.

1.1.3 Histoire

On rapporte un usage ancien de ce fruit par les natifs américains à des fins alimentaires mais également médicinales laissant ainsi supposer de possibles propriétés thérapeutiques (Dieti Natura, 2022).

L'un des usages les plus fréquemment mentionné concerne la confection de pemmican (figure 3). L'ajout de canneberge à cette préparation (mélange de viandes séchées, de saindoux et de fruits secs) semblait permettre d'augmenter la durée de conservation du mélange grâce aux propriétés antimicrobiennes supposées de ce fruit (Filippone, 2022).



Figure 3 : Pemmican (Henderson, 2018)

Elle fut également employée pour lutter contre les problèmes gastriques, les infections urinaires ou comme désinfectant des plaies et blessures (Dieti Natura, 2022).

On recense d'autres usages de la canneberge : monnaie d'échange, peinture guerrière, teinture des vêtements (Jardin des chefs, 2022).

Du fait de son contenu vitaminique et de sa longue durée de conservation, les colons européens y eurent également recours durant les traversées maritimes pour lutter contre le scorbut sans pour autant comprendre les subtils mécanismes de cette carence (Lantin, 2014).

D'autre part, ce petit fruit est profondément ancré dans la culture américaine. En effet, on suppose qu'amérindiens et colons européens fêtaient ensemble la chasse des dindes et la cueillette des canneberges à l'occasion de la célèbre fête de « Thanksgiving » (Wills, 2014).

La culture de la canneberge débute au 19^{ème} siècle dans le Massachussetts puis s'étend rapidement à divers États nord-américains et au Canada (Association des Producteurs de Canneberges du Québec, 2022). Ces deux pays représentent actuellement 90% de la production mondiale (Skrovankova *et al.*, 2015).

1.1.4 Description botanique et cycle de vie (Thomas, 2003)

Le *Vaccinium macrocarpon* croît dans des sols relativement infertiles en symbiose racinaire avec le champignon *Phoma radialis*.

Il s'agit d'une plante vigoureuse, recouvrant les sols et produisant des fruits grâce à une architecture présentant deux types de tiges :

- les stolons, non producteurs de fruits, qui permettent l'expansion de la plante ;
- les tiges verticales qui portent fleurs et fruits (figure 4).

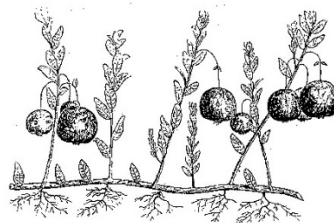


Figure 4 : Plant de canneberge montrant les stolons et les tiges verticales (Thomas, 2003)

C'est une plante dont la hauteur ne dépasse que très rarement 30 cm mais dont l'envergure peut atteindre jusqu'à 1m80.

Consécutivement à la phase dormance qui permet à la plante de se protéger de l'hiver, la croissance végétative printanière laisse place à la floraison durant les mois de juin et juillet. La pollinisation des fleurs permet alors le développement des fruits.

Les fruits obtenus sont des baies rondes d'une dizaine de millimètres de diamètre en moyenne, de couleur rouge, plus ou moins foncée : les canneberges.

1.1.5 Culture (Caron, 2009)

La culture industrielle de la canneberge nécessite la maîtrise de deux paramètres essentiels : le pH et l'irrigation des sols.

Cette culture a lieu dans des bassins sablonneux à pH acide appelés cannebergières. Le pH y est strictement maintenu entre 4,2 et 5,0 sans dépasser la limite inférieure de 3,2 et la limite supérieure de 5,5.

Les installations sont composées de systèmes d'irrigation complexes. En effet, de grandes quantités d'eau sont employées durant toutes les périodes de culture de la plante :

- durant le printemps et l'été pour répondre aux besoins hydriques liés à la croissance des plantes ;
- à l'automne pour permettre l'immersion des cultures et la récolte des fruits ;
- pendant l'hiver pour assurer la protection des plantes contre le gel.

La récolte de la canneberge, qui a lieu en de fin septembre à mi-octobre, est réalisée par la technique du « wet ». Les champs sont immergés afin de faire flotter les fruits, ce qui facilite la récolte, les agriculteurs n'ayant plus qu'à détacher mécaniquement les fruits et à les rapprocher d'une des berges à l'aide d'immenses bouées (figure 5).



Figure 5 : Champ de canneberges immergées pour la récolte (Kanata, 2011)

Un autre critère déterminant pour l'importance des récoltes et la qualité des fruits est le maintien d'une température entre 15 et 27°C afin d'assurer une croissance optimale.

1.2 Composition phyto-chimique

Les fruits de *Vaccinium Macrocarpon*, seule espèce dont on réalise une culture industrialisée, présentent une composition phyto-chimique particulièrement riche. Outre un contenu vitaminique important, on recense plusieurs composés chimiques aux potentiels effets thérapeutiques intéressants.

1.2.1 Les pro-anthocyanidines (PAC)

La composition phytochimique de la canneberge est caractérisée par une grande richesse en flavan-3-ols (Pappas et Schaich, 2009). Ces derniers sont présents au sein de ce fruit sous forme de monomères, d'oligomères et de polymères. Les oligomères et polymères de flavan-3-ol constituent le groupe des pro-anthocyanidines (PAC) et représentent 85% des flavan-3-ols totaux de la canneberge (White *et al.*, 2011) (figure 6).

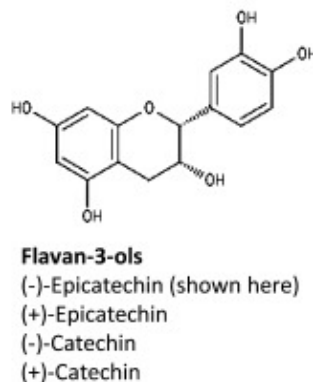


Figure 6 : Flavan-3-ols de la canneberge (Blumberg *et al.*, 2013)

Les PAC constituent un groupe moléculaire hétérogène caractérisé par trois éléments :

- la nature de leurs unités constitutives ;
- le type de liaison ;
- le degré de polymérisation.

La (-) épicatechine est l'unité constitutive majeure dans les PAC de canneberge, alors que la (+) épicatechine et les (epi) gallocatéchines ne sont présentes qu'à l'état de traces.

La condensation de ces monomères en oligomères et polymères peut se faire de deux façons distinctes (figure 7) :

- par l'établissement d'une liaison simple C-C entre le C4 de l'unité supérieure et le C8 ou le C6 de l'unité inférieure. On obtient de ce fait une pro-anthocyanidine de type B ;
- par l'établissement d'une liaison éther entre le C2 de l'unité supérieure et le groupement hydroxyle (OH) en C7 de l'unité inférieure s'ajoutant à la liaison classique, de type C-C, préalablement citée. Il s'agira alors d'une pro-anthocyanidine de type A.

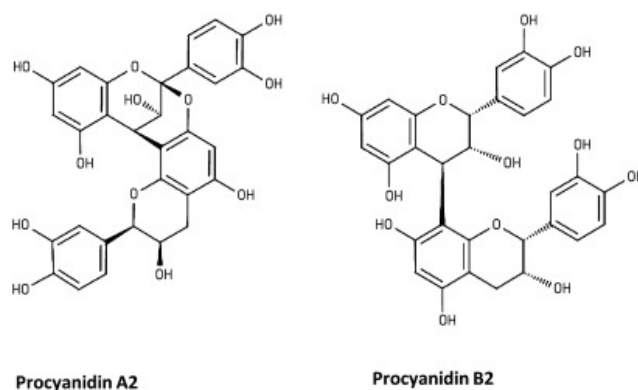


Figure 7 : PAC de type A et B de la canneberge (Blumberg *et al.*, 2013)

Les PAC contenant au moins une liaison de type A représentent 51 à 91% du total des PAC de la canneberge (Feliciano *et al.*, 2012).

De nombreux fruits présentent des quantités importantes de PAC, les pommes et les raisins par exemple. Néanmoins, seuls quelques fruits tels que les avocats et les cacahuètes possèdent des PAC de type A. Mais aucun, à l'exception de l'airelle, n'en contient en quantité comparable à la canneberge (Gu *et al.*, 2004).

Le type de liaison des PAC influe sur leurs propriétés biologiques. Les PAC de type A semblent plus actives biologiquement en raison de la rigidité conformationnelle apportée par la liaison éther supplémentaire. Ainsi, il a été démontré *in vitro* que les PAC de type A inhibent davantage l'adhésion d'*Escherichia coli* aux cellules uro-épithéliales que les PAC de type B (Howell *et al.*, 2005).

Il semble également intéressant de souligner qu'il a récemment été mis en évidence que la canneberge présentait une fraction élevée de PAC liées à la paroi cellulaire. Ces dernières, résistantes aux techniques d'extraction conventionnelles sont ainsi exclues des quantifications. Il serait donc probable que l'on sous-estime la teneur réelle de PAC dans la canneberge (Saura-Calixto, 2012). Fait d'autant plus intéressant

que les PAC liées à la paroi cellulaire ont montré leur biodisponibilité dans le système intestinal humain (Saura-Calixto *et al.*, 2007).

1.2.2 Les anthocyanes

Un autre composé est retrouvé en quantité importante dans la canneberge. Il s'agit des anthocyanes qui sont responsables de la couleur des fruits ainsi que des potentiels effets biologiques.

Les anthocyanes semblent exercer un effet bénéfique sur la santé humaine via une modification du microbiote intestinal. C'est à ce jour la piste la plus documentée afin d'expliquer leurs effets bénéfiques sur les pathologies liées au stress oxydatif telles que les maladies cardio-vasculaires et neurodégénératives (Mattioli *et al.*, 2020).

La canneberge est un des rares aliments présentant six molécules de la famille des anthocyanidines : la péonidine, la cyanidine, la malvidine, la delphinidine, la pétunidine et la pélargonidine (figure 8) (Wu et Prior, 2005).

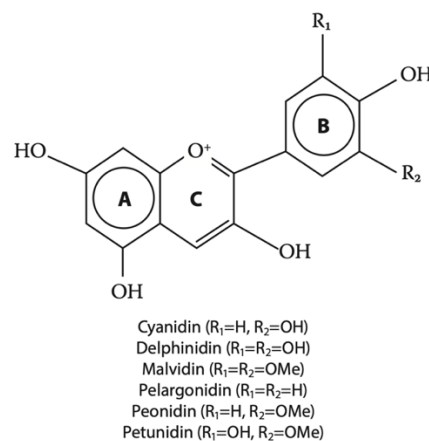


Figure 8 : Anthocyanes de la canneberge (Róžańska et Regulska-Ilow, 2018)

Au sein de la canneberge, ce sont les cyanidines et les péonidines qui sont prédominantes (Oszmiański *et al.*, 2018).

La teneur en anthocyanes varie selon trois facteurs (Blumberg *et al.*, 2013) :

- le type de culture ;
- la durée de maturation ;
- la taille du fruit à la récolte.

1.2.3 Les acides phénoliques

On retrouve plus d'une quinzaine d'acides phénoliques au sein de la canneberge. Parmi eux, les acides benzoïques y sont présents en quantité importante (figure 9) (Zuo *et al.*, 2002). Ils ont été historiquement employés comme conservateurs alimentaires du fait de leurs propriétés antibactériennes et antifongiques et font l'objet d'études mettant en avant leurs capacités à améliorer la digestion, l'absorption et la protection de la barrière intestinale (Mao *et al.*, 2019).

Les acides cinnamiques, notamment l'acide *p*-coumarique et l'acide sinapique, y sont également présents de manière significative (figure 9) (Zuo *et al.*, 2002).

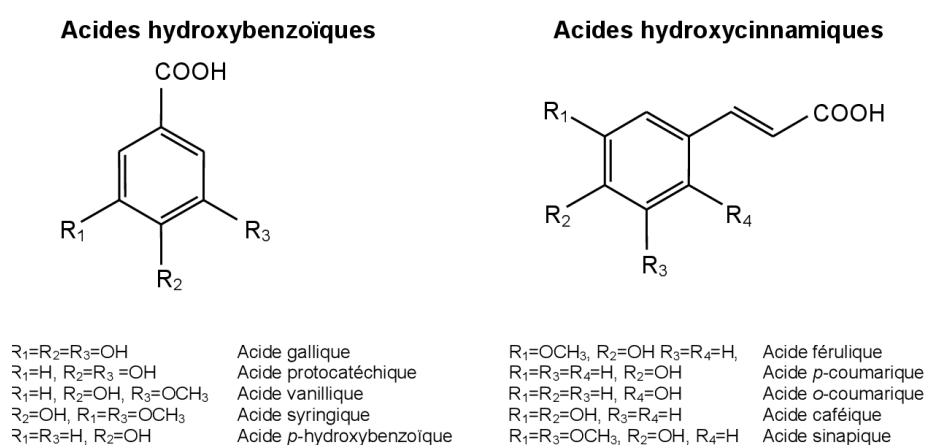


Figure 9 : Acides phénoliques de la canneberge (Giraldo et Javier, 2009)

Les acides phénoliques de la canneberge ne sont cependant pas spécifiques à ce fruit et sont présents en moindre proportion que dans d'autres baies telles que les fraises et les framboises.

1.2.4 Les terpènes

On retrouve au sein de la canneberge différents terpènes (Wu *et al.*, 2020) : l'acide ursolique, l'acide oléanolique, le β -sitostérol et le stigmastérol.

L'acide ursolique, présent dans de nombreux médicaments à base de plantes et possédant de puissants effets anti-inflammatoires y est présent en quantité importante (Ikeda *et al.*, 2008). Ce terpène entre dans la composition d'autres aliments tels que les pommes et les olives mais on retrouve au sein de la canneberge deux dérivés rares de l'acide ursolique (Blumberg *et al.*, 2013) :

- l'acide *cis*-3-Op-hydroxycinnamoyl ursolique ;
- l'acide *trans*-3-Op-hydroxycinnamoyl ursolique.

En raison de leurs propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-cancéreuses prouvées chez l'homme, les acides ursoliques et oléaniques (figure 10) font, à l'heure actuelle, l'objet de multiples études sur leurs potentiels effets neuro-protecteurs (Gudoityte *et al.*, 2021).

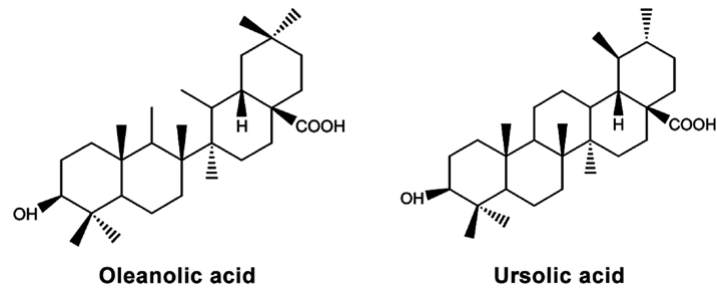
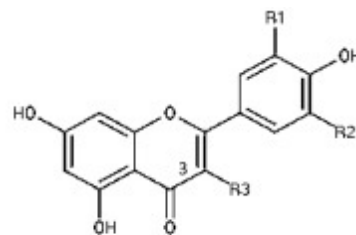


Figure 10 : Terpènes de la canneberge (Caunii *et al.*, 2017)

1.2.5 Les flavonols

La canneberge est décrite comme l'une des sources de fruits les plus riches en flavonols (Harnly *et al.*, 2006). Les flavonols de la canneberge apparaissent principalement sous forme de quercétine, de myricétine et de kaempférol (figure 11) (Pappas et Schaich, 2009).



Flavonols

Quercetin: R1=R3=OH, R2=H

Myricetin: R1=R2=R3=OH

Kaempferol: R1=R2=H, R3=OH

Quercetin 3-O-galactoside: R1=OH,
R2=H, R3= O-galactose

Figure 11 : Flavonols de canneberge (Blumberg *et al.*, 2013)

Les quercétines sont les flavonols les plus présents, notamment sous forme de 3-O-galactoside quercétine (Diaconeasa *et al.*, 2014). Ce sont de puissants anti-oxydants qui présentent des effets dans la lutte contre l'ostéoporose, mais aussi contre certaines formes de cancers ou encore sur des pathologies pulmonaires et cardiovasculaires (Boots *et al.*, 2008).

1.3 Propriétés thérapeutiques

1.3.1 Sur le système cardio-vasculaire

Une revue systématique de la littérature tend à prouver les effets bénéfiques de la canneberge sur la santé cardiovasculaire (Ruel et Couillard, 2007). Ces bienfaits sembleraient être induits par une action directe de la canneberge sur ces processus pathologiques (Reed, 2002), mais également par une réduction des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires (Pourmasoumi *et al.*, 2020).

Nous allons nous intéresser plus en détail à deux effets potentiels de la canneberge sur les maladies cardio-vasculaires :

- une action sur l'athérosclérose ;
- une action vis-à-vis des facteurs de risques des maladies cardio-vasculaires.

Tout d'abord, rappelons que l'athérosclérose, première cause de mortalité dans les pays nord-américains et donc enjeu de santé publique majeur, est causée par un dépôt de lipides et de cholestérol au niveau des parois artérielles.

L'athérogénèse est initiée par l'absorption de lipoprotéines de faible densité (LDL) oxydées par les macrophages endothéliaux ; s'en suit une accumulation de ces cellules spumeuses entraînant, à terme, une fissure de la paroi endothéliale. Il se produit alors un phénomène d'agrégation plaquettaire à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde (figure 12).

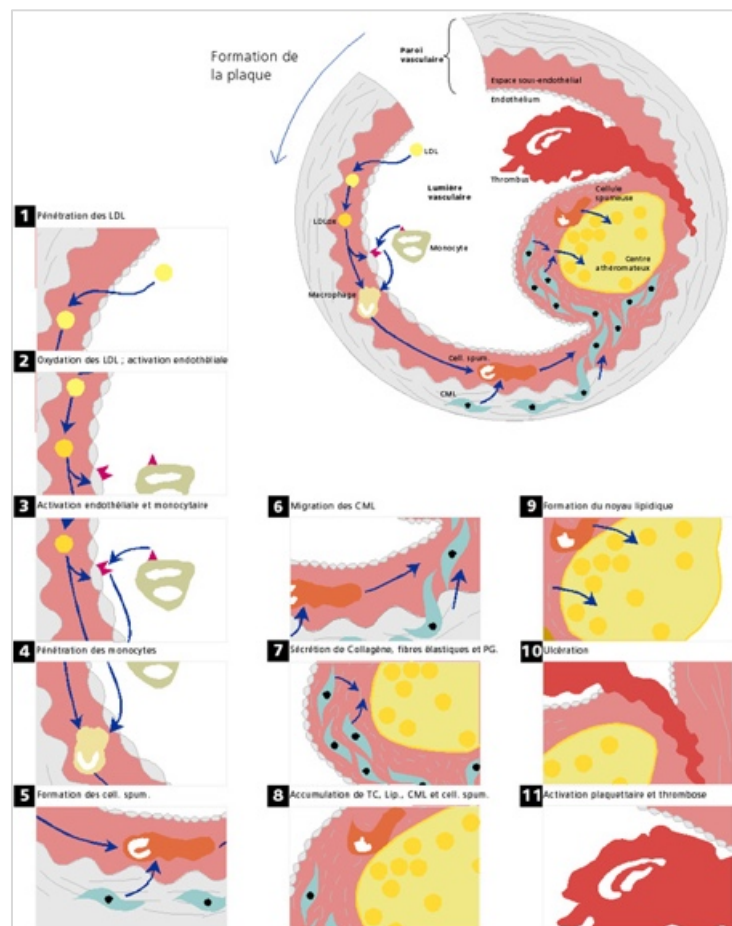


Figure 12 : Étapes de l'athérogénèse (Léoni)

La littérature scientifique met en avant les effets de la canneberge (anthocyanes, flavonols et pro-anthocyanidines) dans la lutte contre les mécanismes de l'athérosclérose :

- inhibition de l'oxydation des LDL cholestérol (Fuhrman et Aviram, 2001) ;
- inhibition des enzymes impliquées dans l'absorption des LDL cholestérol par les macrophages endothéliaux (Aviram et Fuhrman, 1998) ;
- augmentation du transport inverse du cholestérol (Millar *et al.*, 2017) ;
- diminution du cholestérol total et du LDL cholestérol (Wang *et al.*, 2018) ;
- inhibition de l'adhésion et d'agrégation plaquettaire (Sharifi-Rad *et al.*, 2022).

