

# Les polyphénols de la canneberge : Effets bénéfiques potentiels contre la carie dentaire et la maladie parodontale

Laetitia Bonifait, DEA; Daniel Grenier, PhD

## Auteur-ressource

Dr Grenier

Courriel : daniel.grenier@greb.ulaval.ca



## SOMMAIRE

Au cours de la dernière décennie, les fruits de la canneberge et leurs composants moléculaires ont fait l'objet d'une attention grandissante de la part des chercheurs en santé humaine. Plus spécifiquement, les polyphénols de haut poids moléculaire isolés de la canneberge ont démontré des propriétés prometteuses à l'égard de la carie dentaire et de la maladie parodontale. Ces polyphénols constituent de potentiels agents anti-carie puisqu'ils inhibent la production d'acides organiques par les bactéries cariogènes de même que leur capacité à former un biofilm. De plus, les polyphénols de la canneberge peuvent réduire la réponse inflammatoire ainsi que la production et l'activité des enzymes protéolytiques qui contribuent à la destruction de la matrice extracellulaire lors de la maladie parodontale. Les polyphénols de la canneberge interfèrent également avec les diverses activités (y compris la formation du biofilm et les propriétés d'adhérence) de *Porphyromonas gingivalis*, l'agent étiologique principal de la parodontite chronique. Cet article fait la synthèse des données scientifiques supportant le potentiel des polyphénols de la canneberge pour la prévention et/ou le traitement des maladies buccodentaires.

Citez cet article comme suit : *J Can Dent Assoc* 2010;76:a130\_f

La canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) est un arbrisseau qui croît dans les tourbières des régions froides du nord-est de l'Amérique du Nord. Le fruit de la canneberge, avec les raisins Concord (*Vitis labrusca*) et les bleuets (*Vaccinium* spp), est l'un des 3 fruits originaires d'Amérique du Nord. La canneberge est vendue sous forme de produits frais, de fruits séchés, de jus et de poudres en gélules. Les extraits de canneberge sont particulièrement riches en polyphénols<sup>1</sup>, incluant les flavonoïdes, qui possèdent des propriétés biologiques pouvant procurer des effets bénéfiques sur la santé humaine.

Les applications thérapeutiques de la canneberge remontent au 17<sup>e</sup> siècle et visaient notamment le soulagement du scorbut et des troubles de l'estomac et du foie<sup>2</sup>. Aujourd'hui, il est bien reconnu que la consommation de jus de

canneberge exerce un effet préventif pour les infections urinaires chez la femme<sup>3-5</sup>. La capacité des polyphénols de haut poids moléculaire (tannins) de la canneberge à inhiber l'adhérence du pathogène *Escherichia coli* aux muqueuses du tractus urinaire est responsable de cet effet bénéfique<sup>6</sup>. Ces mêmes polyphénols peuvent également prévenir l'adhérence de *Helicobacter pylori* à la muqueuse gastrique et interrompre une étape critique lors du développement d'ulcères gastriques chez l'humain<sup>7,8</sup>. Certains extraits de la canneberge exercent également un effet inhibiteur sur l'adhérence et le pouvoir infectieux du virus influenza responsable de la grippe<sup>9</sup>. En plus de leurs effets sur certains agents infectieux, il a été démontré que des fractions polyphénoliques préparées à partir de la canneberge inhibaient la prolifération de

cellules cancéreuses dans la bouche, le colon et la prostate<sup>10</sup> et de ce fait pouvaient potentiellement contribuer à la prévention de certaines formes de cancer<sup>11</sup>. Enfin, plusieurs données scientifiques suggèrent un potentiel effet bénéfique de la canneberge pour les maladies cardiovasculaires<sup>11</sup>.

Dans le domaine buccodentaire, diverses études ont démontré que les polyphénols de la canneberge possédaient plusieurs propriétés pouvant leur conférer des effets bénéfiques potentiels pour le traitement et/ou la prévention de la carie dentaire et de la maladie parodontale.

### Composition chimique des extraits des fruits de la canneberge

Plusieurs des études réalisées à ce jour ont utilisé une fraction nommée NDM (*non-dialysable material*), laquelle est obtenue par dialyse du jus de canneberge concentré. Une analyse chimique de la fraction NDM a révélé qu'elle contient environ 65 % de proanthocyanidines et une quantité beaucoup plus faible (0,35 %) d'anthocyanines<sup>12</sup>. Howell et collaborateurs<sup>6</sup> ont déterminé que les proanthocyanidines oligomériques isolées à partir des fruits de la canneberge inhibaient *in vitro* l'adhérence de *E. coli* aux cellules uro-épithéliales et seraient responsables de l'effet préventif rapporté dans le cas des infections du tractus urinaire. Les proanthocyanidines oligomériques présentes dans les fruits de la canneberge sont uniques puisqu'elles sont de type A (double liaison entre les unités d'épicatéchine) alors que la majorité des proanthocyanidines oligomériques retrouvées dans les autres fruits sont de type B (simple liaison)<sup>6,13</sup>.

