

Hyperproduction de RANTES (CCL5) dans l'os maxillaire et maladies systémiques

HP Dr. Dr. (PhD-UCN) Johann Lechner (Munich)

Le présent article fait référence à la conférence dispensée par Dr. Lechner en mai 2017 à l'occasion du 1^{er} Congrès International de Micro-immunothérapie (ICoMI). La présentation originale est disponible sur le site du Congrès ICoMI (<http://icomi2017.org/plenary-sessions/>)

Introduction

Le développement et la progression des maladies systémiques à médiation immunitaire (en anglais: *SID - Systemic Immune-Mediated Diseases*), telles que les maladies auto-immunes, les maladies neurologiques et même le cancer, sont souvent associées à des inflammations chroniques. De nombreuses années de recherche, menées à mon cabinet de dentisterie holistique, démontrent, à l'aide de technologies modernes de laboratoire, que les ostéolyses/ostéonécroses du maxillaire à dégénérescence graisseuse (en anglais: *Fatty-degenerative osteolysis/osteonecrosis of the jawbone, FDOJ*) représentent un foyer inflammatoire, pouvant avoir un effet négatif sur l'évolution des maladies susmentionnées. Avant d'examiner plus en détail ces mécanismes d'action, il est important de mieux comprendre les caractéristiques principales des FDOJ.

Définition et caractéristiques des FDOJ

Comme l'indique son nom, l'ostéonécrose du maxillaire à dégénérescence graisseuse (également nommée « ostéite chronique des maxillaires », « NICO - en anglais: *Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis*») correspond à une conversion graisseuse et/ou ostéonécrose du tissu spongieux de l'os maxillaire, entraînant le ramollissement et destruction visible des structures osseuses solides normales ainsi que la formation de cavités dans l'espace médullaire. La dégénérescence de l'os spongieux se retrouve fréquemment dans les zones édentées des rétro-molaires/dents de sagesse et s'étend souvent apicalement le long du canal du nerf alvéolaire inférieur (*N. infra alveolaris*). D'un point de vue morphologique, la FDOJ se présente, au stade avancé, sous forme de masses de tissus gras aisément extractibles de la cavité médullaire de l'os maxillaire^{1,2,3,4} (> Fig. 1).

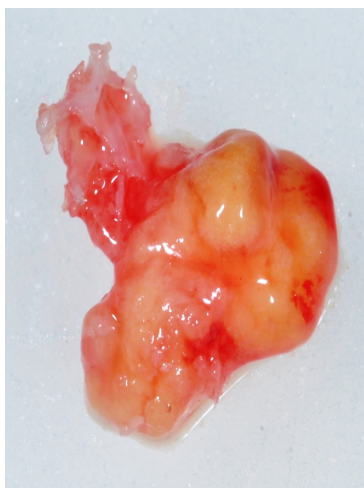


Fig. 1 : Conversion graisseuse typique de l'os spongieux. Échantillon provenant des lésions de FDOJ.

Chaque échantillon de tissu ramolli prélevé à mon cabinet issu des zones d'ostéonécrose et de dégénérescence graisseuse est soumis systématiquement à un examen histopathologique. Sur la base des résultats de plus de 1 000 histologies, nous pouvons définir les lésions de FDOJ selon les caractéristiques suivantes^{1,2,3,4} :

- Le phénomène affectant l'os maxillaire est le résultat d'un approvisionnement métabolique insuffisant, causé par un trouble trophique chronique, c'est-à-dire par des conditions tissulaires ischémiques et fibrotiques.
- On enregistre régulièrement la présence d'adipocytes nécrotiques ou une augmentation du nombre de cellules adipeuses, ayant subi une altération « mousseuse ». Celle-ci indique une dégénérescence mucoïde du tissu adipeux due au manque d'approvisionnement en énergie au niveau du micrométabolisme.
- On n'observe presque pas de cellules inflammatoires aiguës et très peu de cellules inflammatoires chroniques.

