

UNIVERSITE DE NANTES
UNIVERSITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
D'ODONTOLOGIE

ANNEE :

N°: 63

**LES PROTEINE DE LA MATRICE DE L'EMAIL :
FONDEMENTS SCIENTIFIQUE DE LEUR
UTILISATION CLINIQUE.**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

BREUILH Lise

Née le 22 décembre 1982

Le devant le jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain JEAN

Directeur : Monsieur le Docteur A. SOUEIDAN

Assesseur : Madame le Docteur S. DAJEAN-TRUTAUD

Assesseur : Monsieur le Docteur J. DEMOERSMAN.

INTRODUCTION:	7
1. Présentation du parodonte:	9
1.1. Parodonte sain:.....	9
1.1.1. Définition du parodonte:	9
1.1.2. Composants du parodonte:	10
1.1.2.1. La gencive:.....	10
1.1.2.1.1. Définition:	10
1.1.2.1.2. Anatomie:	10
1.1.2.1.2.1. Aspect clinique:.....	10
1.1.2.1.2.2. La gencive libre:.....	12
1.1.2.1.2.3. La gencive attachée:.....	13
1.1.2.1.2.4. L'espace biologique:	13
1.1.2.1.3. Développement de l'épithélium gingival:	14
1.1.2.1.4. Développement du tissu gingival d'attache :	15
1.1.2.2. L'os alvéolaire:.....	15
1.1.2.2.1. Composition des procès alvéolaires:	15
1.1.2.2.2. Fonctions des procès alvéolaires:	16
1.1.2.3. Le Ligament parodontal:	16
1.1.2.3.1. Définition et localisation:.....	16
1.1.2.3.2. Description et structure:.....	16
1.1.2.3.2.1. La Matrice extracellulaire (MEC):.....	17
1.1.2.3.2.2. Organisation des fibres:	19
1.1.2.3.2.3. Les cellules:	20
1.1.2.3.2.4. La substance fondamentale:.....	21
1.1.2.3.2.5. Des corps calcifiés:	22
1.1.2.3.3. Origine et développement:	22
1.1.2.3.4. Les fonctions du ligament parodontal:	23
1.1.2.4. Le cément:	24
1.2. Vascularisation et innervation du parodonte:	24
1.2.1. Vascularisation sanguine:.....	24
1.2.1. Système lymphatique:	26
1.2.3. Innervation du parodonte:.....	27
2. Parodonte pathologique:	28
2.1. Définition:	28
2.2. Etiopathogénie des maladies parodontales:	28

2.3. Du parodonte sain au parodonte pathologique:	30
2.2.1. Lésion initiale:.....	30
2.2.2. Histopathologie de l'inflammation gingivale:.....	30
2.2.3. Changements cliniques dus à l'inflammation gingivale:.....	31
2.2.4. La lésion établie:.....	32
2.2.5. La lésion avancée:.....	32
3. Les ciments, la cémentogénèse:	35
3.1. Définition du ciment:	35
3.2. Caractéristiques physiques du ciment:	35
3.2.1. Dureté:.....	35
3.2.2. Couleur:.....	35
3.2.3. Perméabilité:.....	36
3.3. Composition chimique et biochimique du ciment:	36
3.3.1. Fraction minérale:.....	36
3.3.3. Fraction organique:.....	37
3.4. Structure du ciment:.....	37
3.4.1. Classifications:.....	37
3.4.2. Les cellules du ciment:	38
3.4.2.1. Les cémentoblastes:	38
3.4.2.2. Les cémentocytes:	39
3.4.2.3. Les cémentoclastes:	40
3.4.2.4. Les cellules épithélioïdes:	40
3.4.3. Les fibres du ciment:	41
3.4.3.1. Fibres intrinsèques:.....	41
3.4.3.2. Fibres extrinsèques:.....	41
3.5. Le ciment acellulaire afibrillaire (C.A.A.):	41
3.5.1. Structure:.....	41
3.5.2. Localisation:.....	41
3.5.3. Fonction:.....	42
3.5.4. Formation:	42
3.6. Le ciment cellulaire à fibres extrinsèques (C.A.F.E.):	43
3.6.1. Localisation:.....	43
3.6.2. Formation:	43
3.6.3. Structure:.....	44

3.6.4. Fonction:.....	44
3.7. Le ciment cellulaire à fibres intrinsèques (C.C.F.I.):.....	45
3.7.7. Localisation:.....	45
3.7.2. Fonction:.....	45
3.7.3. Formation:	46
3.8. Le ciment acellulaire à fibres intrinsèques et le ciment cellulaire mixte stratifié (C.A.F.I. et C.C.M.S.):	46
3.9. Physiologie du ciment :	48
3.9.1. Fonctions:.....	48
3.9.2. Les hormones :	49
3.9.3. Les facteurs de croissance :	49
3.10. Séquences de la cimentogénèse radiculaire chez l'homme:	50
3.10.1. La gaine épithéliale de Hertwig (G.E.H.):	50
3.10.1.1.évolution au niveau apical de la G.E.H. :	51
3.10.1.2. Évolution au niveau coronaire de la gaine épithéliale:	51
3.10.2. Fragmentation de la G.E.H.:.....	52
3.10.3. Cémentoblastes et cimentogénèse:	52
4. Objectifs du traitement parodontal:	54
4.1. Les différents modes de cicatrisation:	54
4.1.1. La réparation:	54
4.1.2. La régénération:	55
4.2. Les différentes thérapeutiques parodontales:	55
4.2.1. Les thérapeutiques aboutissant à la formation d'un long épithélium de jonction:.....	55
4.2.2. Les thérapeutiques ayant pour but une régénération parodontale:	56
4.2.2.1. La R.T.G.:	56
4.2.2.2. Les greffes:	56
4.2.2.3. Une nouvelle approche: l'utilisation des protéines dérivées de la matrice de l'émail (EMD):.....	56
5. Découverte et description des protéines de l'émail dans le ciment:	58
5.1. Découverte des protéines de l'émail dans le ciment : historique.....	58
5.2. Les protéines de la matrice de l'émail et les amélogénines:	59
5.3. Qu'est-ce que l'Emdogain®?:	61
5.3.1. Formulation de l'Emdogain®:	61