### Étiologie de la carie dentaire et de la maladie parodontale

La cavité buccale abrite un des écosystèmes microbiens les plus complexes de l'organisme humain. Il est estimé que plus de 700 espèces bactériennes différentes colonisent les divers sites de la cavité buccale.<sup>14</sup> Le biofilm dentaire qui se développe sur les tissus durs et mous de la cavité buccale est composé de bactéries, de cellules épithéliales, de protéines, d'enzymes et de débris alimentaires qui sont intégrés dans une matrice extracellulaire de polysaccharide<sup>15</sup>. Le biofilm dentaire est à l'origine des 2 principales infections bactériennes de la cavité buccale, soit la carie dentaire et la maladie parodontale.

La carie dentaire est l'une des maladies infectieuses les plus répandues chez l'homme. Il s'agit d'une maladie multifactorielle qui se caractérise par une déminéralisation acide de l'émail de la dent. Les acides organiques produits par les bactéries cariogènes, dont *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sobrinus*, à la suite de la fermentation des sucres de l'alimentation (principalement le sucrose), réduisent le pH des biofilms à des niveaux inférieurs à 5,5, une condition favorable à la dissolution de l'émail de la dent<sup>16</sup>.

Les maladies parodontales affectent les tissus entourant et supportant les dents. Elles évoluent selon un mode épisodique avec des phases actives de destruction, des phases

de latence et des phases de guérison. La gingivite est une maladie dont le processus d'inflammation est limité à la gencive libre alors que la parodontite est une maladie progressive qui affecte l'ensemble des tissus de soutien de la dent, incluant le ligament parodontal et l'os alvéolaire. Deux principaux facteurs sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie parodontale : l'accumulation sous-gingivale de parodontopathogènes à gram négatif anaérobies strictes<sup>17</sup> et la réponse immunodestructrice de l'hôte face à l'agression constante par ces pathogènes<sup>18</sup>.

### Canneberge et carie dentaire

Au cours des dernières années, plusieurs chercheurs ont essayé d'identifier des substances comestibles non-toxiques pouvant interférer avec la formation du biofilm cariogène. À cet effet, il a été démontré que les composants de la canneberge pourraient avoir un effet bénéfique contre la carie dentaire en inhibant la production d'acides organiques par les bactéries cariogènes, la formation du biofilm par *S. mutans* et *S. sobrinus*, de même que l'adhérence et la coaggrégation d'un nombre considérable d'espèces de streptocoques buccaux.

Yamanaka et collaborateurs<sup>19</sup> ont évalué l'effet du jus de canneberge sur la capacité d'adhérence de plusieurs espèces de streptocoques buccaux à des billes d'hydroxyapatite pré-traitées avec de la salive. Lorsque les bactéries sont exposées au jus de canneberge, leur adhérence aux billes diminue significativement. De plus, le caractère hydrophobe des cellules s'avère réduit en fonction de la concentration en jus de canneberge. Dans cette étude, les auteurs ont démontré que la fraction NDM inhibait de 80 % à 95 % la formation du biofilm chez les streptocoques à l'étude (*S. sobrinus*, *S. mutans*, *Streptococcus criceti*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis* et *Streptococcus mitis*). D'autres groupes<sup>20,21</sup> ont par la suite confirmé la capacité d'extraits de la canneberge à prévenir la formation du biofilm par les streptocoques cariogènes. Il a également été rapporté que les polyphénols de la canneberge entraînaient la désorption de *S. sobrinus* d'un biofilm dentaire artificiel<sup>22</sup>. Ces observations suggèrent que les polyphénols de la canneberge peuvent inhiber la colonisation des surfaces dentaires par les streptocoques buccaux et, par conséquent, ralentir le développement de la plaque dentaire cariogène.

Weiss et collaborateurs<sup>23</sup> ont étudié l'effet d'un bain de bouche supplémenté avec la fraction NDM sur la santé buccodentaire. Après 6 semaines d'usage quotidien du bain de bouche, les auteurs ont démontré une réduction significative de la microflore totale, notamment de l'espèce *S. mutans*. Les mêmes auteurs ont de plus démontré *in vitro* que la fraction NDM inhibe l'adhérence de *S. sobrinus* à une surface d'hydroxyapatite pré-traitée avec de la salive, supportant les résultats obtenus chez leur cohorte de sujets<sup>23</sup>.