Il convient de noter également les caractéristiques principales de la FDOJ sur le plan biochimique. L'analyse Luminex® à base de microsphères (>Fig. 2) utilisé pour évaluer la teneur en cytokines des masses graisseuses extraites de l'os maxillaire atteints d'ostéolyse révèle systématiquement une teneur élevée en chimiokines RANTES (en anglais : *Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*) - également connues sous le nom de CCL5 (en anglais : *Chemokine (C-C motif) ligand 5*). En revanche, d'autres marqueurs d'inflammation aiguë, tels que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6), sont moins fortement exprimés que dans l'os maxillaire sain, utilisé à titre de comparaison^{1,2,3,4}. La FDOJ peut donc être considérée comme un processus immunologique chronique insidieux, qui est associé à une inflammation silencieuse (en anglais : *silent inflammation*).

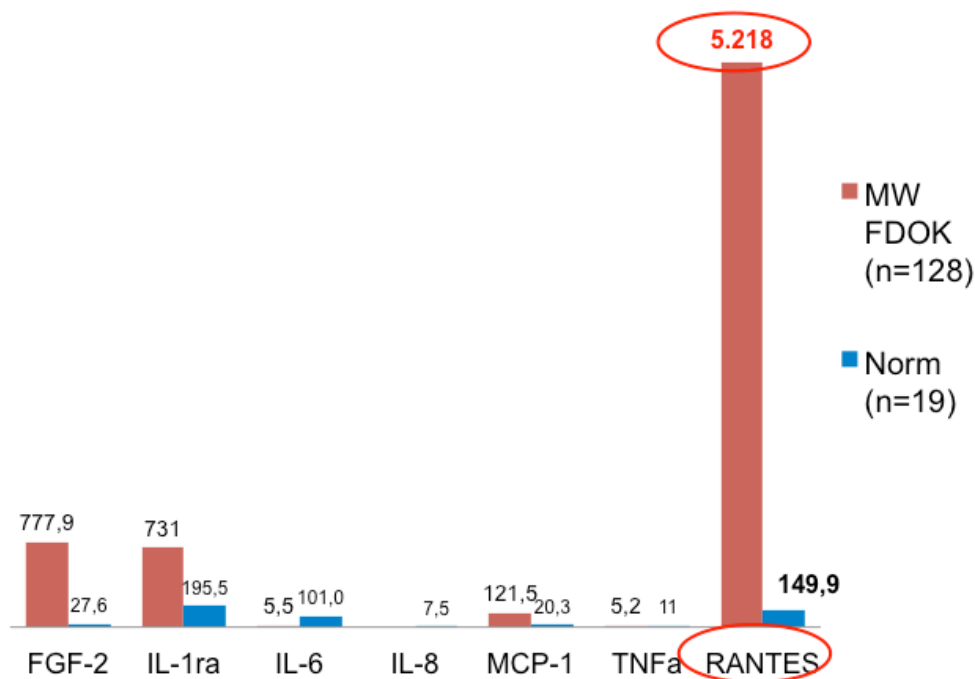


Fig. 2 : Comparaison sous forme d'analyse multiplexe des niveaux en pg/ml de 7 cytokines associées au processus inflammatoire, provenant d'échantillons du tissu graisseux des zones de FDOJ (n = 128, en rouge) ou de l'os maxillaire sain (n=19, en bleu). Les valeurs représentées graphiquement sont des moyennes. Les cytokines mesurées sont les suivantes: FGF-2: *Fibroblast Growth Factor*, IL-1ra : *Interleukin 1 Receptor Antagonist*, IL-6 : *Interleukin 6*, IL-8 : *Interleukin 8*, MCP-1 : *Monocyte Chemotactic protein 1*, TNFa : *Tumor Necrosis Factor alfa*, RANTES : *Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*. [Résultats issus de la présentation du Dr. Lechner, lors du Congrès ICoMI en 2017].

Dans la mesure où la FDOJ est souvent présente dans les zones chirurgicales et d'extraction dentaire, on peut supposer que les troubles métaboliques et immunologiques associés sont dus à un trouble de la cicatrisation causé par des interventions dentaires inappropriées, telles que des obturations canalaires ou l'extraction de dents de sagesse. La présence de taux élevés de RANTES signale alors la phase tardive d'un processus de cicatrisation incomplet et est indice de la transition d'une inflammation aiguë à une inflammation chronique^{5,6}.

Les adipocytes peuvent être considérés comme la source de l'expression continue de RANTES et de l'activité inflammatoire associée dans les zones d'ostéonécrose. En effet, il est suggéré dans la littérature que les adipocytes peuvent produire cette chimiokine et d'autres messagers pro-inflammatoires appelés adipocytokines⁷. Huber et al. ont découvert une expression accrue de RANTES dans le tissu adipeux des patients obèses⁸.