Par ailleurs, l'utilisation de la canneberge exercerait une action directe à l'encontre de trois maladies associées aux maladies cardiovasculaires :

- le diabète ;
- l'hypertension artérielle ;
- l'obésité.

Tout d'abord, les composés poly-phénoliques, composants majeurs des canneberges, présentent un intérêt dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. En effet, outre l'aspect préventif de ce fruit, les anthocyanes permettent de traiter le diabète de type 2 dans la mesure où ils assurent une régulation du métabolisme glucidique, une réduction de l'insulino-résistance et une amélioration de la sécrétion d'insuline (Róžańska et Regulska-Ilow, 2018).

Ensuite, les flavonoïdes de la canneberge permettent également de lutter contre l'hypertension artérielle. Ils entraînent une augmentation de la production d'acide nitrique au niveau de l'endothélium. L'action directe des flavonoïdes et la diffusion de l'acide nitrique endothélial génèrent, au niveau des muscles lisses des parois sanguines, une réduction du taux d'ions calcium à l'origine d'une réduction de la pression artérielle (Atucha *et al.*, 2022).

Enfin, on entend lutter contre l'obésité grâce aux composés de canneberge dans la mesure où les flavonoïdes entraînent, selon des études *in vitro* sur cultures cellulaires, une augmentation de la lipolyse et une réduction de l'adipogénèse. D'autre part, des études *in vivo* sur modèles animaux démontrent une réduction de la charge pondérale et de la masse grasse, cependant, des expérimentations chez l'homme montrent des résultats contradictoires, certainement liés à divers biais (Wang *et al.*, 2014b).

1.3.2 Sur le système urinaire

Dans une perspective de réduction de l'usage des antibiotiques face au développement de résistances multiples à ces médicaments (Alós, 2015), il paraît opportun de s'intéresser aux propriétés supposées de la canneberge pour prévenir les infections urinaires, principalement soignées par des traitements antibiotiques (Barea *et al.*, 2020).

Il est important de comprendre que l'activité antimicrobienne des plantes utilisées en phytothérapie repose sur un ensemble de mécanismes d'actions complexes et complémentaires, ce qui induit un faible risque de résistance microbienne.

Historiquement, on considérait que l'effet préventif de la canneberge était lié à l'effet bactériostatique assuré par les acides contenus dans ce fruit.

Or, on considère désormais que l'efficacité de la canneberge dans la prévention des infections urinaires semble reposer en majeure partie sur sa capacité à inhiber l'adhésion bactérienne dans les voies urinaires (González de Llano *et al.*, 2019). En effet, la consommation de canneberge semblerait limiter l'adhésion des souches d'*Escherichia coli* uro-pathogènes (UPEC) au niveau des voies urinaires (figure 13) (González de Llano *et al.*, 2020). Cette capacité anti-adhésion s'exerce également sur *E. coli* à fibre P (Gupta *et al.*, 2007), associée aux cystites et aux pyélonéphrites (Zalewska-Piatek, 2011).

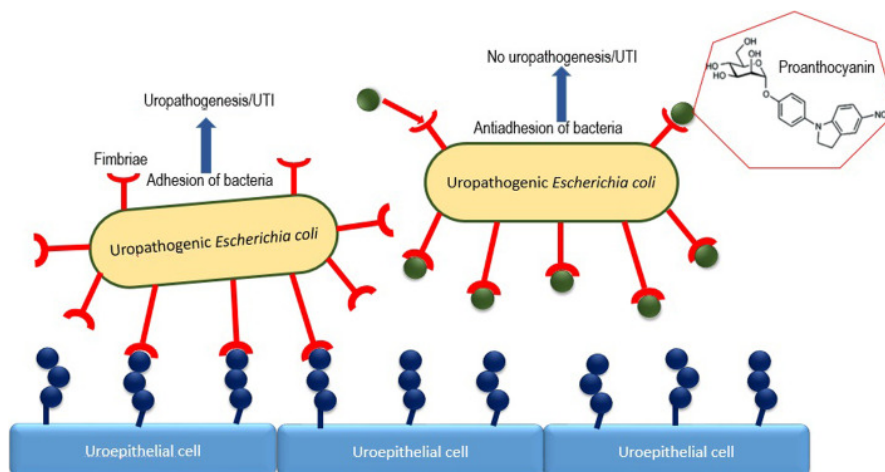


Figure 13 : Effets des PAC de canneberge sur l'adhésion d'*E. coli* aux cellules uro-épithéliales (Das, 2020)

Pour rappel, la souche UPEC d'*E. coli* est la principale bactérie pathogène retrouvée dans les infections des voies urinaires. Son adhésion est une cible thérapeutique majeure, puisqu'elle représente une étape clef de la pathogénie (Guglietta, 2017).

Cette réduction des capacités d'adhésion bactérienne assurée par les composés de canneberge semble être essentiellement associée à des modifications morphologiques au niveau de la surface bactérienne (Liu *et al.*, 2006).

Il apparaît également intéressant de noter que les PAC de canneberge limitent également l'adhésion des souches d'*E. coli* pathogènes extra-intestinaux (ExPEC) au niveau des cellules épithéliales du système intestinal, véritable pourvoyeur d'infections des voies urinaires (Feliciano *et al.*, 2014). La canneberge agit donc au niveau gastro-intestinal et uro-génital sur l'adhésion des souches ExPEC et UPEC d'*E. coli*, étape clef du développement de ces infections (figure 14).

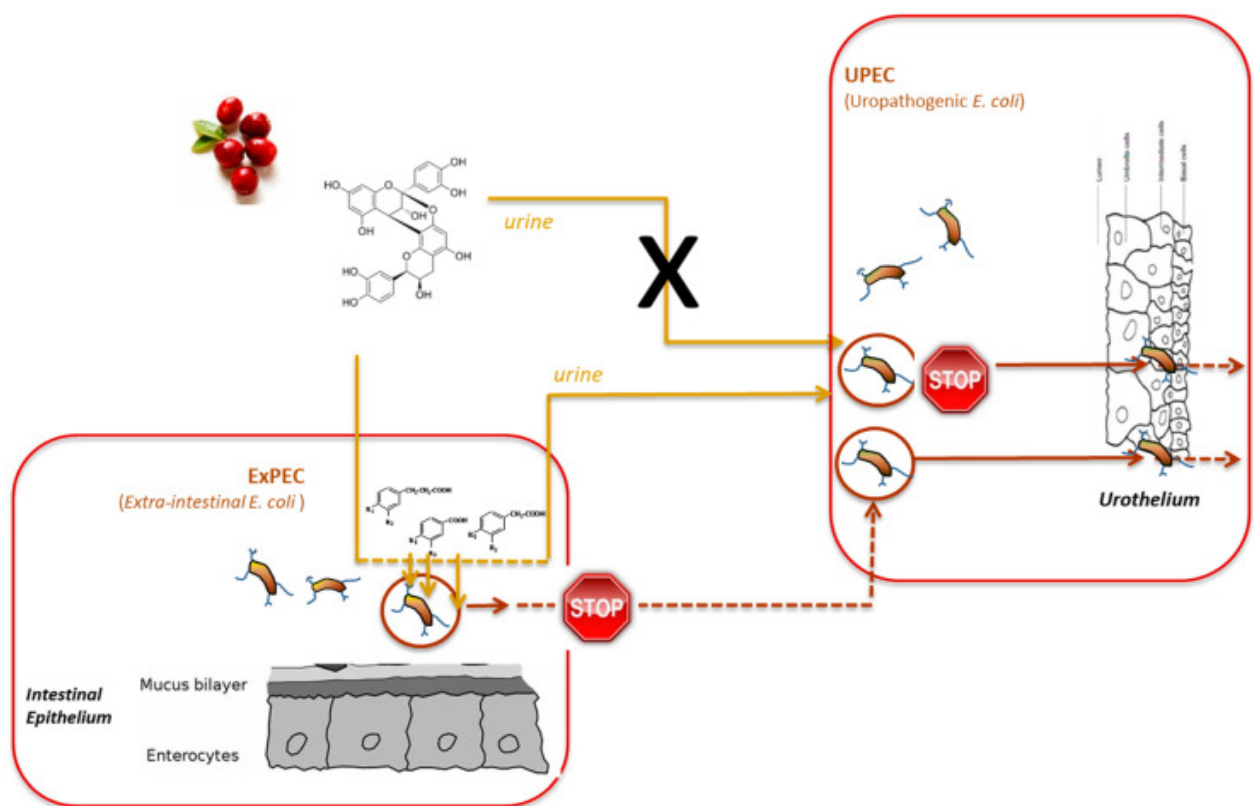


Figure 14 : Effets de la canneberge sur l'adhésion d'*E. coli* au niveau uro-épithélial et intestinal (González de Llano *et al.*, 2020)

La littérature scientifique qui aborde l'intérêt de la canneberge comme traitement préventif des infections urinaires est très fournie mais présente des conclusions contradictoires, résultant sans doute de multiples biais, parmi lesquels, la difficulté d'établir des modèles d'études fiables et comparables.

L'une des complexités réside dans le choix des participants, en raison de la pathogénèse différente selon les groupes de patients considérés : les infections urinaires surviennent consécutivement à des rapports sexuels chez les femmes en

âge de procréer tandis qu'elles sont davantage liées à des critères anatomiques chez les jeunes filles.

Ainsi deux méta-analyses récemment menées sur l'intérêt préventif de la canneberge n'aboutissent pas aux mêmes conclusions. Une première méta-analyse de 10 essais cliniques regroupant 1494 participants conclut que la consommation de canneberge prévient la survenue d'infection des voies urinaires, particulièrement chez les femmes ayant des infections récurrentes (Wang *et al.*, 2012). A l'inverse, une seconde méta-analyse comportant 24 essais cliniques avec un total de 4473 participants, n'observe pas d'effet préventif avec la consommation de produits issus de la canneberge dans l'apparition d'infections urinaires (Jepson *et al.*, 2012).

1.3.3 Sur le tractus gastro-intestinal

La canneberge et ses composants présentent également un intérêt dans la lutte contre l'infection à *Helicobacter pylori* au niveau gastro-intestinal.

Il apparaît intéressant de rappeler la forte prévalence de l'infection à cette espèce bactérienne dans le monde, principale responsable d'ulcères gastroduodénaux, induisant à terme un risque de cancérogénèse (Wang *et al.*, 2014).

Tout d'abord, les composants de la canneberge ont prouvé *in vivo* leur capacité à inhiber l'adhésion d'*H. pylori* aux cellules de la paroi gastrique (Burger *et al.*, 2002).

D'autres études *in vitro* montrent que la canneberge et ses composants induisent une modification morphologique chez cette bactérie, l'obligeant à adopter une forme coccoïde inhibant ainsi sa croissance de manière bactériostatique (Matsushima *et al.*, 2008).

Plus récemment encore, un essai clinique réalisé chez des patients infectés à *H. pylori* a permis de constater une réduction de 20% du taux d'infection à cette bactérie chez les individus ayant reçu une boisson à base de canneberge enrichie en PAC par comparaison au groupe témoin (Li *et al.*, 2021).

D'autre part, le stress oxydatif induit par la colonisation intestinale par *H. pylori*, qui joue un rôle majeur dans les pathologies gastriques, semble aussi faire l'objet d'une inhibition consécutivement à la consommation de boissons à base de canneberge (Gao *et al.*, 2021).

Enfin, une méta-analyse sur l'intérêt de la supplémentation en canneberge dans le cadre de la lutte contre l'infection gastro-intestinale à *H. pylori* met en avant un effet positif de la canneberge mais non significatif, en raison du faible nombre d'études disponibles et de leurs hétérogénéités (Nikbazm *et al.*, 2021).

2 Revue de littérature sur les applications ou les utilisations en médecine bucco-dentaire de la canneberge

2.1 Introduction

La recherche scientifique s'intéresse depuis un certain temps aux potentielles applications de la canneberge et de ses composants dans divers domaines médicaux. L'exploration des intérêts de ce fruit est d'autant plus actuelle que nos patients sont de plus en plus demandeurs de thérapeutiques naturelles ou issues de composés naturels.

Malgré les progrès techniques réalisés et les mesures de prévention mises en place, les pathologies bucco-dentaires demeurent à ce jour un enjeu majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Les mesures de prévention actuelles reposent essentiellement sur l'élimination mécanique de la plaque bactérienne. Mais aussi sur l'utilisation de dentifrices fluorés afin de renforcer l'émail des attaques acides, et enfin sur l'usage d'antiseptiques oraux afin d'éliminer les bactéries parodonto-pathogènes de manière non spécifique.

La canneberge pourrait alors se faire une place dans l'arsenal thérapeutique à disposition par son action inhibitrice sur les biofilms cariogènes et parodonto-pathogènes. Mais également par son pouvoir inhibiteur vis-à-vis des facteurs de virulence des principales espèces bactériennes responsables de ces pathologies.

Ces thérapeutiques complémentaires semblent novatrices de par leur action directe et ciblée sur les bactéries responsables de ces pathologies.

D'autres études mettent en exergue différentes pistes d'application de la canneberge en milieu bucco-dentaire. Par exemple, l'amélioration de la qualité du collage des résines composites.

Néanmoins, aucune revue de la littérature sur l'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire n'existe à l'heure actuelle.

2.2 Objectifs

L'objectif principal de cette revue de littérature était d'étudier les applications de la canneberge et de ses composants comme moyen de lutte contre les pathologies carieuses et parodontales.

L'objectif secondaire était de rechercher les autres applications de la canneberge en matière de santé bucco-dentaire.

2.3 Matériels et méthodes

2.3.1 Bases de données

Pour la réalisation de cette revue de littérature, nous avons fait appel aux bases de données suivantes :

- PubMed ;
- Ulysse ;
- *Dentistry & Oral Science Sources (DOSS)*.

2.3.2 Mots clefs

Les mots-clefs utilisés provenaient de HeTOP (*Health Terminology/Ontology Portal*) et appartenaient à la terminologie MeSH (*Medical Subject Heading*), le thésaurus de référence dans le domaine biomédical.

L'équation de recherche utilisée se composait de deux mots-clefs associés ainsi : « *Cranberry AND Dent** ».

2.3.3 Critères de sélection

Dans le but de mener des recherches cohérentes et récentes sur le sujet traité, il est apparu nécessaire de définir des critères d'inclusion de d'exclusion.

Ainsi, les critères d'inclusion employés dans cette revue de littérature étaient :

- Les articles en anglais ;
- Les articles parus depuis 2012 ;
- Les articles relatifs à l'utilisation de la canneberge en milieu bucco-dentaire.

Les critères d'exclusion étaient quant à eux :

- Absence de résumé accessible ;

- Résumé de l'article traitant d'un autre sujet que l'utilisation de la canneberge en médecine bucco-dentaire ;
- Articles de type revue de littérature.

2.3.4 Recherche bibliographique

L'utilisation de l'équation de recherche suivante (figure 16) a permis d'obtenir 137 résultats sur PubMed.

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#1	...	∨	<p>Search: (Cranberry) AND (Dent*)</p> <p>("vaccinium macrocarpon"[MeSH Terms] OR ("vaccinium"[All Fields] AND "macrocarpon"[All Fields]) OR "vaccinium macrocarpon"[All Fields] OR "cranberries"[All Fields] OR "cranberry"[All Fields]) AND "dent*" [All Fields]</p> <p>Translations</p> <p>Cranberry: "cranberry's"[All Fields] OR "vaccinium macrocarpon"[MeSH Terms] OR ("vaccinium"[All Fields] AND "macrocarpon"[All Fields]) OR "vaccinium macrocarpon"[All Fields] OR "cranberries"[All Fields] OR "cranberry"[All Fields]</p>	137	10:40:55

Figure 15 : Équation de recherche employée sur PubMed (document personnel)

Ce sont 55 articles qui apparaissent après recherche dans *Dentistry & Oral Science Source* via l'équation de recherche présentée ci-dessous (figure 17).

Recherche : **Dentistry & Oral Sciences Source** [Choisir les bases de données](#)

cranberry	Sélectionner un champ (facultatif) ▾
AND ▾	Dent*
AND ▾	Sélectionner un champ (facultatif) ▾
AND ▾	Sélectionner un champ (facultatif) ▾

Figure 16 : Équation de recherche employée sur Dentistry And Oral Science Source (document personnel)

Enfin, 70 articles ont été identifiés via l'équation de recherche employée sur la base de données Ulysse (figure 18).

Filtres de recherche

Sujet ▾ contient ▾ **cranberry**

ET ▾ Sujet ▾ contient ▾ **dent***

Figure 17 : Équation employée sur Ulysse (document personnel)

2.4 Résultats

2.4.1 Sélection des articles inclus

Les trois bases de données interrogées nous ont permis de réunir un total de 262 références. Après application des critères de sélection et examen des références éligibles, 42 articles ont été inclus dans notre revue de littérature (figure 19).

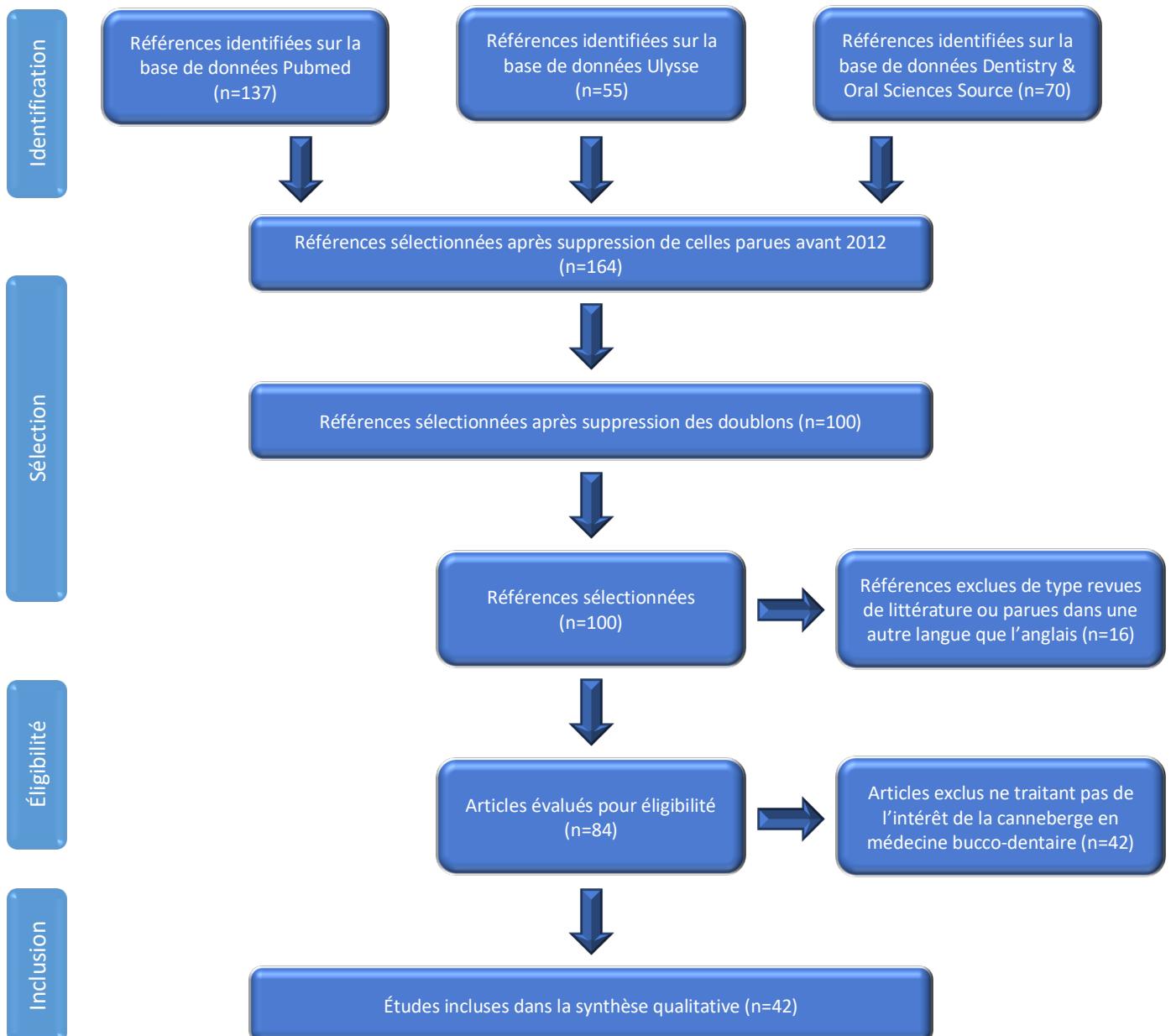


Figure 18 : Diagramme de flux représentant la sélection des références incluses dans la revue (document personnel)

2.4.2 Composition de la synthèse qualitative

Parmi les 42 articles inclus dans cette revue de littérature, on ne retrouve que cinq essais cliniques et une seule étude *in vivo*, menée chez la souris (figure 20).