Le glucane et le fructane sont des polysaccharides qui jouent un rôle primaire dans l'adhérence des bactéries aux surfaces dentaires et dans la maturation du biofilm. Divers groupes ont démontré que l'inhibition de l'adhérence de

**Tableau 1** Résumé des propriétés bénéfiques des polyphénols de la canneberge relativement à la carie dentaire et à la maladie parodontale

Carie dentaire	Maladie parodontale
Diminution de la production de polysaccharides extracellulaires	Inhibition de la formation du biofilm et des propriétés d'adhérence des bactéries parodontopathogènes
Inhibition de la production d'acides par les bactéries cariogènes	Inhibition des activités protéolytiques d'origine bactérienne et tissulaire
Inhibition de la fonction des protéines liant les glucanes	Inhibition de la production de cytokines par les cellules immunitaires et mucosales
Réduction de la formation du biofilm dentaire	Inhibition de la production de métalloprotéinases matricielles par les cellules immunitaires et mucosales

*S. mutans* au biofilm dentaire par la canneberge était dépendante de l'inactivation de la glucosyltransférase et de la fructosyltransférase, 2 enzymes extracellulaires produites par *S. mutans* qui catalysent la formation du glucane et du fructane, respectivement<sup>20,24</sup>. Les protéines liant les glucanes présentes sur la surface de *S. mutans* contribuent également à la formation du biofilm<sup>25</sup>. Koo et collaborateurs<sup>26</sup>, qui ont utilisé des surfaces d'hydroxyapatite prétraitées aux glucanes, ont démontré que le jus de canneberge bloque significativement l'adhérence de *S. mutans* aux sites de liaison des glucanes.

En résumé, les polyphénols de la canneberge peuvent influencer le processus de formation de la carie dentaire en affectant la colonisation des surfaces dentaires et la production d'acides par les bactéries cariogènes (**tableau 1**).

### Canneberge et maladie parodontale

La colonisation des sites sous-gingivaux par les bactéries parodontopathogènes est une étape déterminante pour l'initiation de la maladie parodontale. La capacité de ces bactéries à former un biofilm et à adhérer aux tissus de l'hôte joue ainsi un rôle majeur dans la parodontite<sup>2</sup>. La fraction NDM de la canneberge inhibe la formation du biofilm par *Porphyromonas gingivalis*<sup>27</sup> et *Fusobacterium nucleatum*<sup>28</sup>, 2 bactéries associées à la parodontite chronique. La fraction NDM peut également inhiber l'adhérence de *P. gingivalis* à diverses protéines, incluant le collagène de type I<sup>27</sup>, et réduire les coagrégations bactériennes impliquant les bactéries parodontopathogènes<sup>23</sup>.

Les fortes activités protéolytiques des bactéries du complexe rouge décrites par Socransky et collaborateurs<sup>17</sup> (p. ex., *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*) jouent un rôle important dans la destruction des tissus parodontaux. Bodet et collaborateurs<sup>29</sup> ont rapporté que la fraction NDM de la canneberge inhibait les ac-

tivités protéolytiques de ces 3 espèces. Plus précisément, les polyphénols agissent au niveau de l'activité des gingipaines de *P. gingivalis*, de l'activité trypsine de *T. forsythia* et de l'activité chymotrypsine de *T. denticola*. Ces observations permettent de déduire que la fraction NDM a le potentiel de limiter la multiplication de ces espèces bactériennes dans les poches parodontales puisque leur croissance repose sur la disponibilité en acides aminés et peptides; elle peut également réduire la destruction des tissus médiée par l'action des protéinases bactériennes.

La production incontrôlée et continue de cytokines pro-inflammatoires, incluant l'interleukine-1 $\beta$  et le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ , par les cellules de l'hôte suivant leur agression par les bactéries parodontopathogènes contribue significativement à la destruction des tissus de soutien de la dent<sup>18</sup>.

Bodet et collaborateurs<sup>12</sup> ont démontré que la fraction NDM de la canneberge inhibait la production de ces cytokines pro-inflammatoires par les macrophages suivant une stimulation par le lipopolysaccharide de parodontopathogènes reconnus dont *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, et *T. forsythia*. Dans une autre étude, le même groupe a rapporté des effets similaires de la fraction NDM en utilisant un modèle de fibroblastes gingivaux<sup>30</sup>. Les composants de la canneberge semblent agir par une inhibition des protéines de signalisation cellulaire, conduisant à une baisse de la régulation de la protéine d'activation 1 (AP-1), un important facteur de transcription des gènes codant pour les médiateurs pro-inflammatoires.