5.3.1.1. Quels EMD? Quels protéines?.....	61
5.3.1.2. Quel substrat?.....	62
5.4. Les amélogénines : premières études concernant ces nouvelles découvertes:	62
5.3.1 Hammarström L, Heijl L et Gestrelus S:"Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins".	63
5.3.2 Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC et coll.: "Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization".	68
5.3.3 Gestrelus S, Andersson C, Lidstrom D et coll.: "in vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative".	75
5.3.4. Heijl L.: "Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human expérimental defect. A case report".....	78
5.3.5. Heijl L, Heden G, Svardstrom G et Ostren A.: "Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects".	79
5.4. Conclusions de ces études:	82
6. Mécanismes biologiques des effets des protéines de la matrice de l'émail:.....	83
6.1. Propriétés et modes d'action des EMD:.....	84
6.1.1. Régulation des gènes associés au ciment:	84
6.1.2. Potentialisation de la recolonisation de la surface radiculaire par les cellules du ligament parodontal:	85
6.1.3. Stimulation de la prolifération des cellules du ligament parodontal:	86
6.1.4. Stimulation des cellules mésenchymateuses aux dépends des cellules épithéliales:	86
6.1.5. Augmentation de l'adhérence cellulaire:	87
6.1.6. Amélioration de la cicatrisation cellulaire:	87
6.1.7. Création d'un milieu propice à la réparation tissulaire:	88
6.1.8. Inhibition de la croissance des pathogènes :.....	89
6.1.9. Limites :	90
6.1.10. Schéma récapitulatif des modes d'action des protéines de la matrice de l'émail:	90
6.2. Revue des effets des EMD sur la régénération ligamentaire, cémentaire et osseuse:.....	92
6.2.1. Stimulation de la régénération ligamentaire:	93

6.2.1.1. Etudes in vitro sur la stimulation de la régénération ligamentaire:	93
6.2.1.2. Etudes in vivo animal sur la stimulation de la régénération ligamentaire:	94
6.2.1.3. Etudes in vivo sur l'humain de la stimulation de la régénération ligamentaire:	95
6.2.2. Stimulation de la régénération du ciment:	97
6.2.2.1. Etudes in vitro sur la stimulation de la régénération du ciment:	97
6.2.2.2. Etudes in vivo sur l'animal de la stimulation de la régénération du ciment:	98
6.2.2.3. Etudes in vivo sur l'humain de la stimulation de la régénération du ciment:	99
6.2.3. Stimulation de la régénération osseuse:.....	101
6.2.3.1. Etudes in vitro sur la stimulation de la régénération Osseuse:.....	101
6.2.3.2. Etudes in vivo sur l'animal de la stimulation de la régénération osseuse:	102
6.2.3.3. Etudes in vivo sur l'humain de la stimulation de la régénération osseuse:	103
6.2.4. Sécurité de l'utilisation clinique des EMD:	104
7. Comparaison des résultats, chez l'homme, des différentes techniques de régénération parodontale:	107
7.1. Données actuelles sur l'utilisation des EMD en parodontologie:	107
7.2. Intérêts des EMD par rapport à la RTG, selon la review de Marco Esposito et ses collaborateurs en 2004:	110
8. Perspectives d'utilisation:	111
8.1. En implantologie:.....	111
8.2. En endodontie :.....	111
8.3. En dermatologie et en vasculaire :.....	112
CONCLUSION:	113
TABLEAU DES ABREVIATIONS:.....	115
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	116

INTRODUCTION:

Le Parodonte est l'ensemble des tissus de soutien de la dent (odonte). Il comprend : l'os alvéolaire, le ligament alvéo-dentaire ou desmodonte, la gencive et le cément. Le ligament alvéolo-dentaire prend ancrage sur la dent grâce au cément. Il existe plusieurs types de cément cellulaire ou fibrillaire. Le cément cellulaire à fibres extrinsèque (C.A.F.E.) paraît assurer l'ancrage dentaire.

Les maladies parodontales regroupent toutes les atteintes des tissus de soutien de la dent. Ce sont des maladies inflammatoires plurifactorielles d'origine infectieuses. Les thérapeutiques parodontales consistent essentiellement à désorganiser le biofilm bactérien responsable de la pathologie notamment au niveau de la surface radiculaire. Le détartrage/surfaçage radiculaire est une part importante de la thérapeutique étiologique. Néanmoins, il ne permet généralement qu'une cicatrisation de type long épithélium de jonction. En effet, le surfaçage de la racine dentaire par les instruments de détartrage/surfaçage élimine une partie du cément. La maladie parodontale est donc stoppée, mais sans cément, aucune régénération parodontale n'est possible.