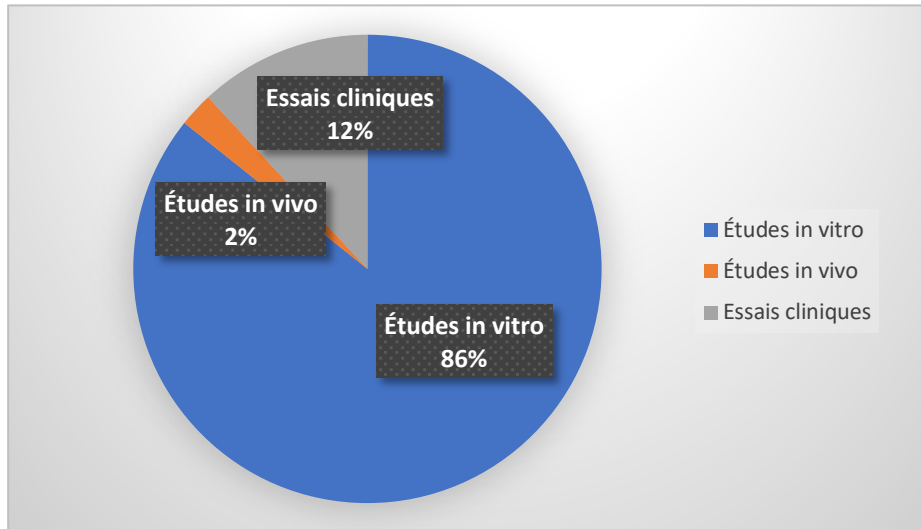


Figure 19 : Répartition des articles en fonction du type d'étude (document personnel)

2.4.3 Effets de la canneberge sur le biofilm bucco-dentaire

Quatre articles sélectionnés dans cette revue de littérature s'intéressent aux effets de la canneberge sur les bactéries qui constituent le biofilm bucco-dentaire. Ces expérimentations *in vitro* mettent en évidence l'activité antimicrobienne de la canneberge et de ses composés à l'encontre d'un grand nombre de bactéries orales pathogènes, dont certaines sont étroitement responsables des pathologies carieuses et parodontales (Kranz *et al.*, 2020; Nowaczyk *et al.*, 2021). En effet, Kumar *et al.* ont démontré un effet bactériostatique de la canneberge à faible concentration et un effet bactéricide à plus forte concentration sur les principales espèces cariogènes et parodonto-pathogènes. Par ailleurs, l'effet antibactérien produit par la canneberge à l'encontre de *F. nucleatum* et d'*A. actinomycetemcomitans*, deux espèces majeures dans l'étiologie des maladies parodontales, s'avère comparable à celui de la chlorhexidine dans l'étude menée par Kranz *et al.*. Ce fait est d'autant plus intéressant que les préparations à base d'extraits de canneberge semblent pouvoir être employées au long cours en raison de leur innocuité envers des fibroblastes gingivaux (Kranz *et al.*, 2020). Enfin, l'expérimentation menée par Greene *et al.* montre qu'il est possible de produire diverses préparations à base d'extraits de canneberge présentant un profil de libération contrôlée et capables d'adhérer efficacement aux surfaces

dentaires afin d'assurer leur pouvoir antibactérien. Cela permet d'entrevoir la possibilité de créer des formes galéniques à base d'extraits de canneberge adaptées et efficaces vis-à-vis des biofilms pathogènes.

L'ensemble des articles traitant de l'intérêt de la canneberge sur les biofilms bucco-dentaires est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Effets de la canneberge sur le biofilm bucco-dentaire

Référence	Objectif de l'étude	Matériels et méthodes	Résultats	Conclusion
Greene <i>et al.</i> , 2021	Étudier les effets inhibiteurs sur le biofilm bucco-dentaire et la cinétique de libération de différentes préparations à base de canneberge.	<p>Étude <i>in vitro</i>. Les extraits de canneberge originels ont été associés à trois formulations :</p> <ul style="list-style-type: none"> avec Acide Poly Lactique-co-Glycolique (PLGA) ; avec acide stéarique et Polyvinylpyrrolidone (PVP) ; avec acide stéarique et Ethyl lauroyl arginate (LAE). <p>La cinétique de libération des extraits de canneberge a été étudiée en les incubant dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) et en réalisant des prélèvements salivaires à différents moments. L'adhésion des préparations au biofilm a été testée sur des disques d'hydroxyapatites recouverts d'un mélange de salive humaine. L'activité inhibitrice a été évaluée par mesure de l'absorbance des prélèvements salivaires en comparaison avec un témoin négatif (PBS seul) et un témoin positif (salive seule).</p>	<p>La formulation avec PLGA présente un profil de libération non uniforme. À l'inverse, les formulations avec PVP et LAE permettent une libération contrôlée des extraits de canneberge. Les tests de liaison mettent en évidence que seules les préparations avec PVP et LAE garantissent une adhésion aux disques d'hydroxyapatites même après 24h d'incubation. A concentration élevée (5 mg/mL d'extrait de canneberge), l'ensemble des échantillons mettent en évidence une réduction significative de la formation de biofilm par comparaison avec le témoin positif ($p < 0,05$). Pour des concentrations plus faibles (0,5 et 0,05 mg/mL d'extrait de canneberge), seules les préparations avec LAE et PVP permettent une réduction significative de la formation de biofilm ($p < 0,05$). La réduction de biofilm est proportionnelle à la concentration en principes actifs.</p>	<p>Cette étude démontre la possibilité de produire différentes formulations à libération contrôlée d'extraits de canneberge pouvant adhérer efficacement aux surfaces dentaires et assurer une inhibition vis-à-vis des biofilms buccaux.</p>
Kumar <i>et al.</i> , 2019	Évaluer l'efficacité antimicrobienne d'une préparation hydro-alcoolique à base d'extraits de canneberge sur les complexes bactériens parodonto-pathogènes,	<p>Étude <i>in vitro</i>. Préparation d'une solution hydro-alcoolique à base de canneberge par un procédé de macération standardisé. Mise en culture des bactéries suivantes : <i>S. mutans</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>P. gingivalis</i> et <i>A. actinomycetemcomitans</i>.</p>	<p>On observe que la solution de canneberge présente des propriétés bactériostatiques à faible concentration et des effets bactéricides à plus forte concentration (en $\mu\text{g/mL}$), témoignant ainsi de son potentiel vis-à-vis des pathogènes oraux :</p>	<p>La canneberge peut constituer un complément aux substances antimicrobiennes classiquement utilisées pour lutter contre les bactéries pathogènes du microbiote oral.</p>

	cariogènes et endodontiques.	Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la solution par dilution en série et de la concentration minimale bactéricide (CMB) par repiquage.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus mutans</i> : CMI = 50 ; CMB = 100 ; • <i>Enterococcus faecalis</i> : CMI = 50 ; CMB = 100 ; • <i>Lactobacillus acidophilus</i> : CMI = 25 ; CMB = 50 ; • <i>Candida albicans</i> : CMI = 50 ; CMB = 100 ; • <i>Porphyromonas gingivalis</i> : CMI = 25 ; CMB = 50 ; • <i>A. actinomycetemcomitans</i> : CMI = 12,5 ; CMB = 25 	
Kranz et al., 2020	Évaluer l'efficacité antibactérienne de préparations à base de fruits : cassis, groseille, canneberge et framboise. Évaluer la toxicité de ces préparations sur des fibroblastes gingivaux humains.	<p>Étude <i>in vitro</i>. L'efficacité antibactérienne a été évaluée par des tests de diffusion sur plaques de gélose et par contact direct avec les bactéries orales gram-positives et gram-négative suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus mutans</i> ; • <i>Streptococcus gordonii</i> ; • <i>Streptococcus sobrinus</i> ; • <i>Actinomyces naeslundii</i> ; • <i>Fusobacterium nucleatum</i> ; • <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> ; • <i>Porphyromonas gingivalis</i> ; • <i>Enterococcus faecalis</i>. <p>On a déterminé de la cytotoxicité vis-à-vis des fibroblastes gingivaux humains par des tests aux sels de tétrazolium (MTT) et au rouge neutre (NR) après 60 secondes d'exposition.</p>	<p>Pour le test de diffusion, le jus dérivé de canneberge provoque une zone d'inhibition chez l'ensemble des espèces testées. Les zones d'inhibition du jus de canneberge sont comparables à celles induites par la chlorhexidine (témoin positif) pour <i>F. nucleatum</i> et <i>A. actinomycetemcomitans</i>.</p> <p>Le test de contact direct montre que le jus de canneberge (90% durant 60 secondes) induit un effet bactéricide total vis-à-vis de <i>S. sobrinus</i> et <i>S. gordonii</i> ainsi qu'un effet bactéricide plus modéré pour <i>A. naeslundii</i> et <i>S. mutans</i>. A titre de comparaison, le témoin positif (chlorhexidine) n'induit la suppression complète que de trois des espèces testées.</p> <p>Les tests MTT et NR montrent une importante perte de viabilité des fibroblastes gingivaux après exposition à la chlorhexidine tandis que le jus de canneberge n'a engendré aucune cytotoxicité.</p>	<p>Il apparaît envisageable d'utiliser le jus de canneberge pour assurer l'inhibition et la suppression des bactéries orales pathogènes. Le jus de canneberge a également fait preuve de son innocuité vis-à-vis des fibroblastes gingivaux.</p>

<p>Nowaczyk et al., 2021</p>	<p>Étudier les effets d'un jus de canneberge et d'un mélange Pomme, Canneberge (80%), Cannelle sur la croissance et le métabolisme de plusieurs bactéries orales.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>. Dilution en série sur plaques pour évaluer l'effet des préparations sur la croissance et le métabolisme bactérien de <i>Actinomyces naeslundii</i>, <i>Streptococcus mutans</i> et <i>Lactobacillus paracasei subsp. Paracasei</i></p>	<p>On observe un effet inhibiteur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • du jus de canneberge (0,50 et 0,03125 mL/mL) vis-à-vis d'<i>Actinomyces naeslundii</i> ; • du jus de canneberge (0,50 et 0,25 mL/mL) et du mélange (0,50mL/mL) sur <i>Streptococcus mutans</i> ; • du jus de canneberge (0,50 mL/mL) à l'encontre de <i>Lactobacillus paracasei subsp. Paracasei</i>. 	<p>Les deux préparations peuvent constituer un complément dans le traitement des maladies bucco-dentaires en raison de leurs actions à l'encontre des bactéries sélectionnées.</p>
-------------------------------------	---	--	---	--

2.4.4 Effets de la canneberge sur les caries

Plusieurs études *in vitro* se sont intéressées aux effets antimicrobiens de la canneberge sur les principales espèces cariogènes. La canneberge semble, en effet, exercer une activité bactériostatique, voire bactéricide vis-à-vis de *S. mutans*, à l'état planctonique (Islam *et al.*, 2020; Singhal *et al.*, 2020) ou associé à d'autres espèces sous forme de biofilms (Kim *et al.*, 2015). On remarque également une activité bactéricide de la canneberge sur *L. acidophilus* (Singhal *et al.*, 2020), espèce associée à la progression des lésions carieuses. Enfin, les levures *C. albicans* qui jouent un rôle majeur dans la sévérité des lésions carieuses de la petite enfance sont également sensibles à l'action de la canneberge (Philip *et al.*, 2019c).

D'autres études *in vitro* mettent en avant le caractère anti-biofilm de la canneberge. Son utilisation semble effectivement réduire l'adhésion des bactéries cariogènes aux surfaces d'hydroxyapatites et de nickel-chrome (Singhal *et al.*, 2020; Souissi *et al.*, 2021). La canneberge semble également réduire l'activité métabolique et l'acidogénicité des biofilms cariogènes, minimisant ainsi les conséquences des attaques acides dont ils sont responsables (Philip *et al.*, 2019a, 2019b, 2019c). Elle permet aussi de réduire la production d'exopolysaccharides (EPS) bactériens nécessaires à l'adhésion et à l'agrégation bactérienne au sein des biofilms (Philip *et al.*, 2019a, 2019b, 2019c). Le bouleversement architectural ainsi généré rend les biofilms moins stables et plus sensibles au nettoyage mécanique (Kim *et al.*, 2015).

Le caractère antimicrobien de la canneberge est également mis en avant dans deux essais cliniques. Ainsi, l'utilisation de jus de canneberge chez les enfants réduit de manière significative la présence de *S. mutans* dans la salive et dans la plaque dentaire (Gupta *et al.*, 2015). Khairnar *et al.* démontrent quant à eux que la canneberge possède un potentiel inhibiteur similaire à celui de la chlorhexidine vis-à-vis de *S. mutans*.

Les essais cliniques et expérimentations *in vitro* traitant des effets de la canneberge sur les lésions carieuses sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effets de la canneberge sur les caries

Référence	Objectif de l'étude	Matériels et méthodes	Résultats	Conclusion
Kim <i>et al.</i> , 2015	Étudier les effets d'une préparation aux extraits de canneberge sur la capacité de <i>S. mutans</i> à orchestrer la formation de biofilms cariogènes en présence des autres bactéries communément présentes dans le microbiote oral.	Étude <i>in vitro</i> . Des disques d'hydroxyapatites ont été recouverts de salive humaine d'abord stérilisée puis inoculée par des colonisateurs précoces (<i>Actinomyces naeslundii</i> et <i>Streptococcus oralis</i>) puis par <i>S. mutans</i> . Ces disques ont reçu, deux fois par jour, une application topique de PAC et de myrcétine de canneberge. On a cherché à quantifier les EPS et les bactéries par imagerie confocale pour déterminer les effets antimicrobiens. On a déterminé le pH par mesures colorimétriques. La stabilité des biofilms a été évaluée par exposition à des contraintes de cisaillement.	On observe une inhibition de la croissance de <i>S. mutans</i> dans les biofilms cariogènes. On note également une réduction significative de la production d'EPS ($p < 0,001$). Un bouleversement dans l'architecture 3D des biofilms traités, montrant une matrice défectueuse et une incapacité à développer des micro-colonies sur la surface d'hydroxyapatite recouverte de salive est observé. La stabilité mécanique des biofilms est grandement affectée, les rendant beaucoup plus facile à éliminer par le brossage. Le pH augmente dans les groupes traités par comparaison aux témoins.	Les flavonoïdes de canneberge modulent les propriétés de virulence de <i>S. mutans</i> . De manière générale, ces composés inhibent ou perturbent la formation du biofilm cariogène.
Singhal <i>et al.</i> , 2020	Étudier l'effet antimicrobien et antibiofilm de la canneberge sur <i>Streptococcus mutans</i> et <i>Lactobacillus acidophilus</i> .	Étude <i>in vitro</i> . On a déterminé les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et bactéricides (CMB) d'extraits de canneberge sur <i>Streptococcus mutans</i> et <i>Lactobacillus acidophilus</i> par la méthode de dilution en série sur plaques. On a évalué les propriétés anti-biofilm par spectrophotométrie après coloration au cristal violet. La capacité anti-adhésion a été caractérisée par observation directe au microscope à balayage électronique.	Les CMI de l'extrait de canneberge contre <i>S. mutans</i> et <i>L. acidophilus</i> sont respectivement de 12,5 mg/dL et 6,125 mg/dL, et les CMB sont de 25 mg/dL et 12,5 mg/dL. Une réduction significative de la formation de biofilm et de l'adhésion bactérienne à CMI (50%) et CMB (70%) est observée par rapport au témoin négatif après coloration et analyse au spectrophotomètre ($p < 0,05$). On observe une perturbation dose dépendante de la structure du biofilm formé après observation au microscope électronique à balayage.	Cette étude identifie les effets bactéricides, bactériostatiques et antibiofilm de l'extrait de canneberge contre <i>S. mutans</i> et <i>L. acidophilus</i> d'une manière dépendante du temps et de la dose.

Philip et al., 2019a	Étudier l'effet des composés de canneberge sur les biofilms cariogènes.	Étude <i>in vitro</i> . Mise en culture de bactéries buccales issues de prélèvements salivaires humains sur des plaques d'hydroxyapatites dans un environnement cariogène. Exposition toutes les 12h des biofilms mis en culture durant deux minutes à une préparation de jus de canneberge. Puis, quantification des populations microbiennes par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Évaluation de la biomasse du biofilm par coloration au cristal violet. Évaluation de l'acidogénicité par dosage de la lactate déshydrogénase. Évaluation des volumes d'exopolysaccharides microbien produits. Évaluation du nombre d'unités formant colonies (UFC).	On observe une réduction significative de la biomasse bactérienne (baisse de 38 %, $p < 0,001$), de l'acidogénicité (réduction de 44 %, $p < 0,001$), de la production d'exo-polysaccharides microbiens ($p = 0,033$) ainsi que du nombre d'UFC dans les groupes traités (réduction de 51 %, $p = 0,001$). Il existe également des changements significatifs au niveau de la composition microbienne du biofilm : <i>Streptococcus sobrinus</i> et <i>Prevotella denticola</i> (associées aux maladies carieuses et parodontales) sont nettement moins présentes ($p = 0,002$; $p < 0,001$). On observe une augmentation de la présence de <i>Streptococcus sanguinis</i> , associé à un contexte de santé bucco-dentaire ($p = 0,001$).	L'exposition des cultures microbiennes aux composés de canneberge permet de modifier l'organisation du biofilm, de réduire sa capacité de formation, ses critères de virulence, mettant en évidence une action réelle de la canneberge sur les biofilms cariogènes.
Philip et al., 2019c	Évaluer l'action d'extraits de canneberge sur un couple : <i>S. mutans</i> et <i>C. albicans</i> , impliqué dans la gravité des caries de la petite enfance.	Étude <i>in vitro</i> . Mise en culture de <i>S. mutans</i> et <i>C. albicans</i> sur des disques d'hydroxyapatites préalablement recouverts de salive avant exposition à la préparation de canneberge ou témoin négatif à 0h, 12h et 24h. Évaluation de l'acidogénicité, de l'activité métabolique, des volumes d'EPS microbiens et de l'organisation structurelle et de l'UFC.	On observe une réduction significative de l'acidogénicité et de l'activité métabolique ($p < 0,0001$). On note une réduction significative de la production d'EPS ($p = 0,003$). La préparation de canneberge affecte également l'intégrité structurale du biofilm après observation au microscope électronique. On note une réduction significative d'UFC de <i>S. mutans</i> ($p = 0,006$) et de <i>C. albicans</i> ($p = 0,036$) dans les groupes exposés aux extraits de canneberge.	Les propriétés de virulence du duo <i>S. mutans/C. albicans</i> sont significativement altérées par l'extrait de canneberge.