Les fonctions de cette chimiokine et son implication dans diverses maladies sont décrites ci-après.

RANTES : une chimiokine polyvalente

RANTES est une chimiokine à effet pro-inflammatoire. Elle est exprimée par différentes cellules, dont les lymphocytes T, les macrophages, les éosinophiles et les fibroblastes⁹. Cette chimiokine est principalement impliquée dans le recrutement ciblé de cellules T, des cellules dendritiques, des cellules NK (Natural Killer) et de granulocytes sur le site de l'infection ou dans une zone inflammatoire⁸. Elle agit par l'interaction avec les récepteurs CCR1, CCR3 et, plus particulièrement, CCR5. Par ailleurs, elle induit également l'activation et la prolifération de cellules NK en conjonction avec l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron gamma (IFN- γ)¹⁰.

RANTES est donc d'une importance fondamentale dans la lutte contre les infections. Son expression altérée est toutefois associée à la physiopathologie de diverses maladies chroniques. Le nombre de publications scientifiques sur cette chimiokine et sur son association à des maladies immunologiques systémiques, observées dans le cadre d'une recherche bibliographique sur Google Scholar, reflète l'importance médicale de RANTES (>Fig. 3)¹¹. Il s'agit ainsi d'une substance pro-inflammatoire clé dans les maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde¹² ou la sclérose en plaques^{13,14}. Par ailleurs, RANTES semble jouer un rôle dans l'induction ou la progression du cancer^{9,15}. Des taux élevés de cette chimiokine se retrouvent aussi dans la tumeur primaire et dans les métastases¹⁶.

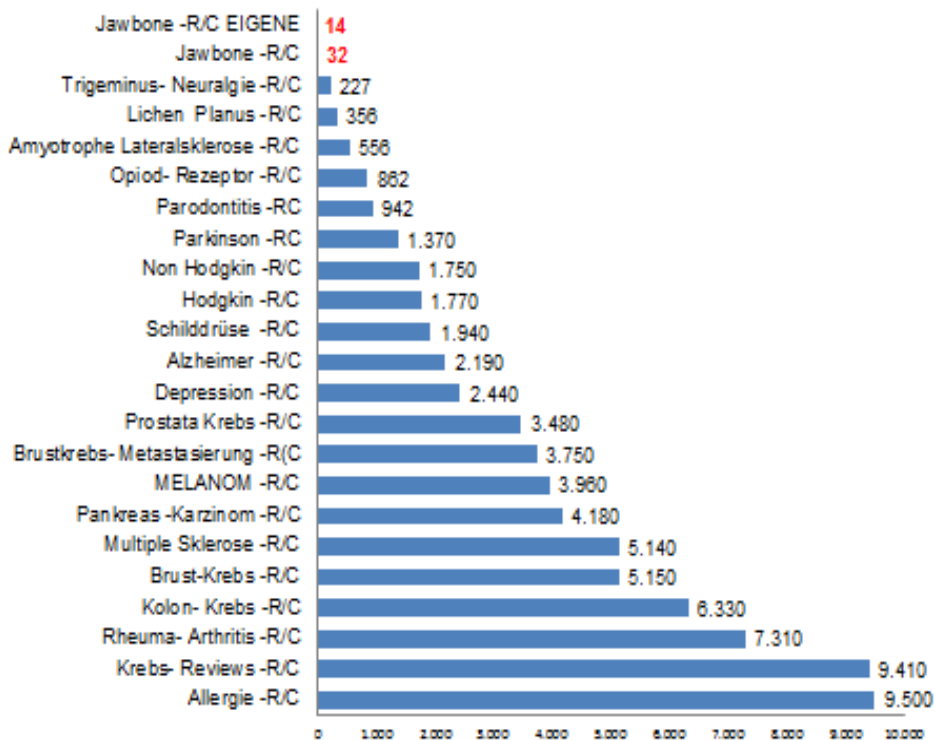


Fig. 3 : Connexion entre une hyperactivation de l'expression de RANTES et le développement de maladies systémiques immunologiques : représentation graphique des résultats de recherche obtenus sur Google Scholar.