Plusieurs études appuient la prémisse selon laquelle les métalloprotéinases matricielles (MMPs) sécrétées par les cellules de l'hôte jouent un rôle clé dans la parodontite. En fait, la maladie parodontale se caractérise par une forte concentration de MMPs dans le fluide crévicaire gingival, ce qui conduit à la perte du collagène gingival, à la dégradation du ligament parodontal et à la résorption de l'os alvéolaire<sup>31</sup>. La fraction NDM de la canneberge inhibe la sécrétion de MMP-3 et MMP-9 par les fibroblastes gingivaux et les macrophages suivant une stimulation par le lipopolysaccharide d'*A. actinomycetemcomitans*<sup>32</sup>; elle inhibe également l'activité catalytique de ces 2 enzymes et de l'élastase. À nouveau, la fraction NDM semble agir en inhibant l'expression et la phosphorylation de diverses protéines intracellulaires impliquées dans l'activation de la protéine AP-1 des fibroblastes<sup>32</sup>. Les polyphénols de la canneberge ont également le potentiel de réduire la destruction des tissus de soutien de la dent en inhibant l'activité des enzymes hydrolytiques sécrétées par les cellules de l'hôte.

En résumé, les polyphénols de la canneberge peuvent agir simultanément sur diverses cibles thérapeutiques,

offrant un potentiel intéressant pour le contrôle et la prévention de la parodontite (**tableau 1**).

## Conclusion

Les polyphénols de la canneberge, plus spécifiquement les proanthocyanidines présentes dans la fraction NDM isolée à partir du jus de canneberge, semblent démontrer un potentiel intéressant pour la prévention et/ou le traitement de la carie dentaire et de la maladie parodontale. Toutefois, les résultats obtenus *in vitro* sont difficilement transposables à une situation *in vivo*, où l'environnement buccal pourrait interférer avec les propriétés biologiques de ces molécules. Outre l'étude de Weiss et collaborateurs<sup>23</sup> qui a démontré qu'une fraction polyphénolique intégrée à un bain de bouche pouvait entraîner une réduction significative de *S. mutans*, aucune étude clinique sur un nombre significatif de sujets n'a encore été réalisée. Des études cliniques en ce sens sont donc primordiales.

Il est peu probable que la consommation de jus de canneberge en soi puisse avoir un effet bénéfique sur la santé buccale à cause du temps de contact insuffisant entre les surfaces buccodentaires (dents, gencives) et les polyphénols de la canneberge. De plus, le sucre additionné aux boissons de canneberges, de même que l'acidité qui les caractérise, peuvent contribuer à la déminéralisation de l'émail des dents. Des études visant à isoler et à caractériser les molécules bioactives présentes dans les extraits de la canneberge s'avèrent donc nécessaires. Ces molécules pourraient ainsi être intégrées à des produits d'hygiène buccale dans le but de vérifier leurs effets bénéfiques potentiels dans un contexte de prévention des maladies buccodentaires. De plus, une application localisée de ces substances bioactives dans les sites parodontaux malades, par irrigation ou mise en place d'une fibre résorbable, pourrait permettre de moduler la réponse de l'hôte, d'inhiber les enzymes impliquées dans la destruction de la matrice extracellulaire et d'atténuer la virulence des parodontopathogènes. Dans une telle éventualité, les polyphénols de la canneberge pourraient contribuer à réduire l'utilisation d'antibiotiques et prévenir de ce fait le développement de résistances bactériennes. ❖

## LES AUTEURS



**Mme Bonifait** est étudiante au doctorat en microbiologie à l'Université Laval, Québec.



**Le Dr Grenier** est professeur titulaire à la Faculté de médecine dentaire et directeur du Groupe de recherche en écologie buccale, Université Laval, Québec.

**Remerciements** : Les fonds pour la recherche sur la canneberge menée dans le laboratoire du Dr Grenier proviennent des Instituts de recherche en santé du Canada et du Cranberry Institute.

**Écrire au** : Dr Daniel Grenier, Groupe de recherche en écologie buccale, Faculté de médecine dentaire, Université Laval, 2420, de la Terrasse, Québec (Québec) G1V 0A6.