Un des objectifs de la recherche actuelle sur les thérapeutiques parodontales est d'obtenir une reconstitution tissulaire *ad integrum*, c'est à dire une régénération tissulaire. Les connaissances sur le parodonte ont permis de mettre au point différentes techniques aboutissant à une régénération des tissus parodontaux : la régénération tissulaire guidée (ou RTG) et les greffes osseuses.

En 1997, de nouvelles propriétés des protéines dérivées de la matrice de l'émail (EMD) sont découvertes. Les premières observations effectuées suite à une application de EMD sur la racine dentaire dénudée lors d'une chirurgie parodontale ont montré une régénération des tissus parodontaux. Quelles sont les propriétés de ces protéines ? Quelles protéines en particulier ? Quels effets ont-elles sur les cellules parodontales ? Quels sont les mécanismes induisant la régénération parodontale grâce à ces protéines ? Quels sont les fondements scientifiques de leur utilisation clinique ?

Autant de questions auxquelles nous allons tenter de répondre dans cette thèse à travers une revue de la littérature. Au préalable, nous ferons un rappel approfondi du parodonte. Ensuite nous présenterons et détaillerons les différents types de ciments ainsi que la cémentogénèse. Enfin nous décriront le cheminement qui a permis de mettre sur le marché un produit innovant qui fait actuellement partie de l'arsenal thérapeutique: l'Emdogain®.

1. Présentation du parodonte: [19] [71] [128]

1.1. Parodonte sain:

1.1.1. Définition du parodonte:

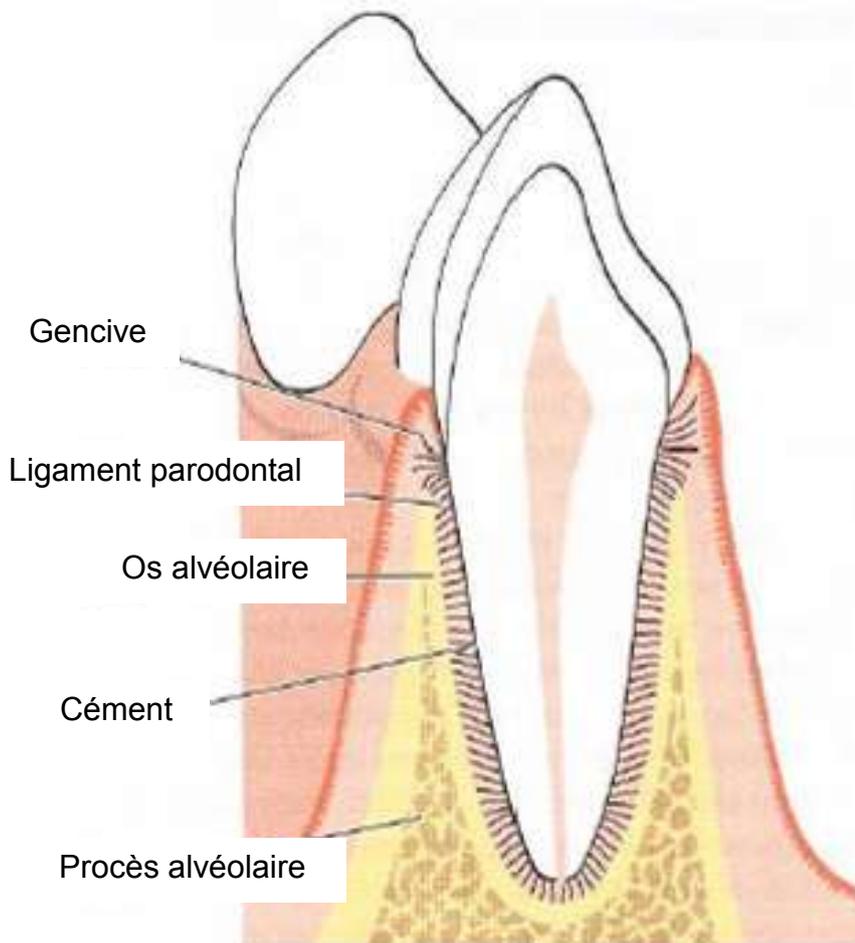


figure 1 : Anatomie du parodonte. d'après Lindhe (2003)

Le parodonte correspond à l'ensemble des tissus qui, de manière collective, supportent et investissent la dent, c'est à dire la gencive, l'os alvéolaire, le ligament parodontal et le cément (fig.1). [38]

1.1.2. Composants du parodonte:

1.1.2.1. La gencive:

1.1.2.1.1. Définition:

La gencive représente la portion de la muqueuse orale qui recouvre la partie de l'os alvéolaire supportant les organes dentaires et le pourtour cervical de la couronne dentaire. Elle est composée de l'épithélium gingival et de tissu conjonctif sous-jacent, la lamina propria. Le composant épithélial de la gencive est constitué par l'épithélium oral gingival, l'épithélium oral sulculaire et l'épithélium de jonction.