<p>Philip et al., 2019b</p>	<p>Évaluer l'efficacité d'extraits de canneberge, de myrtille et de fraise, ainsi qu'une combinaison des trois baies sur <i>S. mutans</i>.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>. On a exposé des biofilms de <i>S. mutans</i> datant de 24 heures aux différentes préparations à des concentrations allant 62,5 à 500 µg/mL. Puis, on a évalué l'activité métabolique (par un dosage colorimétrique basé sur la bioréduction du sel de tétrazolium), l'acidogénicité (par des tests colorimétriques), les biovolumes d'EPS, l'organisation structurelle (par imagerie confocale) et la viabilité bactérienne (par dénombrement des UFC).</p>	<p>Les biofilms exposés aux extraits de canneberge et au mélange des trois baies montrent les réductions plus significatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de l'activité métabolique ($p < 0,001$ à 500µg/mL et 250µg/mL ; $p = 0,005$ et $p = 0,001$ à 125µg/mL) ; • de l'acidogénicité ($p = 0,001$ et $p < 0,001$ à 500µg/mL) ; • des biovolumes bactériens ($p = 0,007$; $p = 0,015$) <p>On observe également une organisation moins compacte des bactéries au sein du biofilm par rapport au groupe contrôle (témoin négatif) sur les biofilms exposés aux extraits de canneberge et au mélange des trois baies. Aucune des préparations ne montre d'effets significatifs sur la viabilité bactérienne.</p>	<p>L'extrait de canneberge est le plus efficace pour affecter les propriétés de virulence de <i>S. mutans</i> sans pour autant affecter de manière significative la viabilité bactérienne.</p>
<p>Islam et al., 2020</p>	<p>Évaluer les effets de la canneberge, de la fraise et de la myrtille vis-à-vis des streptocoques oraux.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>. Les souches de <i>S. mutans</i> ont été obtenues par un procédé d'isolement à partir de prélèvements salivaires humains. Les souches de Streptocoques du groupe <i>viridans</i> et de <i>S. pyogenes</i> sont issues de banques bactériennes. Des poudres lyophilisées et des jus frais de canneberge, de fraise et de myrtille ont été mélangés à de l'eau distillée stérile afin d'obtenir différentes solutions ayant des concentrations variant de 10% à 100%. Évaluation de l'activité antimicrobienne des différentes solutions par mesure des zones d'inhibition (méthode de diffusion sur puits d'agar).</p>	<p>La mesure des zones d'inhibition montre que le jus de canneberge (100%) présente la plus forte activité antibactérienne vis-à-vis des espèces étudiées. Les résultats obtenus avec la canneberge (jus et poudre) se sont avérés significativement différents de ceux obtenus avec la fraise, la myrtille, les mélanges de jus/poudres et le contrôle positif ($p < 0,05$). L'ensemble des préparations issues des poudres lyophilisées montrent un effet antibactérien.</p>	<p>Les préparations à base de canneberge présentent un effet antibactérien vis-à-vis de <i>S. mutans</i>, <i>S. pyogenes</i> et Streptocoques du groupe <i>viridans</i>.</p>

<p>Abu-Obaid et al., 2019</p>	<p>Évaluer l'efficacité de différents bains de bouche naturels et semi-naturels sur <i>S. mutans</i>.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i> réalisée sur <i>S. mutans</i> provenant de banques bactériennes (souche de référence) et de prélèvements salivaires d'enfants (mise en culture de la salive puis isolement des souches). Plusieurs bains de bouche naturels et semi-naturels ont été testés : à base de plantes (1%), aux extraits de canneberge (0,6%), à un mélange de canneberge (0,03%) et de digluconate de chlorhexidine (0,06%), au digluconate de chlorhexidine (0,12% ; témoin positif) et à l'eau distillée (témoin négatif). On a déterminé les CMI et CMB, et la zone d'inhibition sur les bactéries issues des isolats salivaires des différents bains de bouche préparés. Enfin, on a déterminé la zone d'inhibition sur la souche de référence de <i>S. mutans</i>.</p>	<p>On observe une augmentation significative de la zone d'inhibition, par comparaison au témoin négatif, pour l'ensemble des bains de bouche testés sur la souche de référence de <i>S. mutans</i> ($p < 0,05$). Ainsi qu'une augmentation de la zone d'inhibition, par comparaison au témoin négatif, pour l'ensemble des bains de bouche testés sur les isolats salivaires ($p < 0,05$). Les CMI et CMB sont significativement plus faibles pour le digluconate de chlorhexidine par comparaison aux autres bains de bouche ($p < 0,05$).</p>	<p>Les bains de bouche à base de plantes et de canneberge peuvent constituer des alternatives naturelles aux bains de bouche à base de digluconate de chlorhexidine.</p>
<p>Souissi et al., 2021</p>	<p>Étudier les propriétés anti microbiennes, anti-biofilm et anti-adhésion d'une fraction polyphénolique (canneberge, bleuet sauvage et fraise) vis-à-vis de <i>S. mutans</i>, tout en s'assurant de son innocuité vis-à-vis des cellules épithéliales gingivales.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>. On a évalué l'efficacité antimicrobienne et anti-biofilm par détermination de la CMI puis on a observé le biofilm généré au microscope après mise en culture de <i>S. mutans</i> avec et sans la fraction polyphénolique. Réalisation de test d'adhésion de <i>S. mutans</i> sur des plaques d'hydroxyapatite et de Nickel-Chrome recouvertes de salive avec ou sans exposition à la fraction polyphénolique.</p>	<p>On observe une inhibition dose dépendante de la formation de biofilm de <i>S. mutans</i> par la fraction polyphénolique ($p < 0,01$). On n'observe pas d'activité bactéricide, quelle que soit la concentration de la fraction polyphénolique. Une inhibition dose dépendante de l'adhésion du biofilm aux plaques d'hydroxyapatite et de nickel chrome recouvertes de salive est apparue ($p < 0,01$).</p>	<p>Le mélange de polyphénols testé présente des propriétés inhibitrices vis-à-vis de la principale bactérie cariogène tout en démontrant son innocuité vis-à-vis des cellules épithéliales gingivales.</p>

		Enfin on a évalué la cytotoxicité de la fraction polyphénolique sur un modèle de cellules épithéliales orales.	Enfin, on ne note aucune cytotoxicité de la fraction polyphénolique vis-à-vis des cellules épithéliales gingivales.	
Pellerin et al., 2021	Évaluer l'impact de la désacidification du jus de canneberge sur ses propriétés antibactériennes vis-à-vis des streptocoques cariogènes et commensaux. Évaluer comment la désacidification du jus de canneberge affecte la réponse inflammatoire au niveau de la barrière épithéliale.	Étude <i>in vitro</i> . Réduction de la teneur en acides organiques de l'extrait de canneberge par électrodialyse à membrane bipolaire (EDBM). Détermination des UFC de bactéries à l'état planctonique et sous forme de biofilms après exposition à des extraits de canneberge désacidifiés à différents degrés. Détermination des propriétés anti-adhésion par des tests d'immunofluorescence réalisés sur des bactéries préalablement marquées, puis fixées à des plaques d'hydroxyapatites avant exposition à des extraits de canneberge désacidifiés à différents degrés. Évaluation de l'intégrité de la barrière trans-épithéliale par mesure de la résistance électrique sur un modèle de cellules épithéliales orales exposées à des extraits de canneberge désacidifiés à différents degrés. Évaluation de la modulation de sécrétion d'IL-6 et 8 par dosage d'immunoabsorption enzymatique (ELISA).	On remarque une réduction de l'activité bactéricide des extraits désacidifiés de canneberge vis-à-vis de <i>S. mutans</i> et <i>S. gordonii</i> à l'état planctonique et vis-à-vis de <i>S. gordonii</i> incorporé dans un biofilm. Ainsi qu'une réduction significative de l'adhérence au biofilm de <i>S. mutans</i> , <i>S. sobrinus</i> et <i>S. oralis</i> peu importe le degré de désacidification de l'extrait ($p < 0,01$). Les résultats de la présente étude montrent que la désacidification du jus de canneberge a protégé l'intégrité des jonctions serrées dans un modèle de kératinocytes oraux peu après le contact avec la boisson. On obtient une augmentation de la sécrétion d'IL-8 mais pas d'IL-6 au niveau des cellules de l'épithélium buccal.	Dans l'ensemble, le processus de désacidification a eu peu d'impact sur les activités bactéricides du jus de canneberge contre les cinq espèces de streptocoques testées par rapport au produit brut. Sur la base de ces résultats, la désacidification du jus de canneberge semble être un compromis prometteur car elle minimise l'adhérence des espèces cariogènes et maximise le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale.
Philip et al., 2020a	Déterminer si plusieurs produits naturels sélectionnés peuvent cibler spécifiquement la croissance de <i>S. mutans</i> sans pour autant affecter la	Étude <i>in vitro</i> . Détermination des CMI par méthode de microdilution en bouillon. Comparaison des diamètres des zones d'inhibition pour <i>S. mutans</i> et <i>S. sanguinis</i> pour chacune des substances naturelles : canneberge,	À l'exception des extraits de baies (canneberge, bleuet sauvage et fraise), l'ensemble des substances naturelles testées montrent une inhibition vis-à-vis des deux souches testées.	Aucune substance naturelle ne présente la spécificité d'inhiber sélectivement <i>S. mutans</i> sans porter atteinte à la viabilité de <i>S. sanguinis</i> .

	viabilité de <i>S. sanguinis</i> (associé à la santé bucco-dentaire).	bleuet sauvage, fraise, menthe poivrée, gingembre, cannelle, romarin, réglisse, xanthorrhizol, tt-farnesol, guaijaverin et macelignan	Aucun agent naturel ne montre d'inhibition sélective de <i>S. mutans</i> .	
Khairnar et al., 2015	Comparer l'efficacité d'un bain de bouche aux extraits de canneberge (0,6%) avec un bain de bouche composé de chlorhexidine (0,2%) sur <i>Streptococcus mutans</i> .	Essai clinique randomisé en groupes parallèles et en double aveugle. Deux groupes de 25 individus ont été choisis au hasard dans un échantillon de 50 sujets. Chacun des groupes a reçu 10mL d'un des deux bains de bouche deux fois par jour pendant 14 jours. Prélèvement d'échantillons de plaque à J1 et J14 avant incubation à 37 degrés pendant 24 à 48h. Calcul du nombre d'UFC de <i>S. mutans</i> à l'aide d'un compteur numérique puis comparaison entre les deux groupes.	On observe une réduction de 69% du nombre d'UFC de <i>S. mutans</i> avec le bain de bouche à la chlorhexidine contre une réduction de 68% avec le bain de bouche à la canneberge.	Le bain de bouche à la canneberge présente une efficacité similaire à celle du bain de bouche à base de chlorhexidine et constitue ainsi une thérapeutique alternative vis-à-vis de <i>S. mutans</i> .
Philip et al., 2020b	Évaluer les effets sur la flore bactérienne buccale d'un dentifrice à base de phosphopeptide de caséine et de phosphate de calcium amorphe (CPP-ACP) et d'un second dentifrice CPP-ACP adjoint d'extraits de canneberge riche en polyphénols.	Essai contrôlé randomisé en double aveugle. Comparaison entre eux et à un dentifrice témoin (dentifrice fluoré classique) des deux dentifrices étudiés. Utilisation des dentifrices durant 5 à 6 semaines, prélèvement de plaque dentaire et quantification par technique PCR de 16 espèces bactériennes (8 associées aux caries dentaires, 6 à la santé orale).	On obtient une réduction significative de la présence de <i>S. mutans</i> et de <i>Veillonella parvula</i> , (deux espèces cariogènes) dans la plaque des patients ayant reçu le dentifrice à base de CPP-ACP et d'extraits de canneberge ($p < 0,001$). Cependant, on remarque une augmentation significative de <i>Neisseria flavescens</i> et de <i>S. sanguinis</i> (deux espèces associées à la santé bucco-dentaire) dans la plaque des patients ayant reçu le dentifrice à base de CPP-ACP et d'extraits de canneberge ($p = 0,005$; $p < 0,001$). On note une réduction des deux espèces cariogènes et une augmentation des deux espèces associées à la santé orale	Les résultats de cette étude suggèrent que l'emploi de ces dentifrices entraînent des changements au niveau du microbiote oral, avec une inhibition des espèces bactériennes cariogènes au profit des espèces compatibles avec la santé orale.

			précédemment mentionnées dans le groupe CPP-ACP canneberge par comparaison au groupe CPP-ACP, néanmoins non significatives ($p>0,05$).	
Gupta et al., 2015	Étudier l'effet d'un bain de bouche à base de canneberge sur la colonisation de l'environnement buccal par <i>Streptococcus mutans</i> chez les enfants.	Essai contrôlé randomisé. Confection d'un bain de bouche concentré à 3mg/mL de fraction non dialysable de haut poids moléculaire de canneberge. Constitution, à partir d'un échantillon de 40 sujets, de deux groupes expérimentaux. Le premier groupe a reçu le bain de bouche aux composés de canneberge de manière quotidienne durant 4 semaines tandis que l'autre groupe a reçu un bain de bouche placebo. Comparaison du nombre de <i>S. mutans</i> présents dans la salive et dans la plaque dentaire à l'issue des 4 semaines d'exposition à l'aide de bandelettes Dentocult© SM.	Il en résulte une réduction significative du nombre de <i>S. mutans</i> dans la salive et dans la plaque dentaire chez les enfants exposés au bain de bouche à base de canneberge par rapport au groupe témoin ($p<0,05$).	Le bain de bouche à base de fraction non dialysable de haut poids moléculaire de canneberge réduit de manière significative la présence de <i>S. mutans</i> dans l'environnement buccal.

2.4.5 Effets de la canneberge sur les maladies parodontales

D'autres articles retenus dans cette revue de littérature présument de l'intérêt de la canneberge dans la lutte contre les parodontopathies. L'activité antibactérienne de la canneberge, démontrée sur les bactéries parodonto-pathogènes à l'état planctonique par Rajeshwari *et al.*, semble bien plus limitée vis-à-vis de ces mêmes bactéries intégrées aux biofilms (Sánchez *et al.*, 2020). La canneberge limite néanmoins l'incorporation des espèces les plus virulentes telles que *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ou *F. nucleatum* lors de la constitution de ces biofilms (Sánchez *et al.*, 2020). D'autres expérimentations mettent en avant les propriétés antiadhésives de la canneberge vis-à-vis de *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* ou *T. forsythia* (Polak *et al.*, 2013; Rajeshwari *et al.*, 2017; Vaillancourt *et al.*, 2022). Enfin, la canneberge et ses composants portent atteinte aux facteurs de virulences des principales bactéries parodonto-pathogènes (Rajeshwari *et al.*, 2017; Vaillancourt *et al.*, 2022). Les PAC de canneberge affectent par exemple l'expression des différents gènes composant l'opéron des leucotoxines produites par *A. actinomycetemcomitans* (Ben Lagha *et al.*, 2019).

D'autres expérimentations *in vitro* mettent en avant le caractère immuno-modulateur de la canneberge dans les maladies parodontales. De manière générale, la canneberge limite la production d'une multitude de médiateurs pro-inflammatoires. Les PAC de canneberge parviennent ainsi à réduire la production d'IL-6 par les cellules épithéliales gingivales exposées à l'IL-1 β (Tipton *et al.*, 2014). La production constitutive et stimulée par l'IL-17, d'IL-6 et d'IL-8 par les fibroblastes gingivaux et par les cellules épithéliales est également réduite par l'utilisation de la canneberge (Tipton *et al.*, 2013b). Dans une autre étude *in vitro*, Tipton *et al.* montrent que la canneberge peut présenter un intérêt dans la lutte contre les maladies parodontales chez les patients diabétiques. En effet, elle limite la surproduction d'IL-6 et de MMP-3 au niveau des fibroblastes gingivaux exposés aux LPS bactériens et à la sérumalbumine humaine glyquée. La canneberge trouve aussi un intérêt dans un contexte de parodontite agressive. Elle parvient à inhiber la voie du facteur nucléaire-kappa B (NF-KB), entraînant ainsi une réduction de la production de MMP-3 et des destructions osseuses qui lui sont associées (Tipton *et al.*, 2013a).

Deux études *in vitro* viennent ajouter un niveau de preuve supplémentaire à l'intérêt de la canneberge dans la lutte contre les parodontopathies. En effet, Polak *et al.*

parviennent à démontrer que l'utilisation de la canneberge réduit significativement la sévérité de parodontites induites chez la souris. Dans un essai clinique, on observe une amélioration des indices parodontaux tels que l'indice gingival chez les patients atteints de gingivite et traités avec une préparation à base d'extraits de canneberge (Woźniewicz *et al.*, 2018).