Relation entre la FDOJ et les maladies systémiques

Les aspects susmentionnés suggèrent que les zones de FDOJ peuvent agir comme des facteurs de stress systémiques avec des cascades de transduction de signaux hyperactivées de RANTES et peuvent donc être impliquées dans la physiopathologie de diverses maladies chroniques. Dans ce sens, l'augmentation sur plusieurs années des concentrations de RANTES dans les zones de FDOJ, bien que quasiment invisible d'un point de vue clinique - sous forme d'*inflammation silencieuse* - peut s'accompagner de dérives inflammatoires et dégénératives dans d'autres systèmes organiques. En cas de persistance, des pathologies et troubles organiques finissent par apparaître.

Lorsque le patient est préalablement atteint d'une maladie chronique, la présence d'une inflammation silencieuse affectant l'os maxillaire peut induire des altérations organiques et des carences supplémentaires, et affaiblir ainsi encore plus l'état général du patient. Un cercle vicieux susceptible d'affecter négativement l'évolution de la maladie en découle^{1,5}.

Afin de soulager l'ensemble du système, il apparaît donc fondamental - en particulier pour les patients atteints de SID - de diagnostiquer et de traiter de manière fiable les foyers d'inflammation dans les zones de FDOJ.

FDOJ : diagnostic et traitement

Il convient de souligner que les lésions de FDOJ sont quelquefois négligées ou ne sont pas toujours reconnues dans les consultations de dentisterie, étant donné les difficultés de diagnostic existantes par radiographie conventionnelle, qui ne montrent pas l'étendue et la localisation réelles des ostéolyses que de manière très limitée¹⁷. Pour permettre un meilleur diagnostic de ce phénomène, une nouvelle technique à même de mesurer la densité osseuse du maxillaire appelée en anglais *Through-transmission alveolar ultrasonography* (TAU)), a été conçue. Il s'agit là d'une procédure complémentaire non intrusive pour l'évaluation du diagnostic radiologique susmentionné¹⁸.

Le traitement actuel d'une lésion FDOJ consiste en l'élimination chirurgicale de la zone affectée. L'objectif est d'éliminer la source de l'expression chronique de RANTES - les adipocytes - présents dans les cavités de l'os maxillaire. La prise de l'unitaire utilisé en micro-immunothérapie RANTES 27CH en *ultra-low doses* est par ailleurs recommandée en complément de l'assainissement des zones de FDOJ. Elle permet de réguler à la baisse les voies de signalisation inflammatoires médiées par RANTES, et de réduire le taux sérique de cette chimiokine¹⁹.

Étude de suivi : effet de l'assainissement des zones de FDOJ combiné à l'administration de RANTES 27CH

En Janvier 2018, le *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* a publié un suivi évaluant l'effet de l'assainissement chirurgical des zones de FDOJ combiné à l'administration de l'unitaire utilisé en micro-immunothérapie RANTES 27CH en *ultra-low doses* chez des patients atteints de SID (> Tableau 1 : Caractéristiques des patients)¹⁹. L'étude portait sur 46 patients traités par l'assainissement des zones d'ostéolyse suivi, pour 41 d'entre eux, par la prise d'1 gélule/jour de l'unitaire RANTES 27CH sur une durée d'un mois. Pour tous les patients, les taux de RANTES ont été contrôlés par analyse sérologique avant l'intervention chirurgicale (première consultation, V0), puis entre 20 et 526 jours plus tard (examen de contrôle, V1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients. Ce tableau est ici reproduit avec la permission des auteurs et de la revue *Journal of Biological Regulators & Homeostatic agents*.¹⁹

Variabes	Patients souffrant d'ostéonécrose du maxillaire à dégénérescence graisseuse non traités avec RANTES 27CH (n=5)	Patients souffrant d'ostéonécrose du maxillaire à dégénérescence graisseuse traités avec RANTES 27CH (n=41)
Sexe	M (n=2) ; F (n=3)	M (n=16) ; F (n=25)
Syndrome de fatigue chronique	M (n=0) ; F (n=0)	M (n=8) ; F (n=2)
Cancer du sein	F (n=0)	F (n=5)
Sclérose en plaques	M (n=0) ; F (n=1)	M (n=1) ; F (n=3)
Polyarthrite rhumatoïde	M (n=1) ; F (n=1)	M (n=4) ; F (n=4)
Allergie	M (n=1) ; F (n=0)	M (n=0) ; F (n=1)
Thyroïdite de Hashimoto	M (n=0) ; F (n=0)	M (n=0) ; F (n=1)
Migraine	M (n=0) ; F (n=0)	M (n=0) ; F (n=1)
Névràlgie du trijumeau	M (n=0) ; F (n=1)	M (n=3) ; F (n=4)
Ostéoporose	M (n=0) ; F (n=0)	M (n=0) ; F (n=1)
Pas de SID (maladie systémique à médiation immunitaire)	M (n=0) ; F (n=0)	M (n=1) ; F (n=2)
Nombre de jours après V0 (V1)	35-160	20-526