1.1.2.1.2. Anatomie:

1.1.2.1.2.1. Aspect clinique:



figure 2 : Aspect clinique (photo: Dr. Demoersman)

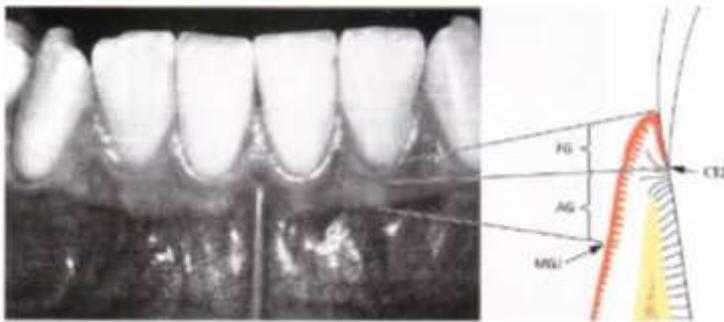
Critères d'évaluation	Aspect clinique
<i>Aspect de surface</i>	Légèrement granité Structures sous-jacentes non visibles Gencive libre (ou marginale), séparée de la gencive adhérente par le sillon marginal souvent peu marqué, plaquée contre l'émail et difficile à mobiliser.

Couleur	Gencive est rose corail chez les caucasiens, parfois rouge pâle Peut présenter des colorations brunes, non pathologiques chez d'autres ethnies Ligne de jonction muco-gingivale marquant clairement la délimitation entre la gencive et la muqueuse alvéolaire plus rouge, lisse et brillante.
Epaisseur	Papille dentaire remplissant les espaces interdentaires.
Profondeur du sulcus	Inférieure à 3 millimètres.
Forme	Festonnée Concavité orientée vers la couronne, le niveau le plus haut correspond à la papille dentaire des espaces interdentaires.
Consistance	Ferme
Tendance au saignement	Aucune

Figure 3 : Caractéristiques cliniques de la gencive saine.

Deux parties sont différenciables au sein de la gencive :

- la gencive libre
- la gencive attachée.



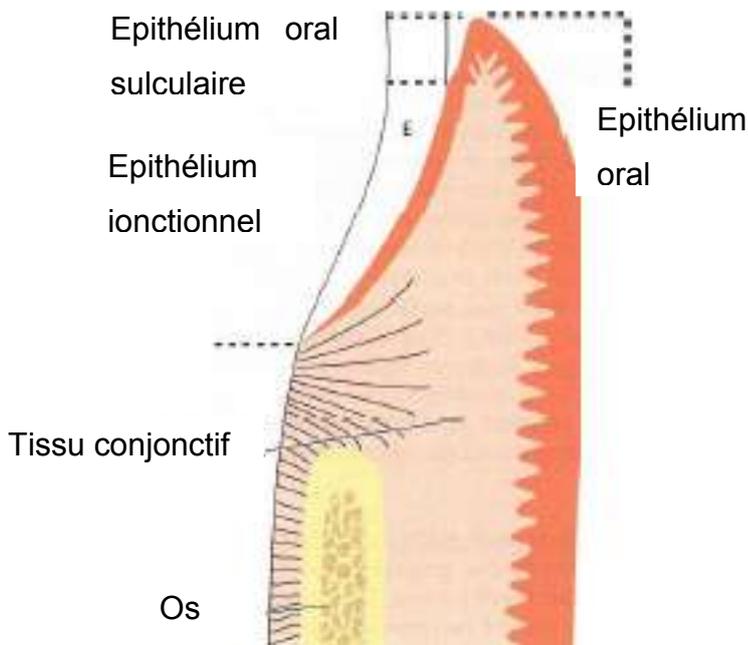
FG : gencive libre.
 AG : gencive attachée
 MGJ : jonction mucogingivale
 CEJ : jonction amélo-
 cémentaire

Figure 4 : Gencive libre et gencive attaché. d'après Lindhe (2003).

1.1.2.1.2.2. La gencive libre:

La gencive libre est rose corail et a une consistance ferme. Du côté vestibulaire ou lingual, la gencive libre s'étend de la jonction mucogingivale au sillon gingival qui est situé au niveau de la jonction émail-cément. La gencive libre comprend tous les tissus (épithélium et conjonctif) situés coronairement à une ligne horizontale passant par la jonction émail-cément .

L'épithélium de la gencive libre peut être divisé en 3 portions :

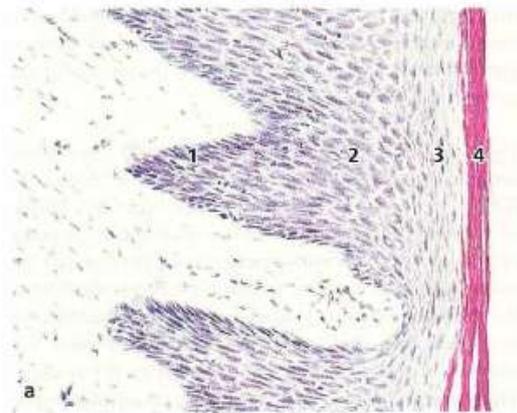


1. L'épithélium oral, en regard de la cavité buccale,
2. L'épithélium oral sulculaire, en regarde de la dent sans être en contact avec la surface dentaire,
3. L'épithélium jonctionnel ou de jonction, qui permet le contact entre la dent et la gencive.