Les études *in vitro* et essais cliniques abordant l'intérêt de la canneberge et de ses composés sur les maladies parodontales sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Effets de la canneberge sur les maladies parodontales

Référence	Objectif de l'étude	Matériels et méthodes	Résultats	Conclusion
Sánchez <i>et al.</i> , 2020	Évaluer l'action anti-biofilm et l'activité antibactérienne d'extraits de canneberge sur un modèle de biofilm bucco-dentaire parodontopathogène.	Étude <i>in vitro</i> . Mise en culture des modèles de biofilms (constitués de six espèces bactériennes retrouvées dans les parodontopathies : <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Actinomyces naeslundii</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> et <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>) sur des plaques de sang séché en conditions anaérobies à 37 °C pendant 24 à 72 h. L'activité antibactérienne a été évaluée en déterminant les CMI et CMB vis-à-vis des six bactéries à l'état planctonique. L'activité antimicrobienne a aussi été évaluée lorsque les bactéries sont sous forme de biofilms en déterminant la réduction du nombre de bactéries viables (en UFC/mL), en utilisant la technique PCR. L'activité anti-biofilm a été évaluée en déterminant le nombre de bactéries dans les biofilms par technique PCR.	L'extrait de canneberge présente des propriétés antimicrobiennes significatives vis-à-vis des bactéries à l'état planctonique, principalement <i>P. gingivalis</i> et <i>F. nucleatum</i> ($p < 0,05$). Dans des biofilms établis, réduction significative des colonisateurs initiaux et précoces <i>S. oralis</i> ($p < 0,017$), <i>A. naeslundii</i> ($p = 0,006$) et <i>V. parvula</i> ($p = 0,01$). Aucun effet significatif contre les pathogènes parodontaux : <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> ou <i>A. actinomycetemcomitans</i> ($p > 0,05$) n'est observé. À l'inverse, la canneberge interfère significativement avec l'incorporation de cinq des six espèces au cours du développement de biofilms de 6 h, y compris <i>P. gingivalis</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> et <i>F. nucleatum</i> ($p < 0,001$).	La canneberge a un effet antibactérien modéré contre les agents pathogènes parodontaux dans les biofilms, mais des propriétés anti-biofilm pertinentes, en affectant l'adhésion des bactéries au cours des 6 premières heures de développement des biofilms.
Rajeshwari <i>et al.</i> , 2017	Évaluer l'efficacité d'un gel thermoréversible de concentré de canneberge comme médication locale contre les maladies parodontales.	Étude <i>in vitro</i> . Évaluation des propriétés antimicrobiennes (CMI et CMB), des propriétés anti-biofilm et anti-adhésion vis-à-vis de <i>S. mutans</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> et <i>T. forsythia</i> .	On observe une CMI de 50 mg/mL et une CMB de 100 mg/mL. Les propriétés anti-adhésion et anti-biofilm sont pertinentes (supérieures ou égales à celles de la chlorhexidine).	Du fait de ses propriétés antibactériennes, anti-adhésion et anti-biofilm, ainsi que de sa capacité à inhiber les facteurs de virulence parodontopathogènes tout en assurant de son

		<p>Évaluation de l'atténuation des facteurs de virulence de <i>P. gingivalis</i> (gènes <i>kgp</i> et <i>fimA</i>).</p> <p>Comparaison de la zone d'inhibition pour les mêmes bactéries avec un gel de digluconate de Chlorhexidine.</p> <p>Évaluation de la biocompatibilité sur une culture de fibroblastes gingivaux.</p>	<p>On note une réduction importante de l'expression des gènes impliqués dans la virulence de <i>P. gingivalis</i>.</p> <p>Pas de différence au niveau des zones d'inhibition des bactéries traitées avec le gel de canneberge par comparaison au gel de digluconate de chlorhexidine.</p> <p>Absence de cytotoxicité envers les fibroblastes gingivaux.</p>	<p>innocuité, le gel de canneberge utilisé peut constituer une alternative naturelle aux thérapeutiques locales employées pour lutter contre les maladies parodontales.</p>
Ben Lagha <i>et al.</i> , 2019	<p>Étudier les effets des proanthocyanidines issues de la canneberge (PAC) sur l'expression génétique et l'activité cytotoxique des leucotoxines d'<i>A. actinomycetemcomitans</i>.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>.</p> <p>Les PAC ont été extraites des fruits de canneberge puis purifiées par chromatographie avant d'être caractérisées par spectrophotométrie afin d'en évaluer la teneur en PAC de type A.</p> <p>Les PAC ont été ajoutées à des souches d'<i>A. actinomycetemcomitans</i> mises en culture avant incubation à 37 °C pendant 6 h en conditions anaérobies.</p> <p>Après lyse cellulaire générée, les acides ribonucléiques messagers (ARNm) des différents gènes (A, B, C et D) de l'opéron leucotoxine ont été isolés, puis quantifiés par PCR, pour comparaison avec le groupe témoin.</p>	<p>Pour les concentrations les plus élevées (50 et 60 µg/mL), on observe une diminution significative (65,3 à 94,4%) des ARNm des gènes B et C ($p < 0,01$).</p> <p>On ne note pas de réduction significative au niveau des ARNm des gènes A et D ($p > 0,01$).</p> <p>On constate néanmoins une inactivation des protéines codées par le gène A (fortement impliquées dans la cytotoxicité) par les PAC ($p < 0,01$).</p> <p>En effet, on constate une perte de viabilité de 78,48% pour les macrophages exposés aux leucotoxines A purifiées en l'absence de composés issus de la canneberge par comparaison aux macrophages exposés aux leucotoxines A et aux PAC de canneberge ($p < 0,01$).</p>	<p>Les PAC de canneberge affectent l'expression des différents gènes composant l'opéron des leucotoxines produites par A.</p> <p><i>actinomycetemcomitans</i>.</p> <p>En effet, les PAC réduisent l'expression des gènes B et C de l'opéron leucotoxine. Ces mêmes composés assurent une protection aux macrophages vis-à-vis de l'activité cytotoxique de la protéine codée par le gène A.</p> <p>Les PAC de canneberge peuvent ainsi constituer des armes préventives et thérapeutiques contre les parodontites agressives causées par A.</p> <p><i>actinomycetemcomitans</i>.</p>
Vaillancourt <i>et al.</i> , 2022	<p>Évaluer l'effet d'une fraction poly-phénolique de baies composées d'extraits de</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>.</p> <p>Mesure de l'activité hémolytique de <i>P. gingivalis</i> exposé ou non à la préparation par mélange avec du sang</p>	<p>Réduction de l'activité hémolytique de <i>P. gingivalis</i> en présence de la fraction poly-phénolique. (significative à 31,25µg/mL ; $p < 0,01$)</p>	<p>La préparation poly-phénolique est en mesure d'atténuer plusieurs facteurs de virulence de</p>

	<p>canneberge, de bleuet sauvage et de fraise sur les facteurs de virulence de <i>Porphyromonas gingivalis</i>.</p>	<p>de mouton puis mesure de l'absorbance. Évaluation <i>in vitro</i> de l'adhérence de <i>P. gingivalis</i> à une matrice de membrane basale par immunofluorescence. Mesure des activités protéinases et gingipaine de <i>P. gingivalis</i> exposé ou non à la préparation par PCR. Évaluation de l'activité catalytique de la MMP-9 exposée ou non à la préparation à l'aide de tests fluorométriques. Évaluation de la capacité de production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les kératinocytes oraux exposés à <i>P. gingivalis</i> à l'aide d'une méthode fluorométrique. Évaluation de l'intégrité de la barrière kératinocytaire par mesure de la résistance électrique trans-épithéliale.</p>	<p>On remarque une réduction de la capacité d'adhérence de <i>P. gingivalis</i> (significative à partir de 250 ug/mL ; $p < 0,01$) et de ses activités protéinases (significative à partir de 31,25 ug/mL ; $p < 0,01$) lorsqu'elle est exposée à la fraction poly-phénolique. On note une réduction des activités Arg-gingipaine et Lys-gingipaine (significative à partir de 3,91ug/mL et 31,25 ug/mL ; $p < 0,01$) après exposition à la fraction poly-phénolique. L'activité catalytique de la MMP-9 en présence de la fraction poly-phénolique est elle aussi réduite (significative à partir de 62,5 ug/mL ; $p < 0,01$). La production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les kératinocytes oraux exposés à <i>P. gingivalis</i> diminue (significative à partir de 7,81 ug/mL ; $p < 0,01$). On observe enfin un effet protecteur de la préparation sur la barrière keratinocytaire vis-à-vis de <i>P. gingivalis</i> (significatif à partir de 15,64 ug/mL ; $p < 0,01$).</p>	<p><i>P. gingivalis</i>, acteur central dans l'étiopathogénie des maladies parodontales. Dans cette mesure, il apparaît envisageable d'employer cette solution comme thérapeutique complémentaire à celles déjà employées pour prévenir et lutter contre les maladies parodontales.</p>
<p>Tipton <i>et al.</i>, 2014</p>	<p>Déterminer les effets des proanthocyanidines de canneberge (PAC) sur l'activation des voies NF-KB et MAPK/AP-1 responsables de la production d'IL-6 lorsque les cellules épithéliales gingivales sont stimulées par l'IL-1β.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>. Mesure par technique ELISA des taux d'IL-6 au niveau des cellules épithéliales gingivales humaines exposées à de l'IL-1β en présence ou en l'absence de fraction non dialysable de haut poids moléculaire de canneberge ou d'inhibiteurs de NF-KB ou d'AP-1.</p>	<p>On note une augmentation dose dépendante de la production d'IL-6 par les cellules épithéliales gingivales après exposition à l'IL-1β seule ($p < 0,005$), via activation des voies de signalisation NF-KB et MAPK/AP-1. Une réduction significative de la production d'IL-6 par les cellules épithéliales gingivales après exposition à l'IL-1β et à la fraction non dialysable de haut poids moléculaire</p>	<p>Les PAC de canneberge inhibent la production d'IL-6 (agent ostéoclastique produit lors des parodontites) par les cellules épithéliales gingivales stimulées par l'IL-1β. Dans cette mesure, la canneberge peut constituer une arme</p>

			de canneberge est observée (p<0,001). Parallèlement, on ne constate pas de réduction significative par la fraction non dialysable de haut poids moléculaire de canneberge des intermédiaires phosphorylés des voies NF-KB et MAPK/AP-1, ce qui suggère une action inhibitrice en aval de ces étapes.	préventive et thérapeutique supplémentaire afin de lutter contre les destructions osseuses liées aux maladies parodontales.
Tipton et al., 2013b	Déterminer les effets de la canneberge sur la production d'IL-6 et 8 induite par l'IL-17 au niveau des cellules épithéliales gingivales humaines et les fibroblastes.	Étude <i>in vitro</i> . Les cellules épithéliales gingivales et les fibroblastes ont été incubés durant 6 jours avec de l'IL-17, avec du matériel non dialysable (NDM) d'extrait de canneberge ou avec l'association des deux. Dosage immuno-enzymatique des IL-6 et 8 par des tests ELISA.	L'exposition à l'IL-17 entraîne une surproduction significative d'IL-6 (p<0,005) et d'IL-8 (p<0,03) par les deux lignées cellulaires étudiées. L'exposition au NDM d'extrait de canneberge entraîne une réduction significative de la production constitutive d'IL-6 et d'IL-8 par les cellules épithéliales et les fibroblastes (p<0,01 ; p<0,03). Cette exposition réduit également la production d'IL-6 (p<0,0001) et d'IL-8 (p<0,03 ; p<0,008) stimulée par l'IL-17 dans les deux lignées cellulaires.	La fraction non dialysable de haut poids moléculaire de canneberge inhibe la production constitutive et stimulée par l'IL-17 d'IL-6 et d'IL-8 par les fibroblastes gingivaux et les cellules épithéliales. Il apparaît envisageable de l'employer comme moyen de prévention ou de traitement des maladies parodontales afin de moduler les réponses de l'hôte.
Tipton et al., 2013a	Étudier l'interaction des composés issus de la canneberge sur les fibroblastes gingivaux dans un contexte de parodontite agressive. Étudier la cytotoxicité des composants de canneberge sur les fibroblastes soumis à une contexte de parodontite agressive.	Étude <i>in vitro</i> . Fibroblastes gingivaux exposés au jus de canneberge avec et sans LPS bactériens. Évaluation de la cytotoxicité par mesure dans les liquides extracellulaires de l'activité enzymatique des produits issus d'une lyse cellulaire et par mesure de l'activité d'une enzyme mitochondriale. Mesure des taux d'IL-6 et de MMP-3 par technique ELISA et de NF-KB p65 par liaison à une oligonucléotide dont	L'exposition aux composés de canneberge avec ou sans LPS n'a pas d'effet cytotoxique sur les fibroblastes gingivaux. La canneberge inhibe la voie NF-KB et réduit significativement la production de MMP-3 constitutive et stimulée par la présence des LPS (p<0,02). On observe une augmentation de la production constitutive ou stimulée par les LPS d'IL-6 sur les fibroblastes	Les composés de canneberge ne présentent pas de cytotoxicité vis-à-vis des fibroblastes gingivaux. Leur capacité d'inhibition de la voie NF-KB et de MMP-3 suggère une modulation des réponses inflammatoires sur les fibroblastes exposés aux LPS dans le cadre d'une

	Étudier les effets de la canneberge sur la voie NF-KB responsable de la production des IL-6 et MMP-3 induisant les destructions osseuses.	la séquence est celle du site consensus NF-KB	en présence de canneberge ($p < 0,0001$). À l'inverse, la production d'IL-6 est inhibée par la canneberge sur des fibroblastes gingivaux normaux ($< 0,01$).	pathologie parodontale active/agressive. La canneberge module également l'expression de l'IL-6 qui peut avoir des effets à la fois bénéfiques et défavorables sur le métabolisme osseux et donc la destruction du parodonte.
Tipton et al., 2016	Évaluer les effets de la canneberge sur la production d'IL-6 et de MMP-3 (marqueurs de destruction parodontale) par les fibroblastes gingivaux chez les patients diabétiques atteints de maladies parodontales.	Étude <i>in vitro</i> . Les fibroblastes gingivaux humains normaux ont été exposés à la sérumalbumine humaine (HSA), à la sérumalbumine humaine glyquée (G-HSA), au lipopolysaccharide de <i>P. gingivalis</i> avec et sans G-HSA. Exposition au matériel non dialysable (NDM) d'extrait de canneberge pour chacun des groupes. Dosage immuno-enzymatiques d'IL-6 et de MMP-3 dans chacun des groupes exposés à la canneberge et dans les groupes témoins avant comparaison.	Sans exposition à la canneberge : <ul style="list-style-type: none"> • augmentation significative de la production d'IL-6 en cas d'exposition au G-HSA/aux LPS ($p < 0,01$) ou à l'association des deux ($p < 0,0001$); • augmentation significative de la production de MMP-3 en cas d'exposition au G-HSA avec LPS ($p < 0,0005$). Avec exposition à la canneberge : <ul style="list-style-type: none"> • inhibition significative de la surproduction d'IL-6 en cas d'exposition au G-HSA/aux LPS ($p < 0,002$) ou l'association des deux ; • inhibition significative de la surproduction de MMP-3 en cas d'exposition à la G-HSA/aux LPS ou à l'association des deux ($p < 0,0001$). 	La canneberge pourrait s'avérer utile pour réguler la réponse de l'hôte et pour limiter les destructions parodontales chez les patients diabétiques non équilibrés.
Galarraga-Vinueza et al., 2020	Évaluer la cytotoxicité, l'activité anti-inflammatoire et les propriétés de polarisation des macrophages exposés à	Étude <i>in vitro</i> . Évaluation de la cytotoxicité par exposition de fibroblastes, d'ostéoblastes et de macrophages à différentes concentrations de PAC de	Les concentrés de canneberge n'affectent pas la viabilité des fibroblastes, des ostéoblastes et des macrophages après 24 heures d'exposition ($p > 0,05$).	Les PAC dérivées de la canneberge pourraient avoir le potentiel d'agir comme composant anti-inflammatoire dans le traitement des maladies

	différentes concentrations de PAC de canneberge.	canneberge pour des durées variables (120 secondes à 1 heure). Évaluation de l'activité anti-inflammatoire par exposition des macrophages à des LPS puis dosage des IL 1B, 6, 8, 10 et analyse des marqueurs de polarisation des macrophages par dosage immuno-enzymatique et par immunofluorescence.	On observe une réduction des IL-6 et 8 (pro-inflammatoires) dans les macrophages stimulés par le LPS pour des concentrations allant 50 à 100 µg/mL (p<0,01). On constate une augmentation significative de l'IL-10 (anti-inflammatoire) dans les macrophages exposés aux LPS pour des concentrations de 100 µg/mL (p<0,01). Enfin, on note une réduction significative de la polarisation M1 (entretient l'inflammation ; p<0,01) et augmentation significative de la polarisation M2 (résout l'inflammation ; p<0,01) des macrophages stimulés par les LPS.	parodontales et péri-implantaires.
Lombardo Bedran <i>et al.</i> , 2015	Évaluer l'action synergique des proanthocyanidines (PAC) de type A issues de la canneberge et du peptide antimicrobien humain cathélicidine (LL-37) sur la sécrétion de médiateurs inflammatoires par les cellules de la muqueuse buccale dans le cadre de la parodontite chronique.	Étude <i>in vitro</i> . Modèle de culture 3D de cellules épithéliales gingivales et de fibroblastes exposés à des concentrations non cytotoxiques de PAC de type A de canneberge et de cathélicidine, isolement puis en combinaison ; après stimulation par le LPS d' <i>A. actinomycetemcomitans</i> . Tests ELISA réalisés afin de quantifier 54 facteurs de l'hôte parmi lesquels on retrouve les chimiokines, les cytokines, les facteurs de croissance, les MMP et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP).	Les PAC de type A et la LL-37, seules ou en association, n'ont aucun effet sur la sécrétion des MMP et des TIMP. Les PAC et le LL-37 utilisés conjointement réduisent la sécrétion du ligand 1 de la chimiokine (GRO-α ; 60%), du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF ; 90%) et de l'interleukine-6 (IL-6 ; 61%) (p<0,05). L'association des deux molécules montre une réduction de la sécrétion d'interleukine-8 (IL-8 ; 83%), de la protéine 10 inductible par l'interféron-gamma (IP-10 ; 90%) et de la protéine chimiotactique des monocytes-1 (MCP-1 ; 88%) (p<0,05). Les PAC employées seules réduisent significativement la production de G-	Les PAC de type A de canneberge et la LL-37 agissent en synergie pour réduire la sécrétion de plusieurs médiateurs inflammatoires par les cellules gingivales dans le cadre d'un parodontite chronique et pourraient constituer de nouvelles thérapies d'appoint dans le cadre de la maladie parodontale.

			CFS (42%), de GRO- α (33%), d'IL-8 (39%), d'IP-10 (72%) et de MCP-1 (72%) ($p < 0,05$).	
Pellerin et al., 2021	Étudier si la désacidification du jus de canneberge affecte son activité antimicrobienne sur les bactéries parodontopathogènes et ses effets anti-inflammatoires.	Étude <i>in vitro</i> . Élimination des acides organiques (0%, 19%, 42%, 60% et 79%) par électrodialyse à membrane bipolaire (EDBM). Évaluation de l'activité antibactérienne (à l'état planctonique et sous forme de biofilms), anti-adhésion et anti biofilm des préparations vis-à-vis de <i>P. gingivalis</i> , <i>F. nucleatum</i> et <i>A. actinomycetemcomitans</i> . Évaluation de l'effet anti-inflammatoire des différentes solutions sur un modèle de cellules épithéliales.	La désacidification du jus de canneberge n'affecte pas l'activité bactéricide de la canneberge envers <i>P. gingivalis</i> et <i>F. nucleatum</i> mais réduit significativement celle vis-à-vis d' <i>A. actinomycetemcomitans</i> ($p < 0,01$). On constate également une augmentation de l'adhérence d' <i>A. actinomycetemcomitans</i> et de <i>P. gingivalis</i> aux cellules épithéliales buccales. On note une réduction de l'effet anti-inflammatoire du jus de canneberge (augmentation significative de la production d'IL-6 par les cellules épithéliales orales exposées aux LPS ; $p < 0,01$), proportionnellement au taux de désacidification.	Les acides organiques contenus dans la canneberge ont un rôle bénéfique majeur dans le traitement de la maladie parodontale.
Woźniewicz et al., 2018	Évaluer l'effet de la consommation d'une boisson à base de canneberge pendant 8 semaines sur les indices d'inflammation gingivale.	Essai clinique randomisé comprenant 50 sujets atteints de gingivites divisés en deux groupes. Le premier groupe a reçu quotidiennement 750 ml de boisson à base de canneberge (20%v/v) tandis que le second groupe a reçu la même quantité d'eau. L'ensemble des patients a reçu un traitement parodontal non chirurgical durant l'étude. Plusieurs marqueurs ont été mesurés préalablement et consécutivement à l'exposition aux bains de bouche : Indice gingival (GI) et indice de plaque (PI), saignement au sondage (BOP), présence de plaque proximale (API), le	On observe une réduction significative de GI, PI et API dans le groupe exposé à la boisson à base de canneberge ($p < 0,05$). Néanmoins, aucune modification significative sur le BOP, le TAS, le MDA et le taux d'IL-1 bêta n'est observée ($p > 0,05$). Le nombre de <i>S. mutans</i> par comparaison au groupe témoin apparaît réduit.	L'utilisation d'une boisson à base de canneberge améliore PI et GI, sans présenter de risque d'augmentation du risque carieux, chez les patients atteints de gingivite. La canneberge peut ainsi constituer une thérapie complémentaire aux maladies parodontales.

		taux sérique total d'antioxydant (TAS), le taux sérique de malonyldialdéhyde (MDA), le taux l'inter-leukine-1-béata (IL-1 béata). Le nombre de <i>S. mutans</i> et de <i>Lactobacillus</i> spp. ont également été mesurés et comparés afin d'identifier une éventuelle augmentation du risque carieux.		
Polak et al., 2013	Évaluer l'intérêt de la canneberge sur une infection mixte à <i>Porphyromonas gingivalis</i> et <i>Fusobacterium nucleatum</i> sur un modèle cellulaire et chez la souris.	<p>Évaluation <i>in vitro</i> des propriétés antiadhésives et anti-biofilms du matériel non dialysable (NDM) d'extrait de canneberge vis-à-vis de <i>P. gingivalis</i> et <i>F. nucleatum</i> sur un modèle de cellules épithéliales.</p> <p>Évaluation <i>in vivo</i> de l'effet de la canneberge sur l'évolution d'une parodontite induite par une infection mixte à <i>P. gingivalis</i> et <i>F. nucleatum</i> chez la souris.</p> <p>Évaluation de la réponse de l'hôte en utilisant un modèle d'infection en chambre sous-cutanée.</p> <p>Évaluation de la phagocytose en utilisant des bactéries marquées par fluorescence.</p>	<p><i>In vitro</i>, le NDM d'extrait de canneberge montre des propriétés antiadhésives et anti-biofilm dose dépendante envers les deux espèces bactériennes testées.</p> <p><i>In vivo</i>, on note une réduction de la sévérité des parodontites induites chez les souris exposées au NDM d'extrait de canneberge par comparaison aux souris non traitées. En effet, on observe une réduction significative de la perte d'os alvéolaire dans le groupe traité (20%) ($p < 0,05$). On remarque une réduction significative du taux de TNF-α dans les chambres sous cutanées infectées à 24 heures ($p < 0,05$).</p> <p><i>In vitro</i>, suppression de la production de TNF-α par les macrophages exposés à <i>P. gingivalis</i> et <i>F. nucleatum</i>, sans effet cytotoxique.</p> <p>Augmentation de la phagocytose de <i>P. gingivalis</i> (de 10 à 20%) après exposition au NDM d'extrait de canneberge.</p>	De par ses propriétés anti-biofilm, anti adhésion et antibactérienne ainsi que par sa capacité à moduler la réponse inflammatoire de l'hôte, la canneberge semble être un atout employable dans la prévention et le traitement des maladies parodontales.