Chez les 5 patients n'ayant pas pris de RANTES 27CH en *ultra-low* doses après l'assainissement des zones de FDOJ, on note des valeurs sériques accrues de cette chimiokine lors de l'examen de contrôle, par rapport à la première consultation (test de Wilcoxon-Mann-Whitney, $p=0,062$, $n=5$) (>Fig. 4A). En revanche, chez les patients auxquels l'unitaire utilisé en micro-immunothérapie a été administré en accompagnement de l'intervention chirurgicale de la mâchoire, les valeurs sériques de RANTES montrent une tendance à la baisse (test de Wilcoxon-Mann-Whitney, $p=0,129$, $n=41$) (>Fig. 4B). Il est important de noter que seuls les patients ayant été soumis à l'examen de contrôle (V1) dans les 50 jours suivant la première visite (V0) présentaient une réduction significative du taux de RANTES (paired t-test, $p=0,034$, $n=15$) (>Fig. 4C). Cela suggère que ces patients ont répondu comme prévu aux mesures thérapeutiques initiées.

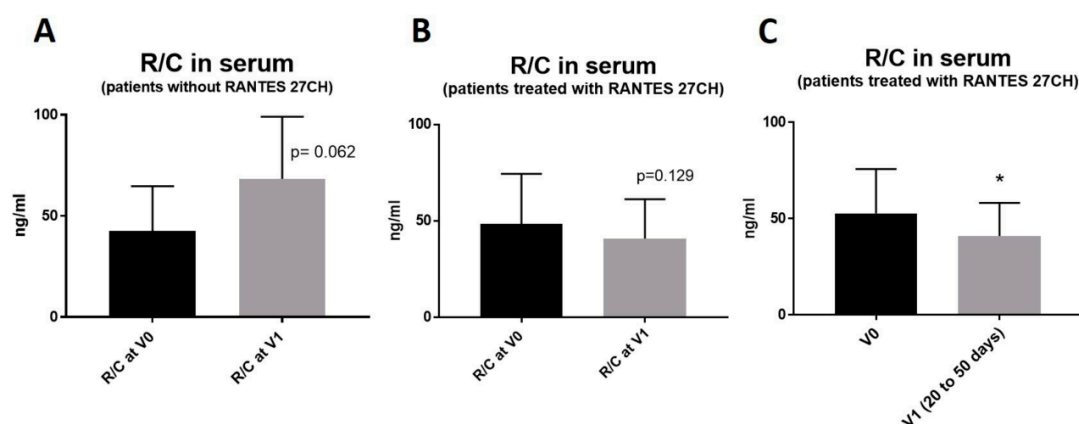


Fig. 4 : Taux de RANTES (en ng/ml) chez les patients traités (n=41) et non traités (n=5) avec RANTES 27 CH, lors de la première consultation (V0, colonne en noir) ou l'examen de contrôle (V1, colonne en gris). Pour évaluer la signification statistique, le seuil de signification considéré a été $p=0.05$. Cette figure est reproduite ici avec la permission des auteurs et de la revue *Journal of Biological Regulators & Homeostatic agents*¹⁹.

Il a également pu être constaté que seuls les patients dont les valeurs de RANTES étaient supérieures à 40 ng/ml en V0 présentaient une réduction des taux sériques lors de l'examen de contrôle (test de Wilcoxon-Mann-Whitney, $p=0,0013$, $n=26$). Des différences liées au sexe ont également été observées dans la réponse au traitement initié. Seuls les hommes dont les concentrations de RANTES étaient supérieures à 40 ng/ml en V0 présentaient une réduction du taux sérique de cette chimiokine en V1 (test de Wilcoxon-Mann-Whitney, $p=0,0002$, $n=13$). Il est important de rappeler qu'il s'agit ici de résultats préliminaires devant être confirmés dans le cadre d'une étude plus large aux critères d'inclusion et d'exclusion mieux définis.