Figure 5 : Epithélie de la gencive libre d'après Lindhe (2003).

Au niveau de l'épithélium oral, la jonction entre l'épithélium oral et le tissu conjonctif est très ondulée. Les portions de tissu conjonctif projetées dans l'épithélium sont appelées papilles conjonctives et sont séparées les unes des autres par des crêtes épithéliales.

L'épithélium oral est kératinisé, stratifié et squameux. Il peut être divisé en quatre parties en fonction du degré de différenciation des kératinocytes le constituant, soit, de l'intérieur vers l'extérieur :



1. stratum germinativum : la couche basale
2. stratum spinosum : couche épineuse
3. stratum granulosum : couche granuleuse
4. stratum corneum : couche cornée, ou kératinisée

Figure 6 : Histologie de l'épithélium oral d'après Lindhe (2003).

Les kératinocytes représentent 90% de la population cellulaire de l'épithélium oral. Les 10% restants, sont composés de mélanocytes, de cellules de Langherhans, de cellules de Merkel's et de cellules de l'inflammation.

1.1.2.1.2.3. La gencive attachée:

La gencive attachée ou adhérente est la partie de gencive kératinisée qui est supportée par l'os alvéolaire et les fibres dento-gingivales. Elle est délimitée apicalement par la ligne de jonction muco-gingivale et coronairement par le sillon gingival. Celui-ci n'est observable que chez 30 à 40% des adultes.

1.1.2.1.2.4. L'espace biologique:

L' espace biologique se situe entre la partie la plus coronaire de l'attache épithéliale et le sommet de la crête alvéolaire . Il est composé de deux niveaux :

- l'attache épithéliale ou épithélium jonctionnel.
- l'attache conjonctive superficielle.

il mesure en moyenne 2,04 millimètres de hauteur, à raison de 1 mm environ pour chaque niveau. [139]

Toute agression de l'attache épithélio-conjonctive peut créer une inflammation risquant d'engendrer une lésion parodontale.

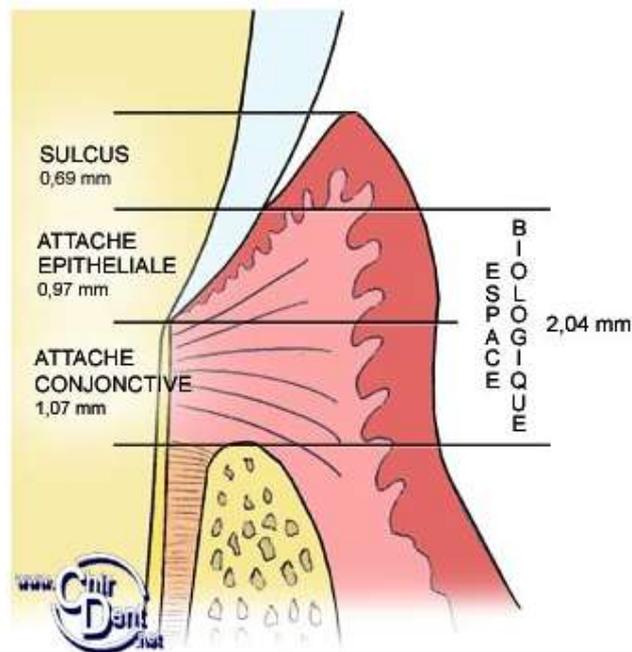


figure 7 : Schématisation de l'espace biologique d'après web dentaire [139]

1.1.2.1.3. Développement de l'épithélium gingival:

L'épithélium de jonction maintient une attache directe à la surface de la dent. A partir du moment où les cellules de l'épithélium de jonction entrent en contact avec la surface dentaire, elles produisent une lame basale interne et sont attachées à celle-ci par de nombreux hémidesmosomes.

Sur la dent saine, l'épithélium de jonction (attache épithéliale) se termine à la jonction émail-cément. Des trousseaux de collagène condensés sont accrochés au ciment cellulaire à fibres extrinsèques (C.A.F.E.) juste en dessous de l'épithélium de jonction. Ils forment l'attache des tissus attenants. Sa stabilité est indispensable au maintien de la hauteur de l'épithélium de jonction : sa migration apicale est ainsi limitée.

1.1.2.1.4. Développement du tissu gingival d'attache :

Pendant le développement du parodonte, les fibroblastes de la gencive n'entrent pas en contact avec la surface dentaire. Au contraire, les fibroblastes du ligament parodontal sont juxtaposés à la surface dentaire peu après la dislocation de la gaine épithéliale de Hertwig. La matrice collagénique du tissu conjonctif gingival est bien organisée en trousseaux de fibres, ce qui constitue l'appareil fibreux supra alvéolaire gingival. Il est constitué de fibres transseptales, circulaires, semi-circulaires, trans-gingivales et inter-gingivales qui se connectent et relient la dent adjacente à l'arcade dentaire. Ces fibres empêchent la rotation des dents sur elles-même et limite la mésialisation dentaire physiologique.

1.1.2.2. L'os alvéolaire:

Les os maxillaire et mandibulaire de l'humain adulte peuvent être subdivisés en deux portions :

- le procès alvéolaire, accueillant les racines dentaires
- le corps basal.