2.4.6 Effets de la canneberge sur l'érosion et la dégradation de la matrice organique déminéralisée

Plusieurs références se sont intéressées aux effets de la canneberge sur l'érosion dentinaire et sur la dégradation de la matrice organique déminéralisée. Plusieurs expérimentations *in vitro* tendent à prouver le potentiel de protection de la canneberge vis-à-vis de l'érosion dentinaire (Honorio *et al.*, 2016; Boteon *et al.*, 2017; Islam *et al.*, 2021; Kato *et al.*, 2022). Les composés retrouvés au sein de la canneberge, notamment les PAC, semblent inhiber l'activité gélatinolytique des MMP (Kato *et al.*, 2022). Il en résulte alors une réduction de la dégradation du collagène présent au sein de la matrice organique déminéralisée (Honorio *et al.*, 2016; Boteon *et al.*, 2017). Ainsi, les échantillons dentinaires déminéralisés et traités avec du jus de canneberge présentent une résistance à la traction supérieure à ceux n'ayant pas reçu ce traitement (Islam *et al.*, 2021). La canneberge s'avère néanmoins inefficace dans la prévention de l'érosion amélaire par rapport au traitement de référence actuel, les fluorures stanneux (Nandakumar et Nasim, 2018).

Dans l'étude réalisée par Vertuan *et al.*, des échantillons de dentine bovine ont été fixés à des plaques palatines et soumis à un défi érosif dans l'environnement buccal humain. L'application d'un gel à base d'extraits de canneberge a significativement réduit les pertes dentinaires par comparaison au groupe témoin, renforçant la preuve de l'intérêt de la canneberge dans la prévention de l'érosion dentinaire.

Les articles traitant des effets de la canneberge sur l'érosion et la dégradation de la matrice organique déminéralisée ont été regroupés au sein du tableau 4.

Tableau 4 : Effets de la canneberge sur l'érosion et de la dégradation de la matrice organique déminéralisée

Référence	Objectif de l'étude	Matériels et méthodes	Résultats	Conclusion
Kato et al., 2022	Étudier les effets d'extraits de canneberge sur l'érosion dentinaire.	<p>Étude <i>in vitro</i>. Des échantillons de dentine bovine ont été répartis en quatre groupes puis exposés à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de l'eau distillée ; • des extraits de thé vert ; • 10% d'extraits de canneberge ; • du jus de canneberge. <p>Exposition des échantillons à des cycles érosifs pendant cinq jours (quatre déminéralisations par jour avec de l'acide citrique à 0,1% pendant 90 secondes). Après rinçage, évaluation de la perte dentinaire par profilométrie de contact.</p>	<p>On observe une réduction significative des pertes dentinaires pour l'ensemble des groupes traités par comparaison au groupe témoin (eau distillée) ($p < 0,05$). Néanmoins, il n'existe aucune différence significative entre les groupes traités ($p > 0,05$).</p>	<p>Le jus commercial de canneberge, malgré son faible pH, ainsi que les extraits de canneberge, sont capables de réduire l'érosion dentinaire. Ces effets sont sans doute liés à la capacité des composants de la canneberge à inhiber l'action des MMP.</p>
Vertuan et al., 2018	Évaluer l'effet protecteur de la canneberge sur l'érosion dentinaire.	<p>Étude <i>in situ</i> en double aveugle. 10 volontaires ont porté une plaque palatine comportant 4 échantillons de dentine bovine. Répartition en deux groupes de défi érosif avec boisson acide sur échantillons dentinaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • non traités ; • préalablement traités avec un gel à base de canneberge (application topique une seule fois). <p>Défi érosif réalisé par immersion des plaques palatines dans la boisson acide trois fois par jour pendant cinq minutes et cela, pendant cinq jours. Les modifications dentinaires ont été évaluées en mesurant le pourcentage de perte de microdureté de surface et la profilométrie.</p>	<p>Aucune différence statistiquement significative n'est observable entre les deux groupes au niveau des pertes de micro-dureté de surface ($p > 0,05$). Les résultats profilométriques montrent que les pertes dentinaires apparaissent moindres dans le groupe traité par comparaison au groupe témoin ($p < 0,05$).</p>	<p>Les résultats de cette étude suggèrent que le gel à base de canneberge présente une efficacité significative dans la prévention de l'érosion dentinaire.</p>

<p>Honorio et al., 2016</p>	<p>Évaluer les effets des PAC de canneberge dans l'inhibition de l'usure et de la dégradation de la matrice organique déminéralisée.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>. 120 échantillons de dentine bovine répartis de manière aléatoire en trois groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • exposition à un gel de PAC purifiées à 10 % ; • exposition à un gel d'extrait de canneberge à 10 % ; • exposition à un gel placebo. <p>Immersion préalable de l'ensemble des échantillons dans de l'acide citrique afin d'exposer la matrice organique déminéralisée. Application topique des gels préparés pendant une minute. Immersion des échantillons traités dans de la salive artificielle contenant de la collagénase pendant cinq jours. La profondeur de la perte dentinaire a été évaluée par mesures profilométrique à trois moments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • avant toute manipulation ; • après déminéralisation à l'acide citrique ; • après traitement et immersion dans la salive artificielle. 	<p>Les mesures profilométriques montrent que le gel de PAC purifiées présente la plus grande capacité à inhiber la dégradation de la matrice organique déminéralisée ($p < 0,05$). Le gel de canneberge réduit aussi la profondeur de la perte dentinaire ($120,2 \pm 44,8 \mu\text{m}$) par comparaison au gel placebo ($161,8 \pm 60,1 \mu\text{m}$), mais cette réduction est moindre en comparaison du gel de PAC purifiées ($69,0 \pm 34,8 \mu\text{m}$).</p>	<p>Le gel de canneberge a la capacité de réduire l'usure dentinaire et de la dégradation du collagène. Les meilleurs effets inhibiteurs obtenus avec le gel de PAC purifiées montrent que ces capacités sont dues à la forte teneur en PAC de la canneberge.</p>
<p>Islam et al., 2021</p>	<p>Évaluer les effets de la canneberge sur les propriétés mécaniques du collagène dentinaire.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>. Échantillons dentinaires obtenus à partir de molaires humaines fraîchement extraites. Immersion des échantillons dans une solution d'acétate puis d'acide phosphorique afin de les déminéraliser. Les échantillons dentinaires ont été répartis en plusieurs groupes et traités pendant 12 heures avec les solutions suivantes :</p>	<p>Les échantillons traités avec des concentrations de 100% et de 50% de jus de canneberge pur montrent une réduction significative du taux de gonflement des échantillons par comparaison aux autres groupes ($p < 0,05$). Les échantillons traités avec des concentrations de 100% et 50% de jus de canneberge pur montrent une augmentation statistiquement significative de la résistance à la</p>	<p>La canneberge a la capacité de réduire la dégradation enzymatique du collagène dentinaire après déminéralisation. Elle a ainsi le potentiel de réduire l'atteinte portée aux propriétés mécaniques de la dentine après déminéralisation.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • 100 %, 50 % et 25 % de jus de canneberge pur ; • 0,5% de glutaraldéhyde ; • de l'eau distillée (témoin). <p>Évaluation du taux de gonflement des échantillons (le rapport du poids de l'échantillon gonflé à celui de l'échantillon sec).</p> <p>Mesure de la résistance à la traction des échantillons à l'aide d'une machine d'essai universelle.</p> <p>Mesure de la profondeur moyenne de matrice collagénique dégradée au niveau des échantillons après immersion dans des puits de culture contenant de la collagénase.</p>	<p>traction par comparaison aux groupe traité avec 0,5% de glutaraldéhyde et au groupe témoin (eau distillée) ($p < 0,05$).</p> <p>L'ensemble des échantillons traités montrent une réduction significative de la profondeur moyenne de la matrice collagénique dégradée par comparaison au groupe témoin ($p < 0,05$).</p>	
<p>Boteon et al., 2017</p>	<p>Étudier les effets d'extraits de canneberge et d'extraits de pépins de raisin sur la dégradation de matrice organique déminéralisée.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>.</p> <p>225 échantillons dentinaires issus d'incisives bovines répartis en 5 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10% de gel d'extrait de pépins de raisin ; • 10% de gel d'extrait de canneberge ; • 0,012% de gel de chlorhexidine ; • 1,23% gel de NaF ; • aucun composé actif (placebo). <p>Prétraitement des échantillons dentinaires par immersion dans de l'acide citrique. (36 heures)</p> <p>Application des différentes préparations sur les échantillons dentinaires durant une minute.</p> <p>Immersion dans de la salive artificielle composée de collagénase durant 5 jours.</p> <p>Évaluation des pertes dentinaires par profilométrie.</p>	<p>On observe une réduction de la perte dentinaire plus significative pour l'extrait de pépins de raisin ($p < 0,05$).</p> <p>On remarque une réduction semblable des pertes dentinaires pour l'extrait de canneberge et le gel de chlorhexidine, et statistiquement supérieure aux pertes dentinaires obtenues avec le placebo et le gel de NaF.</p> <p>Il n'existe pas de différences significatives au niveau des dosages de l'hydroxyproline pour l'ensemble des groupes traités ($p < 0,05$).</p>	<p>Le gel composé d'extraits de canneberge est en mesure de réduire l'usure dentinaire et la dégradation du collagène.</p> <p>Ces propriétés sont sans doute liées à la riche composition de la canneberge en PAC.</p> <p>La canneberge se présente ainsi comme un agent naturel intéressant pour prévenir l'érosion dentinaire.</p>

		La dégradation du collagène a été évaluée par mesure des quantités d'hydroxiprolinone libérées.		
Nandakumar et Nasim, 2018	Étudier les effets d'extraits de pépins de raisin et d'extraits de canneberge sur l'érosion amélaire.	<p>Étude <i>in vitro</i>. Échantillons amélaire divisés en trois groupes. Exposition à de l'acide chlorhydrique pendant 10 secondes avant immersion pendant 30 secondes des solutions :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'extraits de canneberge ; • d'extraits de pépins de raisin ; • de fluorures (groupe témoin positif). <p>Puis immersion pendant 60 minutes dans de la salive artificielle. Répétition du cycle érosif trois fois. Mesure des quantités de calcium et de phosphore présentes à chaque cycle érosif pour chacun des groupes par spectrométrie.</p>	Les quantités cumulées d'ions calcium et d'ions phosphore libérées au cours des trois cycles érosifs sont significativement plus importantes dans le groupe exposé aux extraits de canneberge par comparaison à la solution fluorée ($p=0,041$; $p<0,0001$). Il n'existe pas de différence significative entre les extraits de canneberge et de pépins de raisin.	La protection assurée par les extraits de canneberge sur l'émail est inférieure au composé de référence : les fluorures stanneux.

2.4.7 Effets de la canneberge dans d'autres domaines de la médecine bucco-dentaire

L'application d'extraits de canneberge sur les surfaces dentinaires préalablement déminéralisées semble améliorer la longévité des collages dentinaires dans les restaurations à la résine composite. En inhibant l'activité gélatinolytique des MMP, les extraits de canneberge limitent l'effondrement du collagène dentinaire et améliorent la qualité de l'interface dentine-résine (Wang *et al.*, 2021).

Par ailleurs, il apparaît également envisageable d'employer la canneberge afin de limiter la réduction de la force de liaison émail-résine consécutive au blanchiment dentaire (Eggula *et al.*, 2019).

Une expérimentation *in vitro* réalisée par Hrynash *et al.* démontre que l'ajout d'anthocyanes de canneberge dans les résines composites n'altère pas les propriétés mécaniques de ces matériaux résineux. On pourrait alors profiter des propriétés antibactériennes de la canneberge dans les restaurations à la résine composite (Hrynash *et al.*, 2014).

Deux études *in vitro* mettent en avant le caractère anticancéreux de la canneberge vis-à-vis des lignées cellulaires KB responsables de cancers oraux (Khairnar *et al.*, 2018; Ankola *et al.*, 2020). Cependant, les résultats de ces expérimentations suggèrent une efficacité limitée par rapport aux thérapeutiques de référence. Il apparaît néanmoins envisageable d'utiliser la canneberge comme thérapeutique complémentaire, dans la mesure où son usage prolongé ne semble pas contre-indiqué, contrairement à celui de la chlorhexidine.

Pour finir, la canneberge présente des propriétés anti-adhésives et anti-biofilms pertinentes vis-à-vis de *C. albicans* et *Candida glabrata* (Girardot *et al.*, 2014), laissant supposer un intérêt réel de la canneberge dans la lutte contre les candidoses orales.

L'ensemble des articles portant sur les applications potentielles de la canneberge dans d'autres domaines de la médecine bucco-dentaire est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5 : Effets de la canneberge dans d'autres domaines de la médecine bucco-dentaire

Référence	Objectif de l'étude	Matériels et méthodes	Résultats	Conclusion
Wang <i>et al.</i> , 2021	Déterminer les effets d'extraits riches en polyphénols sur l'activité des MMP endogènes responsables d'une dégradation de l'interface dentine-résine. Déterminer si l'ajout de ces composés peut ainsi améliorer la longévité des résines composites.	Étude <i>in vitro</i> . Prélèvements dentinaires de 10 µm d'épaisseur sur des troisièmes molaires humaines extraites, non atteintes par des lésions carieuses. Application de préparations riches en polyphénols durant 30 secondes sur les surfaces dentinaires préalablement déminéralisées : <ul style="list-style-type: none"> • raisin ; • thé vert ; • canneberge ; • carbodiimide chimique réticulant avec du n-hydroxysuccinimide. La réticulation du collagène, la biostabilisation et les activités gélatinolytiques des MMP 3 et 9 ont été évaluées par spectroscopie infrarouge, microscopie électronique, évaluation de la perte de poids et de la libération d'hydroxyproline.	On note une réduction significative de l'activité gélatinolytique des MMP et augmentation significative de la résistance à la dégradation par la collagénase dans tous les groupes traités par rapport au témoin négatif ($p < 0,05$). Le groupe canneberge montre l'une des deux plus grandes résistances à la dégradation collagénique et l'activité gélatinolytique des MMP la plus faible ($p < 0,05$). Enfin, les effets engendrés par l'application de jus de canneberge sur les surfaces dentinaires apparaissent très rapidement.	La courte application d'extraits de canneberge au niveau des surfaces dentinaires préalablement traitées constitue une approche cliniquement réalisable pour améliorer la longévité du collage dentinaire dans les restaurations composites.
Eggula <i>et al.</i> , 2019	Évaluer et comparer les effets de l'ascorbate de sodium à 10% par rapport à une solution de canneberge à 6% sur l'inversion de la force de liaison compromise de l'émail blanchi.	Étude <i>in vitro</i> . Soixante-quatre échantillons amélaire issus de prémolaires humaines extraites ont été répartis aléatoirement en quatre groupes : <ul style="list-style-type: none"> • contrôle (pas de blanchiment) ; • application d'ascorbate de sodium après blanchiment ; • application de jus de canneberge après blanchiment ; • aucun antioxydant appliqué après blanchiment. 	Pour l'ensemble des groupes soumis au blanchiment, la résistance au cisaillement est supérieure lorsque le collage amélaire est différé dans le temps de deux semaines. Le groupe traité avec l'ascorbate de sodium montre une résistance au cisaillement supérieure à l'ensemble des groupes, y compris le groupe contrôle. Le groupe traité avec le jus de canneberge montre une résistance au	L'ascorbate de sodium s'avère très efficace pour éviter la réduction de la force de liaison émail-résine consécutive à un processus de blanchiment dentaire. Néanmoins, son utilisation peut conduire à une rétention de micro-organismes. En cela, la canneberge se présente comme une

		<p>Les trois derniers groupes ont été divisés en deux sous-groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • collage amélaire immédiat ; • collage différé de deux semaines. <p>Blanchiment réalisé par application de peroxyde d'hydrogène à 40% pendant 20 minutes puis rinçage abondant.</p> <p>Traitement des échantillons par immersion dans les solutions préparées pendant 10 minutes avant rinçage et séchage.</p> <p>Protocole de collage amélaire classique : mordancage à l'acide orthophosphorique à 37%, adhésif puis résine composite.</p> <p>Évaluation de la force de liaison par mesure de la résistance au cisaillement à l'aide d'une machine d'essai universelle.</p>	<p>cisaillement supérieure au groupe blanchi non traité.</p>	<p>alternative fiable du fait de sa capacité à limiter la réduction de la force de liaison email-résine et de son activité antimicrobienne.</p>
<p>Hrynash <i>et al.</i>, 2014</p>	<p>Évaluer les effets de l'adjonction d'extraits de canneberge au niveau des résines composites.</p>	<p>Étude <i>in vitro</i>.</p> <p>Des échantillons de résines ont été préparés et divisés en trois groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • incorporation d'anthocyanes de canneberge ; • incorporation de chlorhexidine ; • aucun composé incorporé (groupe témoin négatif). <p>Immersion des échantillons dans une culture bactérienne de <i>S. mutans</i> pendant 24 heures.</p> <p>Évaluation de la viabilité bactérienne par détermination du nombre d'UFC sur plaques d'agar.</p> <p>Mesure de la résistance à la flexion et du module d'élasticité à l'aide d'une machine d'essai universelle.</p>	<p>Une réduction significative du nombre d'UFC pour les deux premiers groupes par comparaison au groupe témoin négatif est observée ($p < 0,05$).</p> <p>Il existe une inhibition significativement plus importante pour les résines incorporées de Chlorhexidine par comparaison à celles incorporées d'anthocyanes ($p < 0,05$).</p> <p>Les deux premiers groupes montrent une augmentation de la résistance à la flexion et du module d'élasticité par comparaison au groupe témoin (significative pour le groupe incorporé de chlorhexidine ; $p < 0,05$).</p> <p>Les taux de libération des composés sur 24 heures étaient de 1,33 µg/mL pour la canneberge et de 1,92 µg/mL pour la Chlorhexidine.</p>	<p>Ces résultats suggèrent que les anthocyanes de canneberge peuvent être employées comme substances antimicrobiennes naturelles au sein des matériaux résineux.</p>