Cliquez ici pour voir l'article complet (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504363>)

Conclusion pratique

Les zones de FDOJ - considérées comme sources d'*inflammation silencieuse* - peuvent devenir des régions de stress chronique pour l'organisme, en présence de voies de signalisation RANTES hyperactivées, et contribuer au développement ou à la progression de maladies systémiques à médiation immunitaire. Il est donc conseillé de penser à ce phénomène dans les stratégies de diagnostic et de traitement des SID. Dans ce sens, l'extraction chirurgicale des structures ramollies de l'os maxillaire accompagnée de l'administration de l'unitaire RANTES 27CH utilisé en micro-immunothérapie peut avoir une influence positive sur l'état général du patient. L'objectif est d'obtenir, pour le patient, des bénéfices thérapeutiques à l'échelle locale, mais aussi systémique.

Bibliographie

- ¹ Lechner J, Schuett S, von Baehr V. Aseptic-avascular osteonecrosis: local "silent inflammation" in the jawbone and RANTES/CCL5 overexpression. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2017; 9:99-109.
- ² Lechner J, von Baehr V. Hyperactivated Signaling Pathways of Chemokine RANTES/CCL5 in Osteopathies of Jawbone in Breast Cancer Patients-Case Report and Research. *Breast Cancer (Auckl)*. 2014; 8:89-96.
- ³ Lechner J, Mayer W. Immune messengers in Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis (NICO) in jaw bone and systemic interference. *Eur J Integr Med* 2010; 2: 71-77.
- ⁴ Lechner J, von Baehr V. RANTES and FGF-2 in Jawbone Cavitations –Triggers for Systemic Disease? *Int J of General Medicine* 2013; 6:277– 290.
- ⁵ Lechner J, von Baehr V. Chemokine RANTES/CCL5 as an unknown link between wound healing in the jawbone and systemic disease: is prediction and tailored treatments in the horizon? *EPMA J*. 2015; 6(1):10.
- ⁶ Lechner J. Der schwierige Patient mit mehrdimensionaler Pathogenese. Beginnt Multimorbidität mit einem Zahn-Kiefer-Störfeld? *CO.med - Fachmagazin für Complementär-Medizin*. 2016; 4:
- ⁷ Stulnig T. Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes. *J Klin Endocrinol Stoff*. 2009; 2(3): 17-21.
- ⁸ Huber J et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(8):3215-3221.
- ⁹ Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol*. 2001; 22(2):83-87.
- ¹⁰ Soria G, Ben-Baruch A. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. *Cancer Lett*. 2008; 267(2):271-285.
- ¹¹ Lechner J, von Baehr V. Kieferherd und systemische Entzündungen - Literaturrecherche zu RANTES Publikationen. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft*. 2017; 30:38-41 .
- ¹² Rathanaswami P et al. Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES and interleukin-8 genes by inflammatory cytokines. *J Biol Chem*. 1993; 268(8):5834-5839.
- ¹³ Bolin LM et al. Primary sensory neurons migrate in response to the chemokine RANTES. *Journal of Neuroimmunology*. 1998; 81(1-2): 49-57.
- ¹⁴ Sindern E et al. Differential release of beta-chemokines in serum and CSF of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2001; 104(2):88-91.
- ¹⁵ Karnoub AE et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007; 449(7162):557-63.
- ¹⁶ Wigler N et al. Breast carcinoma: a report on the potential usage of the CC chemokine RANTES as a marker for a progressive disease. *Isr Med Assoc J*. 2002; 4(11 Suppl):940-943.
- ¹⁷ Lechner J. Validation of dental X-ray by cytokine RANTES-comparison of X-ray findings with cytokine overexpression in jawbone. *Clin Cosmet Investig Dent* 2014; 6:71-79.
- ¹⁸ Bouquot J, Margolis M, Shankland W, Imbeau J. Through-transmission alveolar ultra-sonography (tau)—a new technology for evaluation of medullary diseases. Correlation with histopathology of 285 scanned jaw sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:210.

¹⁹ Floris I, Lechner J, Lejeune B. Follow-up of patients with systemic immunological diseases undergoing fatty-degenerative osteolysis of the jawbone surgery and treated with RANTES 27CH. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* 2018; 32(1):37-45.