1.1.2.2.1. Composition des procès alvéolaires:

Le procès alvéolaire est constitué :

- du mur alvéolaire de l'alvéole dentaire,
- de la lamina dura ou paroi alvéolaire
- de l'os spongieux entre l'os alvéolaire proprement dit et la paroi alvéolaire.

L'os alvéolaire a une épaisseur de 0,1 à 0,4 mm et est composé d'os haversien, lamellaire et fasciculé.

Il existe des ouvertures qui connectent le ligament parodontal aux espaces osseux proches. Celles-ci correspondent aux canaux de Volkmann à travers lesquels passent les nerfs et les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les procès alvéolaires sont des structures osseuses dépendantes de la pression dentaire : ils commencent leur développement lors de la formation et de l'éruption dentaire et ils sont en perpétuel remaniement.

1.1.2.2. Fonctions des procès alvéolaires:

L'os alvéolaire présente plusieurs fonctions :

- le maintien des racines dentaires dans l'alvéole
- l'insertion des fibres de Sharpey dans l'os alvéolaire. C'est la fonction la plus importante.
- l'absorption et la distribution des forces générées par les contacts dentaires et la mastication.

1.1.2.3. Le Ligament parodontal:

1.1.2.3.1. Définition et localisation:

Le ligament parodontal (PDL= periodontal ligament) est constitué du ligament gingival et du ligament alvéolo-dentaire. Il est situé entre la surface dentaire et l'alvéole.

1.1.2.3.2. Description et structure:

Sa largeur est d'environ 0,34 mm et elle augmente aux endroits les plus sollicités fonctionnellement. Elle est donc plus importante en cas de bruxisme. Elle est aussi plus faible sur les dents incluses, peu sollicitées.

Le ligament parodontal est un tissu conjonctif comprenant une matrice extracellulaire très fibrillaire, des cellules, une substance fondamentale et des corps calcifiés. Ces éléments sont retrouvés dans des proportions variables (fig 8).

Type d'élément	Pourcentage
Fibroblastes	35
Collagène	51
Vaisseaux	10
Nerfs	1
Fibres oxytalanes	0,45
Autres cellules	2,44

Figure 8 : Eléments constitutifs du ligament parodontal d'après Ten Cate .

1.1.2.3.2.1. La Matrice extracellulaire (MEC):

La matrice extracellulaire du ligament parodontal est très fibrillaire. Elle est formée par :

- des protéines collagéniques (fig 9.)
 - des protéines fibrillaires telles que :
 - le collagène de type I d'un diamètre fin (55nm)
 - le collagène de type III (identique au tissu conjonctif foetal)
 - le collagène de type V
 - des protéines non fibrillaires telle que :
 - le collagène de type IV,
 - le collagène de type VI (associé aux fibres oxytalanes)
 - le collagène de type XII
- des protéines non collagéniques :
 - les glycoprotéines (fibronectine, tenascine)
 - les protéoglycannes

- les glycosaminoglycanes (chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, kératane sulfate, acide hyaluronique)
- les fibres d'élastine matures et immatures :
 - l'oxytalane et l'élaunine identique au tissu foetal d'un diamètre de 0,5 à 2,5 µm.

Protéines collagéniques	
Fibrillaire	Type de collagène
<i>oui</i>	I (70%), III et V
<i>non</i>	IV, VI, VII, XII
Protéines non collagéniques	
Glycoprotéines	
Protéoglycannes	
Glycosaminoglycanes	
Fibres d'élastine matures et immatures	
Oxytalanes	
Elaunines	

Figure 9 : Constituants de la matrice extracellulaire du ligament parodontal .

Les fibres d'oxytalane et d'élaunine ont un trajet variable mais souvent parallèle à l'axe de la dent et sont en relation avec les terminaison nerveuses et les vaisseaux. Elles ont des rôles différents des fibres de collagènes (fig.10)

Type de fibres	Rôle
<i>oxytalanes</i>	régulation du flux sanguin, souplesse du tissu
<i>fibres élaunines</i>	souplesse du tissu
<i>fibres immatures d'élastines</i>	souplesse du tissu
<i>fibres de collagène</i>	maintien de la dent dans l'alvéole

Figure 10 : Différents types de fibres du ligament parodontal et leurs rôles .

1.1.2.3.2.2. Organisation des fibres:

Les fibres sont organisées différemment selon leur localisation autour de la racine dentaire mais aussi en fonction du ligament. Ainsi, Les fibres alvéolo-dentaires sont réparties en :

- fibres crestales
- fibres horizontales
- fibres obliques
- fibres apicales
- fibres inter-radiculaires uniquement sur les pluriradiculés au niveau de la furcation
- fibres trans-septales

Les fibres du ligament gingival sont quant à elles réparties en:

- les fibres dento-gingivales
- les fibres dento-périostées
- les fibres alvéolo-gingivales
- les fibres circulaires

Elles prennent insertion soit dans le ciment soit dans la paroi alvéolaires et sont nommées fibres de Sharpey au niveau de la paroi cémentaire et alvéolaire, lorsqu'elle s'y accroche.