		Libération des composés adjoints et stabilité chimique des résines évaluées par spectrophotométrie.	On observe que les composés restent stables après libération dans l'eau.	
Ankola <i>et al.</i> , 2020	Évaluer l'efficacité anticancéreuse <i>in vitro</i> d'un extrait hydroalcoolique à base de canneberge contre la lignée cellulaire KB responsables de cancers de la bouche.	Étude <i>in vitro</i> . Préparation d'une solution hydroalcoolique à base de canneberge par un protocole standardisé de macération. Mise en culture de lignées cellulaires KB et de fibroblastes gingivaux normaux avant exposition aux solutions hydroalcooliques préparées. Détermination de l'effet létal minimum de l'extrait à l'aide de tests de cytotoxicité aux sels de tétrazolium.	L'effet antiprolifératif de la solution hydroalcoolique de canneberge est satisfaisant vis-à-vis des lignées cellulaires KB. Le taux de viabilité cellulaire apparaît supérieur au niveau des lignées fibroblastiques.	La canneberge peut constituer un complément aux thérapeutiques médicamenteuses actuellement employées pour traiter les cancers buccaux associés aux lignées cellulaires KB.
Khairnar <i>et al.</i> , 2018	Évaluer les activités anticancéreuses de la chlorhexidine et de la canneberge contre les lignées cellulaires des cancers oraux.	Étude <i>in vitro</i> . Activité anticancéreuse évaluée sur des cultures cellulaires de deux lignées responsables de carcinome épidermoïde modérément différencié de la langue et de carcinome du nasopharynx. Activité anticancéreuse du gluconate de chlorhexidine (0,12%), de l'extrait de canneberge et de l'adriamycine (traitement de référence) testé à l'aide du dosage de la sulforhodamine B.	La canneberge montre une inhibition de croissance de 70,6% contre la lignée de carcinome du nasopharynx mais ne montre aucune propriété anticancéreuse contre la lignée cellulaire de carcinome épidermoïde. La chlorhexidine démontre 80,15% d'inhibition de la croissance contre la lignée cellulaire de carcinome épidermoïde et 95,7% contre la lignée de carcinome du nasopharynx. Ces valeurs d'inhibition demeurent moindres par rapport à l'adriamycine.	La chlorhexidine présente de meilleures propriétés anticancéreuses que la canneberge vis-à-vis de ces deux lignées cellulaires responsables de cancers oraux.
Girardot <i>et al.</i> , 2014	Étudier les propriétés antifongiques et anti-biofilms d'extraits de fruits de canneberge sur <i>Candida albicans</i> et <i>Candida glabrata</i> .	Étude <i>in vitro</i> . Ajout de différents extraits de canneberge aux levures préalablement mises en culture. Mises en culture de ces deux levures sur des surfaces préalablement traitées avec des extraits de canneberge. Une investigation phytochimique bioguidée par des tests d'anti-adhésion	Sur les surfaces préalablement traitées avec des extraits de canneberge, on observe des activités antiadhésives et anti-biofilms significatives contre <i>C. glabrata</i> et <i>C. albicans</i> ($p < 0,05$). L'investigation phytochimique bioguidée montre que seule fraction méthanolique de canneberge montre	Cette étude met en évidence que les extraits de canneberge constituent des réservoirs d'agents antiadhésifs et l'intérêt qu'ils présentent pour prévenir la formation de biofilms de <i>C. glabrata</i> et <i>C. albicans</i> .

contre les deux espèces de *Candida* a été réalisée sur du jus brut de canneberge pour en déterminer les fractions actives.

une activité inhibitrice à faible concentration.

2.5 Discussion

Cette revue de littérature a permis de recueillir un certain nombre de preuves scientifiques nécessaires pour affirmer l'intérêt de la canneberge dans divers domaines de la médecine bucco-dentaire. Les études sélectionnées sont essentiellement des expérimentations *in vitro* tandis que les essais cliniques ne représentent qu'une faible proportion des articles disponibles (5/42, 11,9%). Ceci indique que la recherche scientifique impliquant les extraits de canneberge n'en est encore qu'à ses débuts. Il n'a pas été envisageable de réaliser une revue systématique des essais contrôlés randomisés, présentant pourtant le plus haut niveau de preuve scientifique, du fait de la pauvreté de la littérature disponible.

Les études visant à identifier les propriétés antimicrobiennes de la canneberge à l'encontre des espèces pathogènes utilisent des véhicules et des concentrations différentes. Les principaux véhicules utilisés sont les PAC, les fractions polyphénoliques de canneberge ou les NDM d'extrait de canneberge. Il n'existe à ce jour aucun consensus sur le véhicule à privilégier et sur les concentrations à employer afin d'obtenir un effet inhibiteur optimal.

Malgré un nombre d'essais cliniques insuffisants, l'utilisation de la canneberge dans la lutte contre les caries apparaît plus que crédible. Son activité antimicrobienne vis-à-vis des principales souches cariogènes, à l'état planctonique ou sous forme de biofilms, est mise en évidence par une multitude d'études *in vitro* (Kumar *et al.*, 2019; Philip *et al.*, 2019a; Islam *et al.*, 2020; Kranz *et al.*, 2020; Singhal *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2015). Deux essais cliniques réalisés chez l'homme viennent accroître le niveau de preuve de l'intérêt de la canneberge dans la lutte contre *S. mutans*, l'agent étiologique majeur des lésions carieuses. Le premier essai clinique démontre que les extraits de canneberge possèdent une activité inhibitrice envers *S. mutans* équivalente à celle du produit de désinfection considéré aujourd'hui comme le « gold standard » : la chlorhexidine (Khairnar *et al.*, 2015). Le second met en évidence une réduction significative de la présence de *S. mutans* dans l'environnement buccal (Gupta *et al.*, 2015). D'autres essais cliniques demeurent néanmoins nécessaires afin d'affirmer l'action antibactérienne de la canneberge sur les bactéries responsables des lésions carieuses chez l'homme. Le pouvoir anti-adhésif de la canneberge (Singhal *et al.*, 2020; Souissi *et al.*, 2021), sa capacité à désorganiser le biofilm et à réduire

l'acidogénicité ainsi que l'activité métabolique des bactéries cariogènes (Kim *et al.*, 2015; Philip *et al.*, 2019a, 2019b, 2019c) ont largement été démontrés *in vitro* sur des modèles de biofilms cariogènes. Il est désormais nécessaire d'éprouver ces propriétés anti-biofilms dans des expérimentations menées chez l'homme.

L'activité antimicrobienne de la canneberge sur les bactéries parodonto-pathogènes semble bien plus limitée. Néanmoins, sa capacité à limiter l'incorporation des principales souches pathogènes lors de la constitution des biofilms constitue une arme préventive conséquente dans la lutte contre les maladies parodontales (Sánchez *et al.*, 2020). L'action antiadhésive et l'atteinte portée aux facteurs de virulences des bactéries pathogènes telles que *A. actinomycetemcomitans* ou *P. gingivalis* renforcent l'idée d'une action réelle de la canneberge sur les maladies parodontales (Polak *et al.*, 2013; Rajeshwari *et al.*, 2017; Ben Lagha *et al.*, 2019; Vaillancourt *et al.*, 2022). Des études *in vivo* s'avèrent cependant nécessaires avant d'affirmer un intérêt probant chez l'homme. La littérature scientifique abordant l'action immuno-modulatrice de la canneberge dans le cadre des maladies parodontales est également foisonnante. Ces études *in vitro* montrent de manière synthétique une réduction de la production de médiateurs pro-inflammatoires tandis que davantage de médiateurs anti-inflammatoires sont produits (Tipton *et al.*, 2013, 2013b, 2014, 2016). Les pertes osseuses consécutives à l'initiation et au maintien de l'inflammation par les bactéries parodontales devraient alors être réduites. Une étude *in vivo* menée chez la souris par Polak *et al.*, montre, en effet, une réduction de la sévérité des destructions alvéolaires et confirme partiellement l'effet immuno-modulateur de la canneberge. Néanmoins, d'autres essais doivent être conduits chez l'homme afin de mieux comprendre le rôle de la canneberge dans la lutte contre les parodontopathies.

L'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire ne semble pas s'arrêter à la lutte contre les lésions carieuses et les maladies parodontales. Plusieurs études *in vitro* montrent sa capacité à prévenir l'érosion dentinaire, sans doute en inhibant l'activité des MMP, assurant ainsi une protection au collagène dentinaire (Honorio *et al.*, 2016; Boteon *et al.*, 2017; Islam *et al.*, 2021; Kato *et al.*, 2022). Ces expérimentations ouvrent la perspective d'utiliser des composés de la canneberge dans le domaine des biomatériaux. Il apparaît ainsi concevable de l'utiliser dans les protocoles de collage des résines composites (Wang *et al.* 2021). La canneberge pourrait même faire son entrée dans la composition de ces matériaux résineux afin de

tirer profit de ses propriétés antimicrobiennes (Hrynash *et al.*, 2014). Ici encore, d'autres études *in vitro* sont nécessaires afin de confectionner les meilleurs matériaux et protocoles, puis de les éprouver dans des essais cliniques. D'autres recherches, encore au stade embryonnaire, supposent que la canneberge pourrait être employée comme thérapeutique complémentaire dans les cancers oraux induits par les lignées cellulaires KB (Khairnar *et al.*, 2018; Ankola *et al.*, 2020) ou dans le traitement des candidoses orales (Girardot *et al.*, 2014).

Bien que la plupart des études incluses présentent certaines limites méthodologiques (variables analysées différentes, études non superposables, absence de consensus sur le véhicule et la concentration à employer, faible nombre d'essais cliniques disponibles), les études *in vitro* et *in vivo* réalisées jusqu'à présent identifient un intérêt réel de la canneberge en médecine bucco-dentaire. Elles doivent servir de support à la réalisation d'études ultérieures permettant de concevoir les formulations et protocoles les plus efficaces dans l'idée de les évaluer dans des essais cliniques.

2.6 Conclusion de la revue de littérature

L'examen de la littérature actuellement disponible nous a permis d'identifier et de synthétiser les potentiels intérêts de la canneberge en médecine bucco-dentaire. Bien que la majeure partie des articles intégrés à cette revue soient des études *in vitro*, la canneberge semble présenter des pistes d'utilisation intéressantes dans divers secteurs de la santé orale tels que la cariologie, la parodontologie ou les biomatériaux. D'autres études demeurent néanmoins nécessaires afin de caractériser et de mieux comprendre l'action des différents composés de la canneberge.

Conclusion générale

Cette revue de littérature nous permet de dresser le bilan des connaissances actuelles sur l'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire. Les études aujourd'hui disponibles démontrent des effets antibactériens et anti-biofilms pertinents de la canneberge sur les bactéries cariogènes. Son utilisation à visée préventive, dans des dentifrices par exemple, apparaît ainsi plus qu'envisageable. L'effet immuno-modulateur de la canneberge combiné à ses propriétés anti-biofilms vis-à-vis des bactéries parodonto-pathogènes laisse entrevoir la possibilité de concevoir des outils préventifs et/ou curatifs à base de canneberge sur les maladies parodontales. Le domaine des biomatériaux pourrait aussi profiter de ces recherches, par l'ajout de ce composé antimicrobien à la composition des résines composites ou par perfectionnement des protocoles de collage.

Toutefois, la recherche scientifique au sujet de l'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire n'en est qu'au stade embryonnaire. Les sérieuses pistes mises en exergue par des études *in vitro* ne sont que trop rarement confortées par des expérimentations menées chez l'homme. Davantage d'études sont donc nécessaires pour que la canneberge et ses composés entrent un jour dans l'arsenal thérapeutique du chirurgien-dentiste.

Bibliographie

Références bibliographiques papier :

1. Abu-Obaid E, Salama F, Abu-Obaid A, Alanazi F, Salem M, Auda S. Comparative Evaluation of the Antimicrobial Effects of Different Mouthrinses against *Streptococcus Mutans*: An in Vitro Study. *J Clin Pediatr Dent.* 2019; 43(6): 398-407.
2. Alós JI. [Antibiotic resistance: A global crisis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(10): 692-9.
3. Ankola AV, Kumar V, Thakur S, Singhal R, Smitha T, Sankeshwari R. Anticancer and antiproliferative efficacy of a standardized extract of *Vaccinium macrocarpon* on the highly differentiating oral cancer KB cell line athwart the cytotoxicity evaluation of the same on the normal fibroblast L929 cell line. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* 2020; 24(2): 258-65.
4. Atucha NM, Romecín P, Vargas F, García-Estañ J. Effects of Flavonoids in Experimental Models of Arterial Hypertension. *Curr Top Med Chem.* 2022; 22(9): 735-45.
5. Aviram M, Fuhrman B. Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage-mediated oxidation of LDL and attenuate atherogenesis. *Atherosclerosis.* 1998; 137 Suppl: S45-50.
6. Barea BM, Veeratterapillay R, Harding C. Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update. *Curr Opin Urol.* 2020; 30(6): 845-52.
7. Ben Lagha A, Howell A, Grenier D. Cranberry Proanthocyanidins Neutralize the Effects of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Leukotoxin. *Toxins.* 2019; 11(11): 662.
8. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, Kris-Etherton P, Howell A, Manach C, et coll. Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health. *Adv Nutr.* 2013; 4(6): 618-32.
9. Boots AW, Haenen GRMM, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol.* 2008; 585(2-3): 325-37.
10. Boteon AP, Kato MT, Buzalaf MAR, Prakki A, Wang L, Rios D, et coll. Effect of Proanthocyanidin-enriched extracts on the inhibition of wear and degradation of dentin demineralized organic matrix. *Arch Oral Biol.* 2017; 84: 118-24.
11. Burger O, Weiss E, Sharon N, Tabak M, Neeman I, Ofek I. Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002; 42(3 Suppl): 279-84.
12. Caunii A, Oprean C, Cristea M, Ivan A, Danciu C, Tatu C, et coll. Effects of ursolic and oleanolic on SK-MEL-2 melanoma cells: In vitro and in vivo assays. *Int J Oncol.* 2017; 51(6): 1651-60.
13. Das S. Natural therapeutics for urinary tract infections: a review. *Futur J Pharm Sci.* 2020; 6(1): 64.
14. Diaconeasa Z, Florica R, Rugină D, Lucian C, Socaciu C. HPLC/PDA–ESI/MS Identification of Phenolic Acids, Flavonol Glycosides and Antioxidant Potential in Blueberry, Blackberry, Raspberries and Cranberries. *J Food Nutr Res.* 2014; 2(11): 781-5.

15. Eggula A, V P, K S D, G N, Shaik N, Fatima M. Reversal of Compromised Bond Strength of Bleached Enamel Using Cranberry Extract as an Antioxidant: an In Vitro Study. *Curēus Palo Alto CA*. 2019; 11(11): e6188.
16. Feliciano RP, Krueger CG, Shanmuganayagam D, Vestling MM, Reed JD. Deconvolution of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry isotope patterns to determine ratios of A-type to B-type interflavan bonds in cranberry proanthocyanidins. *Food Chem*. 2012; 135(3): 1485-93.
17. Feliciano RP, Meudt JJ, Shanmuganayagam D, Krueger CG, Reed JD. Ratio of « A-type » to « B-type » proanthocyanidin interflavan bonds affects extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* invasion of gut epithelial cells. *J Agric Food Chem*. 2014; 62(18): 3919-25.
18. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12(1): 41-8.
19. Galarraga-Vinueza ME, Dohle E, Ramanauskaite A, Al-Maawi S, Obreja K, Magini R, et coll. Anti-inflammatory and macrophage polarization effects of Cranberry Proanthocyanidins (PACs) for periodontal and peri-implant disease therapy. *J Periodontal Res*. 2020; 55(6): 821-9.
20. Gao T, Hou M, Zhang B, Pan X, Liu C, Sun C, et coll. Effects of cranberry beverages on oxidative stress and gut microbiota in subjects with *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Funct*. 2021; 12(15): 6878-88.
21. Giraldo L, Javier L. Lipophilisation enzymatique de composés phénoliques et évaluation de leurs propriétés antioxydantes. *Oilseeds fats Crops Lipids*. 2009 ; 16(4-5-6) : 273-5.
22. Girardot M, Guerineau A, Boudesocque L, Costa D, Bazinet L, Enguehard-Gueiffier C, et coll. Promising results of cranberry in the prevention of oral *Candida* biofilms. *Pathog Dis*. 2014; 70(3): 432-9.
23. González de Llano D, Liu H, Khoo C, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem*. 2019; 67(8): 2166-74.
24. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*. 2020; 25(15): 3523.
25. Greene AC, Acharya AP, Lee SB, Gottardi R, Zaleski E, Little SR. Cranberry extract-based formulations for preventing bacterial biofilms. *Drug Deliv Transl Res*. 2021; 11(3): 1144-55.
26. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, et coll. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr*. 2004; 134(3): 613-7.
27. Gudoityte E, Arandarcikaite O, Mazeikiene I, Bendokas V, Liobikas J. Ursolic and Oleanolic Acids: Plant Metabolites with Neuroprotective Potential. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9): 4599.
28. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol*. 2017; 12: 239-46.
29. Gupta A, Bansal K, Marwaha M. Effect of high-molecular-weight component of Cranberry on plaque and salivary *Streptococcus mutans* counts in children: an in

- vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015; 33(2): 128-33.
30. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol.* 2007; 177(6): 2357-60.
 31. Harnly JM, Doherty RF, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Bhagwat S, et coll. Flavonoid content of U.S. fruits, vegetables, and nuts. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(26): 9966-77.
 32. Honorio HM, Boteon AP, Kato MT, Buzalaf MAR, Prakki A, Wang L, et coll. Effect of cranberry and proanthocyanidin in dentin erosion prevention. *Dent Mater.* 2016; 32: e45.
 33. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry.* 2005; 66(18): 2281-91.
 34. Hrynash H, Pilly VK, Mankovskaia A, Xiong Y, Nogueira Filho G, Bresciani E, et coll. Anthocyanin incorporated dental copolymer: bacterial growth inhibition, mechanical properties, and compound release rates and stability by (1)h NMR. *Int J Dent.* 2014; 2014: 289401.
 35. Ikeda Y, Murakami A, Ohigashi H. Ursolic acid: an anti- and pro-inflammatory triterpenoid. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52(1): 26-42.
 36. Islam MdS, Riaz Z, Waqar A, Nassar M, Hossain A, Rahman MM. The Effect of Cranberry, Strawberry and Blueberry Juices on the Viability of Cariogenic Bacteria: An in Vitro Study. *J Int Dent Med Res.* 2020; 13(2): 436-41.
 37. Islam S, Aryal SAC, Nassar M, Tagami J. Bio-Modification of Demineralized Dentin Collagen by Proanthocyanidins-enriched Cranberry: An In-Vitro Study. *J Int Dent Med Res.* 2021; 14(3): 919-24.
 38. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD001321.
 39. Kato MT, Cardoso C de AB, Jordão MC, Galvão RP de O, Iscuissati AGS, Kinoshita AMO, et coll. Effect of the cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) juice on reducing dentin erosion: an in vitro study. *Braz Oral Res.* 2022; 36: e076.
 40. Khairnar MR, Karibasappa GN, Dodamani AS, Vishwakarma P, Naik RG, Deshmukh MA. Comparative assessment of Cranberry and Chlorhexidine mouthwash on streptococcal colonization among dental students: A randomized parallel clinical trial. *Contemp Clin Dent.* 2015; 6(1): 35-9.
 41. Khairnar MR, Wadgave U, Jadhav H, Naik R. Anticancer activity of chlorhexidine and cranberry extract: an in-vitro study. *J Exp Ther Oncol.* 2018; 12(3): 201-5.
 42. Kim D, Hwang G, Liu Y, Wang Y, Singh AP, Vorsa N, et coll. Cranberry Flavonoids Modulate Cariogenic Properties of Mixed-Species Biofilm through Exopolysaccharides-Matrix Disruption. *PloS One.* 2015; 10(12): e0145844.
 43. Kranz S, Guellmar A, Olschowsky P, Tonndorf-Martini S, Heyder M, Pfister W, et coll. Antimicrobial Effect of Natural Berry Juices on Common Oral Pathogenic Bacteria. *Antibiot Basel Switz.* 2020; 9(9): E533.
 44. Kumar V, Ankola A, Sankeshwari R, Jalihal S, Deepak V, Jois H. Assessment of the antimicrobial efficacy of hydroalcoholic fruit extract of cranberry against Socransky complexes and predominant cariogenic, mycotic and endodontic climax communities of the oral cavity: An extensive in-vitro study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019; 23(3): 407-11.