Les auteurs n'ont aucun intérêt financier déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

## Références

- Vvedenskaya IO, Rosen RT, Guido JE, Russell DJ, Mills KA, Vorsa N. Characterization of flavonols in cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) powder. *J Agric Food Chem*. 2004;52(2):188-95.
- Eck P. The American cranberry. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press. 1990.
- Cimolai N, Cimolai T. The cranberry and the urinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(11):767-76.
- Lavigne JP, Bourg G, Botto H, Sotto A. [Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature]. *Pathol Biol (Paris)*. 2007;55(8-9):460-4. Epub 2007 Oct 1. [French].
- Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1413-9. Epub 2004 Apr 26.
- 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.
- Burger O, Ofek I, Tabak M, Weiss EI, Sharon N, Neeman I. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000;29(4):295-301.
- Shmueli H, Burger O, Neeman I, Yahav J, Samra Z, Niv Y, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to the antiadhesion activity of a high-molecular-weight constituent of cranberry. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50(4):231-5.
- Weiss EI, Hourri-Haddad Y, Greenbaum E, Hochman N, Ofek I, Zakay-Rones Z. Cranberry juice constituents affect influenza virus adhesion and infectivity. *Antiviral Res*. 2005;66(1):9-12.
- Seeram NP, Adams LS, Hardy ML, Heber D. Total cranberry extract versus its phytochemical constituents: antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *J Agric Food Chem*. 2004;52(9):2512-7.
- Neto CC. Cranberry and blueberry: evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(6):652-64.
- Bodet C, Chandad F, Grenier D. Anti-inflammatory activity of a high-molecular-weight cranberry fraction on macrophages stimulated by lipopolysaccharides from periodontopathogens. *J Dent Res*. 2006;85(3):235-9.
- Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod*. 2000;63(9):1225-8.
- Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721-32.
- Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:7-15.
- Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res*. 2004;38(3):204-11.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.
- Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2000;24:239-52.
- Yamanaka A, Kimizuka R, Kato T, Okuda K. Inhibitory effects of cranberry juice on attachment of oral streptococci and biofilm formation. *Oral Microbiol Immunol*. 2004;19(3):150-4.
- Duarte S, Gregoire S, Singh AP, Vorsa N, Schaich K, Bowen WH, et al. Inhibitory effects of cranberry polyphenols on formation and acidogenicity of *Streptococcus mutans* biofilms. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;257(1):50-6.
- Yamanaka-Okada A, Sato E, Kouchi T, Kimizuka R, Kato T, Okuda K. Inhibitory effect of cranberry polyphenol on cariogenic bacteria. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2008;49(3):107-12.
- Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Cranberry high molecular weight constituents promote *Streptococcus sobrinus* desorption from artificial biofilm. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(3):247-51.
- Weiss EI, Kozlovsky A, Steinberg D, Lev-Dor R, Bar Ness Greenstein R, Feldman M, et al. A high molecular mass cranberry constituent reduces

- mutans streptococci level in saliva and inhibits in vitro adhesion to hydroxyapatite. *FEMS Microbiol Lett.* 2004;232(1):89-92.
24. Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Effect of a high-molecular-weight component of cranberry on constituents of dental biofilm. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):86-9. Epub 2004 May 26.
25. Banas JA, Vickerman MM. Glucan-binding proteins of the oral streptococci. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(2):89-99.
26. Koo H, Nino de Guzman P, Schobel BD, Vacca Smith AV, Bowen WH. Influence of cranberry juice on glucan-mediated processes involved in *Streptococcus mutans* biofilm development. *Caries Res.* 2006;40(1):20-7.
27. Labrecque J, Bodet C, Chandad F, Grenier D. Effects of a high-molecular-weight cranberry fraction on growth, biofilm formation and adherence of *Porphyromonas gingivalis*. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):439-43. Epub 2006 May 30.
28. Yamanaka A, Kouchi T, Kasai K, Kato T, Ishihara K, Okuda K. Inhibitory effect of cranberry polyphenol on biofilm formation and cysteine proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res.* 2007;42(6):589-92.
29. Bodet C, Piché M, Chandad F, Grenier D. Inhibition of periodontopathogen-derived proteolytic enzymes by a high-molecular-weight fraction isolated from cranberry. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(4):685-90. Epub 2006 Feb 10.
30. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Cranberry components inhibit interleukin-6, interleukin-8, and prostaglandin E production by lipopolysaccharide-activated gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2007;115(1):64-70.
31. Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 2006;38(5):306-21.
32. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Inhibition of host extracellular matrix destructive enzyme production and activity by a high-molecular-weight cranberry fraction. *J Periodontal Res.* 2007;42(2):159-68.