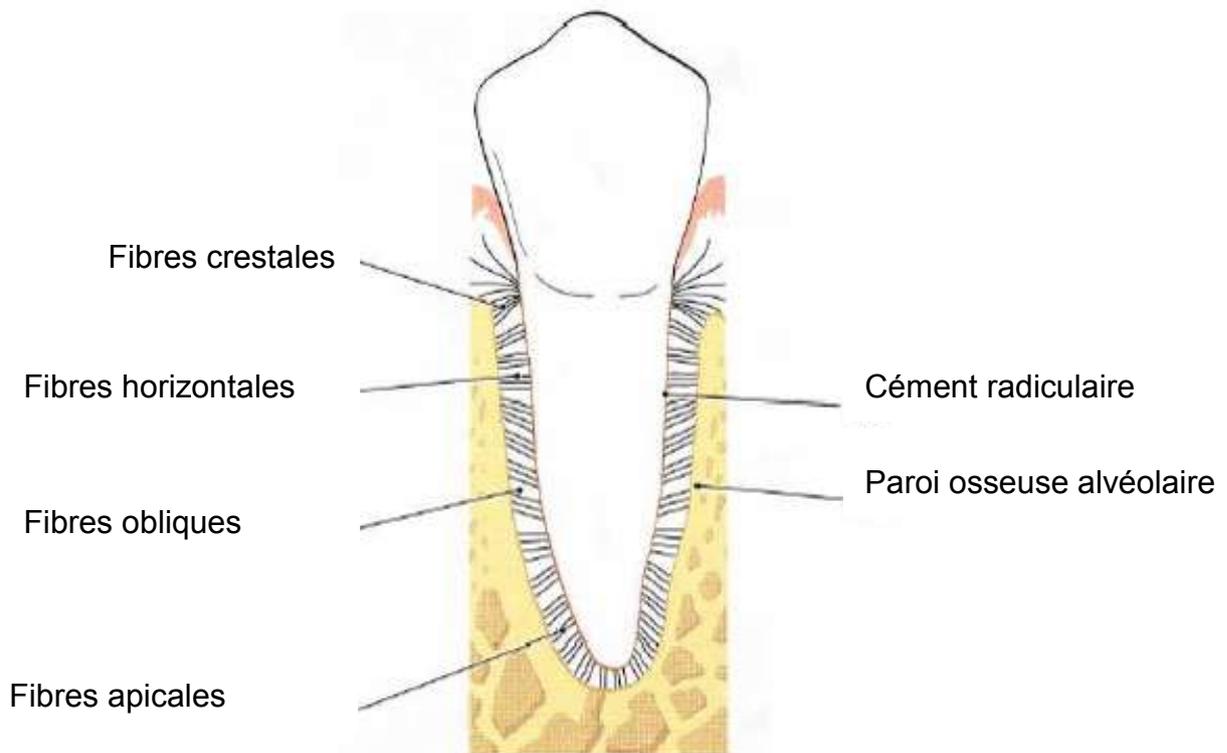


figure 11 : Organisation des fibres au sein du parodontes d'après Lindhe (2003).

1.1.2.3.2.3. Les cellules:

Le ligament parodontal comprend en son sein différents types de cellules :

- des fibroblastes
- des cellules de la surface osseuse telles que les ostéoblastes, les cellules bordantes et les ostéoclastes. Elles ont un rôle dans le remodelage de la paroi alvéolaire lié à la migration mésio-occlusale.
- des cellules de la surface cémentaire constituées par les cémentoblastes et les cémentoclastes
- des cellules de défense
- des cellules mésenchymateuses indifférenciées progénitrices avec un caractère de tissu fœtal
- des cellules épithéliales dites de Malassez qui interviennent dans :
 - l'évolution des kystes et des parodontites
 - la prévention de l'ankylose

- la régénération parodontale.

Les fibroblastes sont les cellules les plus nombreuses au sein de cette structure. Morphologiquement, la plupart apparaissent comme des cellules très actives : ils sont larges avec un cytoplasme développé, signe d'un fort taux de synthèse protéique. Ils synthétisent et dégradent la matrice extracellulaire et jouent un rôle dans la régénération du ligament et sa réponse adaptative.

Ils constituent une population hétérogène au sein du ligament parodontal et se déclinent en de nombreuses sous-populations. Alignés selon la direction des trousseaux de fibres de collagène, ils forment 25% du volume tissulaire.

Ils présentent aussi des filaments d'actine proéminents et sont en contact de cellule à cellule. Des fibres striées de collagène ont été observées à l'intérieur des vésicules des fibroblastes de façon plus abondante chez les fibroblastes du ligament.

Le mécanisme de régulation par lequel les fibroblastes du ligament parodontal maintiennent leur phénotype et se différencient en cémentoblastes ou en ostéoblastes reste largement inconnu.

Une subpopulation de fibroblastes ressemblants aux ostéoblastes, riches en phosphatase alcaline, a été identifiée dans le ligament parodontal. Ces cellules ont la capacité de donner naissance à des cellules osseuses et à des cémentoblastes. Elles sont aussi responsables de la production de C.A.F.E. dans le ligament parodontal mature.