45. Li ZX, Ma JL, Guo Y, Liu WD, Li M, Zhang LF, et coll. Suppression of *Helicobacter pylori* infection by daily cranberry intake: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(4): 927-35.
46. Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng*. 2006; 93(2): 297-305.
47. Lombardo Bedran TB, Palomari Spolidorio D, Grenier D. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate and cranberry proanthocyanidins act in synergy with cathelicidin (LL-37) to reduce the LPS-induced inflammatory response in a three-dimensional co-culture model of gingival epithelial cells and fibroblasts. *Arch Oral Biol*. 2015; 60(6): 845-53.
48. Mao X, Yang Q, Chen D, Yu B, He J. Benzoic Acid Used as Food and Feed Additives Can Regulate Gut Functions. *BioMed Res Int*. 2019; 2019: 5721585.
49. Matsushima M, Suzuki T, Masui A, Kasai K, Kouchi T, Takagi A, et coll. Growth inhibitory action of cranberry on *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 Suppl 2: S175-180.
50. Mattioli R, Francioso A, Mosca L, Silva P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Mol Basel Switz*. 2020; 25(17): E3809.
51. de Medeiros AKB, de Melo LA, Alves RAH, Barbosa GAS, de Lima KC, Porto Carreiro A da F. Inhibitory effect of cranberry extract on periodontopathogenic biofilm: An integrative review. *J Indian Soc Periodontol*. 2016; 20(5): 503-8.
52. Millar CL, Duclos Q, Blesso CN. Effects of Dietary Flavonoids on Reverse Cholesterol Transport, HDL Metabolism, and HDL Function. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2017; 8(2): 226-39.
53. Nandakumar M, Nasim I. Comparative evaluation of grape seed and cranberry extracts in preventing enamel erosion: An optical emission spectrometric analysis. *J Conserv Dent*. 2018; 21(5): 516-20.
54. Nikbazm R, Rahimi Z, Moradi Y, Alipour M, Shidfar F. The effect of cranberry supplementation on *Helicobacter pylori* eradication in *H. pylori* positive subjects: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2022; 128(6): 1090-9.
55. Nowaczyk PM, Bajerska J, Lasik-Kurdyś M, Radziejewska-Kubzdela E, Szewngiel A, Woźniewicz M. The effect of cranberry juice and a cranberry functional beverage on the growth and metabolic activity of selected oral bacteria. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): 660.
56. Oszmiański J, Lachowicz S, Gorzelany J, Matłok N. The effect of different maturity stages on phytochemical composition and antioxidant capacity of cranberry cultivars. *Eur Food Res Technol*. 2018; 244(4): 705-19.
57. Pappas E, Schaich KM. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009; 49(9): 741-81.
58. Pellerin G, Bazinet L, Grenier D. Deacidification of Cranberry Juice Reduces Its Antibacterial Properties against Oral Streptococci but Preserves Barrier Function and Attenuates the Inflammatory Response of Oral Epithelial Cells. *Foods Basel Switz*. 2021a;10(7): 1634.
59. Pellerin G, Bazinet L, Grenier D. Effect of cranberry juice deacidification on its

- antibacterial activity against periodontal pathogens and its anti-inflammatory properties in an oral epithelial cell model. *Food Funct.* 2021b; 12(21): 10470-83.
60. Philip N, Bandara HMHN, Leishman SJ, Walsh LJ. Effect of polyphenol-rich cranberry extracts on cariogenic biofilm properties and microbial composition of polymicrobial biofilms. *Arch Oral Biol.* 2019a; 102: 1-6.
 61. Philip N, Bandara HMHN, Leishman SJ, Walsh LJ. Inhibitory effects of fruit berry extracts on *Streptococcus mutans* biofilms. *Eur J Oral Sci.* 2019b; 127(2): 122-9.
 62. Philip N, Leishman S, Bandara H, Walsh L. Growth Inhibitory Effects of Antimicrobial Natural Products against Cariogenic and Health-Associated Oral Bacterial Species. *Oral Health Prev Dent.* 2020a; 18(1): 537-42.
 63. Philip N, Leishman SJ, Bandara H, Walsh LJ. Polyphenol-Rich Cranberry Extracts Modulate Virulence of *Streptococcus mutans*-*Candida albicans* Biofilms Implicated in the Pathogenesis of Early Childhood Caries. *Pediatr Dent.* 2019c; 41(1): 56-62.
 64. Philip N, Leishman SJ, Bandara HMHN, Healey DL, Walsh LJ. Randomized Controlled Study to Evaluate Microbial Ecological Effects of CPP-ACP and Cranberry on Dental Plaque. *JDR Clin Transl Res.* 2020b; 5(2): 118-26.
 65. Polak D, Naddaf R, Shapira L, Weiss EI, Hourri-Haddad Y. Protective potential of non-dialyzable material fraction of cranberry juice on the virulence of *P. gingivalis* and *F. nucleatum* mixed infection. *J Periodontol.* 2013; 84(7): 1019-25.
 66. Pourmasoumi M, Hadi A, Najafgholizadeh A, Joukar F, Mansour-Ghanaei F. The effects of cranberry on cardiovascular metabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2020; 39(3): 774-88.
 67. Rajeshwari H R, Dhamecha D, Jagwani S, Patil D, Hegde S, Potdar R, et coll. Formulation of thermoreversible gel of cranberry juice concentrate: Evaluation, biocompatibility studies and its antimicrobial activity against periodontal pathogens. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017; 75: 1506-14.
 68. Reed J. Cranberry flavonoids, atherosclerosis and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002; 42(3 Suppl): 301-16.
 69. Rey A. Dictionnaire historique de la langue française. Nouvelle édition. Paris : Dictionnaires Le Robert ; 2010. 11393 p.
 70. Róžańska D, Regulska-Ilow B. The significance of anthocyanins in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Adv Clin Exp Med.* 2018; 27(1): 135-42.
 71. Ruel G, Couillard C. Evidences of the cardioprotective potential of fruits: the case of cranberries. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51(6): 692-701.
 72. Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Bartolomé B, Figuero E, Moreno-Arribas MV, Sanz M, et coll. New Evidences of Antibacterial Effects of Cranberry Against Periodontal Pathogens. *Foods Basel Switz.* 2020; 9(2): E246.
 73. Saura-Calixto F. Concept and health-related properties of nonextractable polyphenols: the missing dietary polyphenols. *J Agric Food Chem.* 2012; 60(45): 11195-200.
 74. Saura-Calixto F, Serrano J, Goñi I. Intake and bioaccessibility of total polyphenols in a whole diet. *Food Chem.* 2007; 101(2): 492-501.
 75. Sharifi-Rad J, Quispe C, Shaheen S, El Haouari M, Azzini E, Butnariu M, et coll. Flavonoids as potential anti-platelet aggregation agents: from biochemistry to health promoting abilities. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62(29): 8045-58.

76. Singhal R, Patil P, Siddibhavi M, Ankola AV, Sankeshwari R, Kumar V. Antimicrobial and Antibiofilm Effect of Cranberry Extract on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus*: An In Vitro Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2020; 13(1): 11-5.
77. Skrovankova S, Sumczynski D, Mlcek J, Jurikova T, Sochor J. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(10): 24673-706.
78. Souissi M, Ben Lagha A, Chaieb K, Grenier D. Effect of a Berry Polyphenolic Fraction on Biofilm Formation, Adherence Properties and Gene Expression of *Streptococcus mutans* and Its Biocompatibility with Oral Epithelial Cells. *Antibiot Basel*. 2021; 10(1): 46.
79. Tipton DA, Babu JP, Dabbous MK. Effects of cranberry components on human aggressive periodontitis gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2013a; 48(4): 433-42.
80. Tipton DA, Carter TB, Dabbous MK. Inhibition of interleukin 1 β -stimulated interleukin-6 production by cranberry components in human gingival epithelial cells: effects on nuclear factor κ B and activator protein 1 activation pathways. *J Periodontal Res*. 2014; 49(4): 437-47.
81. Tipton DA, Cho S, Zacharia N, Dabbous MK. Inhibition of interleukin-17-stimulated interleukin-6 and -8 production by cranberry components in human gingival fibroblasts and epithelial cells. *J Periodontal Res*. 2013b; 48(5): 638-46.
82. Tipton DA, Hatten AA, Babu JP, Dabbous MK. Effect of glycated albumin and cranberry components on interleukin-6 and matrix metalloproteinase-3 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2016; 51(2): 228-36.
83. Vaillancourt K, Ben Lagha A, Grenier D. Effects of a Berry Polyphenolic Fraction on the Pathogenic Properties of *Porphyromonas gingivalis*. *Front Oral Health*. 2022; 3: 923663.
84. Vertuan M, Camim FS, Dokko JR, Prakki A, Rios D, Honório HM. Effect of cranberry on dentin subjected to dental erosion. *Dent Mater*. 2018; 34: e125-e125.
85. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SSH, Yu PH, Wu TY, et coll. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012; 172(13): 988-96.
86. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett*. 2014a; 345(2): 196-202.
87. Wang L, Zhu H, Zhao Y, Jiao R, Lei L, Chen J, et coll. Cranberry anthocyanin as an herbal medicine lowers plasma cholesterol by increasing excretion of fecal sterols. *Phytomedicine* 2018; 38: 98-106.
88. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et coll. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem*. 2014b; 25(1): 1-18.
89. Wang Y, Green A, Yao X, Liu H, Nisar S, Gorski JP, et coll. Cranberry Juice Extract Rapidly Protects Demineralized Dentin against Digestion and Inhibits Its Gelatinolytic Activity. *Materials*. 2021; 14(13): 3637.
90. White BL, Howard LR, Prior RL. Impact of different stages of juice processing on the anthocyanin, flavonol, and procyanidin contents of cranberries. *J Agric Food Chem*. 2011; 59(9): 4692-8.

91. Woźniewicz M, Nowaczyk PM, Kurhańska-Flisykowska A, Wyganowska-Świątkowska M, Lasik-Kurdyś M, Walkowiak J, et coll. Consumption of cranberry functional beverage reduces gingival index and plaque index in patients with gingivitis. *Nutr Res N Y N*. 2018; 58: 36-45.
92. Wu X, Prior RL. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: fruits and berries. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(7): 2589-99.
93. Wu X, Xue L, Tata A, Song M, Neto CC, Xiao H. Bioactive Components of Polyphenol-Rich and Non-Polyphenol-Rich Cranberry Fruit Extracts and Their Chemopreventive Effects on Colitis-Associated Colon Cancer. *J Agric Food Chem*. 2020; 68(25): 6845-53.
94. Zalewska-Piatek BM. Urinary tract infections of Escherichia coli strains of chaperone-usher system. *Pol J Microbiol*. 2011; 60(4): 279-85.
95. Zuo Y, Wang C, Zhan J. Separation, characterization, and quantitation of benzoic and phenolic antioxidants in American cranberry fruit by GC-MS. *J Agric Food Chem*. 2002; 50(13): 3789-94.

Références bibliographiques électroniques :

96. Association des Producteurs de Canneberges du Québec. Canneberges [Internet]. 2022 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur : <http://www.notrecanneberge.com/Contenu/SousPage/Canneberges/Historique>
97. Caron RJ. Analyse des impacts de la production de canneberge au centre-du-Québec en fonction des objectifs de développement durable [mémoire]. [Trois-Rivières, Québec, Canada] : Université de Sherbrooke. Centre Universitaire de Formation en Environnement ; 2009 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur : https://www.agrireseau.net/agroenvironnement/documents/Production_canneberges_dév_dur.pdf
98. Online Etymology Dictionary. Cranberry [Internet]. 2022 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.etymonline.com/search?q=cranberry>
99. Dieti Natura. Canneberge [Internet]. [cité 10 nov 2022]. 2022. Disponible sur : <https://www.dieti-natura.com/plantes-actifs/cranberry.html>
100. Dorion M. Canneberge, cranberry, atoca ou popokwa, telle est la question ! [Internet]. Jardins de France. 2018 ; (651). [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.jardinsdefrance.org/canneberge-cranberry-atoca-ou-popokwa-telle-est-la-question/>
101. Filippone PT. Histoire de la canneberge [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : <https://fr.hiloved.com/histoire-de-la-canneberge/>
102. Fitzpatrick S. Canneberge [Internet]. 2015 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur : <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/canneberge>
103. Henderson B. Pemmican: The original hunter's trail food [Internet]. 2018 [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.themeateater.com/cook/recipes/pemmican-the-original-hunters-trail-food>
104. Jardin des chefs. Qu'est-ce que la canneberge ? [Internet]. [cité 10 nov 2022]. 2022. Disponible sur : <https://www.jardin-des-chefs.fr/qu-est-ce-que-la-canneberge/>
105. Kanata. Tout savoir sur la canneberge (cranberry) ! [Internet]. 2011 [cité 20 oct

- 2022]. Disponible sur : <https://mag.kanata.fr/gastronomie/produits-quebec/la-canneberge.html>
106. Lantin B. Les *vaccinium* ou « myrtilles » dans le monde. Jardins de France [Internet]. 2014 [cité 27 oct 2022] ; (632) : Histoire de plantes. Disponible sur : <https://www.jardinsdefrance.org/wp-content/uploads/jdf-medias/files/SNHF-Jardins%20de%20France-632-annexes%202.pdf>
 107. Léoni J. Physiopathologie de l'athérosclérose [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : <http://www.123bio.net/revues/jleoni/2chap1.html#08-pic1>
 108. Le Monde. La canneberge ou cranberry, contre les infections urinaires [Internet]. [cité 3 juill 2022] Disponible sur : <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-921-canneberge-cranberry-sant.html>
 109. Thomas C. Portrait environnemental de la production de canneberge au Québec [Internet]. 2003 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.agrireseau.net/references/1/Canneberge%20-%20Portrait/Portrait%20canneberge%201.pdf>
 110. Wills K, Michigan State University Extension. Why do we eat cranberries at Thanksgiving? [Internet]. 2014 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: https://www.canr.msu.edu/news/why_do_we_eat_cranberries_at_thanksgiving

Table des matières

<i>Remerciements</i>	5
<i>Sommaire</i>	9
<i>Liste des figures</i>	10
<i>Liste des tableaux</i>	11
<i>Liste des abréviations</i>	12
<i>Introduction</i>	14
1 La canneberge	15
1.1 Présentation	15
1.1.1 Généralités.....	15
1.1.2 Étymologie.....	15
1.1.3 Histoire.....	16
1.1.4 Description botanique et cycle de vie (Thomas, 2003).....	17
1.1.5 Culture (Caron, 2009).....	18
1.2 Composition phyto-chimique	19
1.2.1 Les pro-anthocyanidines (PAC).....	19
1.2.2 Les anthocyanes.....	21
1.2.3 Les acides phénoliques.....	22
1.2.4 Les terpènes.....	22
1.2.5 Les flavonols.....	23
1.3 Propriétés thérapeutiques	24
1.3.1 Sur le système cardio-vasculaire.....	24
1.3.2 Sur le système urinaire.....	26
1.3.3 Sur le tractus gastro-intestinal.....	28
2 Revue de littérature sur les applications ou les utilisations en médecine bucco-dentaire de la canneberge	30
2.1 Introduction	30
2.2 Objectifs	31
2.3 Matériels et méthodes	31
2.3.1 Bases de données.....	31
2.3.2 Mots clefs.....	31
2.3.3 Critères de sélection.....	31
2.3.4 Recherche bibliographique.....	32
2.4 Résultats	33
2.4.1 Sélection des articles inclus.....	33
2.4.2 Composition de la synthèse qualitative.....	34
2.4.3 Effets de la canneberge sur le biofilm bucco-dentaire.....	34
2.4.4 Effets de la canneberge sur les caries.....	39
2.4.5 Effets de la canneberge sur les maladies parodontales.....	47
2.4.6 Effets de la canneberge sur l'érosion et la dégradation de la matrice organique déminéralisée.....	57
2.4.7 Effets de la canneberge dans d'autres domaines de la médecine bucco-dentaire.....	62
2.5 Discussion	67
2.6 Conclusion de la revue de littérature	69
<i>Conclusion générale</i>	70
<i>Bibliographie</i>	71

Vu la demande du doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine sur le rapport du jury :

Président : J.M. MARTRETTE – Professeur des universités
Membre du jury : K. YASUKAWA – Maître de conférences des universités (Co-directeur de thèse)
Membre du jury : C. EGLOFF-JURAS – Maître de conférences des universités
Membre du jury : A. BAUDET – Maître de conférences des universités (Co-directeur de thèse)

la présidente de l'université de Lorraine autorise

Monsieur Baptiste BONNAUD

né à DIJON (Côte d'Or) le 21 décembre 1996,

à soutenir et imprimer sa thèse en vue d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire intitulée :

« L'INTÉRÊT DE LA CANNEBERGE EN MÉDECINE BUCCO-DENTAIRE »

Nancy, le 16 janvier 2023

N° autorisation : 12847 C

La présidente de l'université de Lorraine



H. BOULANGER

BONNAUD Baptiste – L'intérêt de la canneberge en médecine bucco-dentaire

Nancy 2023 : 77 pages, 19 figures, 5 tableaux

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2023

Mots-clefs :

- Canneberge
- Cranberry
- Médecine bucco-dentaire

Résumé :

À travers cette revue de littérature, l'auteur entend interroger la littérature scientifique disponible afin d'identifier les intérêts et applications potentielles de la canneberge en médecine bucco-dentaire. Après une brève présentation de la canneberge et de sa composition phyto-chimique, les informations intéressantes extraites de la littérature ont été présentées dans plusieurs tableaux thématiques. Les résultats obtenus ont été discutés puis synthétisés dans la dernière partie du manuscrit.

Jury :

Président :	Pr Jean-Marc MARTRETTE
Membre :	Dr Claire EGLOFF-JURAS
Directeurs de thèse :	Dr Alexandre BAUDET Dr Kazutoyo YASUKAWA

Adresse de l'auteur :

Baptiste BONNAUD
35 bis, rue de Bonsecours
54000 NANCY