1.1.2.3.2.4. La substance fondamentale:

Au sein de la matrice extracellulaire, la substance fondamentale forme un gel polysaccharidique hautement hydraté dans lequel sont incluses les fibres et les cellules. Elle est composée par les protéines non collagéniques du ligament parodontal (protéoglycannes, glycopeptides et glycoprotéines) et de l'acide hyaluronique,

Elle présente différents rôles :

- l'échange d'ions et d'eau
- le contrôle de la fibrillogénèse du collagène

- le contrôle de l'orientation fibrillaire

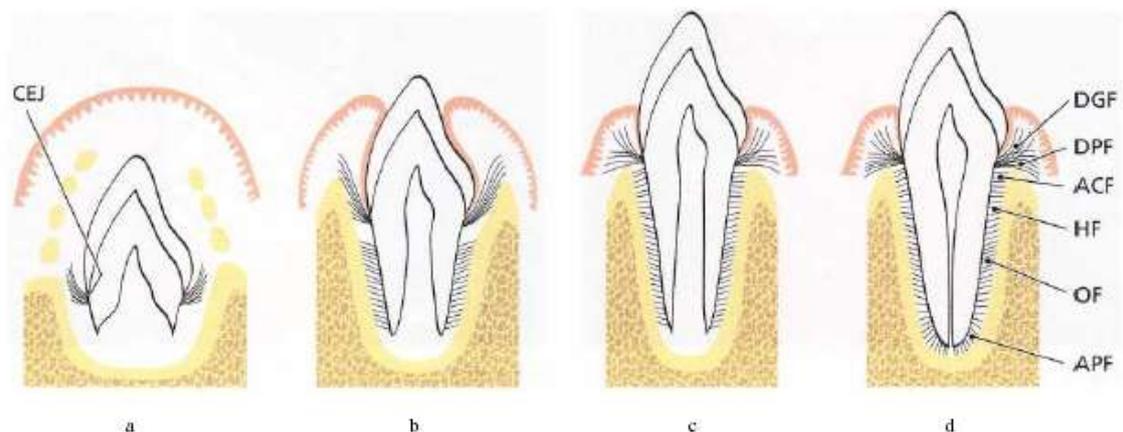
1.1.2.3.2.5. Des corps calcifiés:

Des corps calcifiés sont également observés au sein du ligament parodontal. Ils sont constitués par :

- des fragments de ciment après un traumatisme
- des fragments de la paroi alvéolaire
- des cémenticules (concentriques, ou lamellaires, libres ou adhérentes)
- des capillaires ou débris de Malassez qui se minéralisent
- des calcifications dystrophiques globulaires
- des calcifications exacerbées des insertions de fibres de Sharpey

1.1.2.3.3. Origine et développement:

Le ligament parodontal est issu du follicule dentaire, comme le ciment et la paroi alvéolaire. Les cellules du follicule dentaire migrent vers le follicule au stade de la cloche.

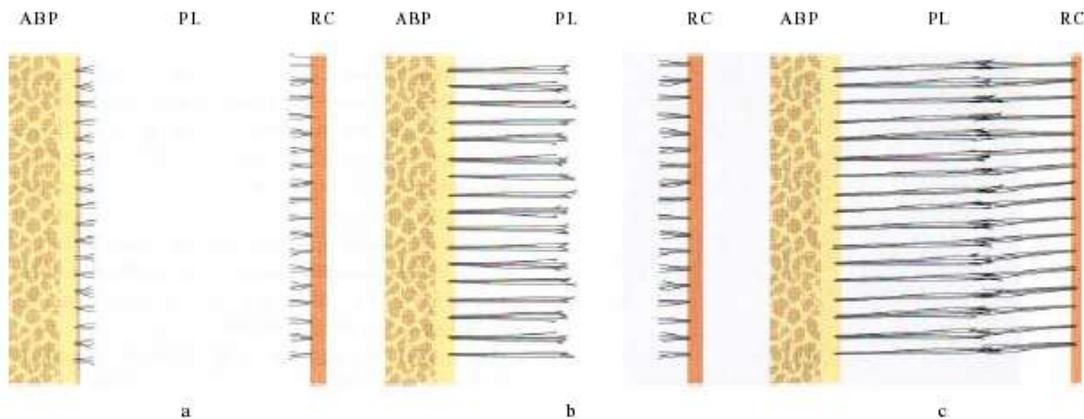


CEJ : jonction émail-cément ; DGF : fibres dento-gingivale ;

ACF : fibres crestaies ; HF : fibres horizontales ; OF : fibres obliques ; APF : fibres apicales

Figure 12 : Formation du ligament parodontal. d'après Lindhe (2003).

Un tissu conjonctif non organisé avec de courts faisceaux provenant du cément et de l'os alvéolaire se met en place dans un premier temps. Puis un remodelage est effectué par les fibroblastes du ligament pour établir la continuité entre les faisceaux et l'attachement de la dent à l'os. L'orientation des fibres varie jusqu'à l'entrée en contact des dents antagonistes



ABP : os alvéolaire ; PL : ligament parodontal ; RC : surface cémentaire

Figure 13 : Formation du réseau fibrillaire. d'après Lindhe (2003).

Les trousseaux de collagène représentent la majorité des fibres du ligament parodontal.

1.1.2.3.4. Les fonctions du ligament parodontal:

Le ligament parodontal présente différentes fonctions :

- de support dentaire : attache des racines dentaires à l'alvéole
- d'amortissement des contraintes. Il permet de rompre les forces et d'absorber les chocs grâce à son système viscoélastique.
- de récepteur sensoriel via les propriocepteurs et nocicepteurs qu'il contient
- de réservoir cellulaire

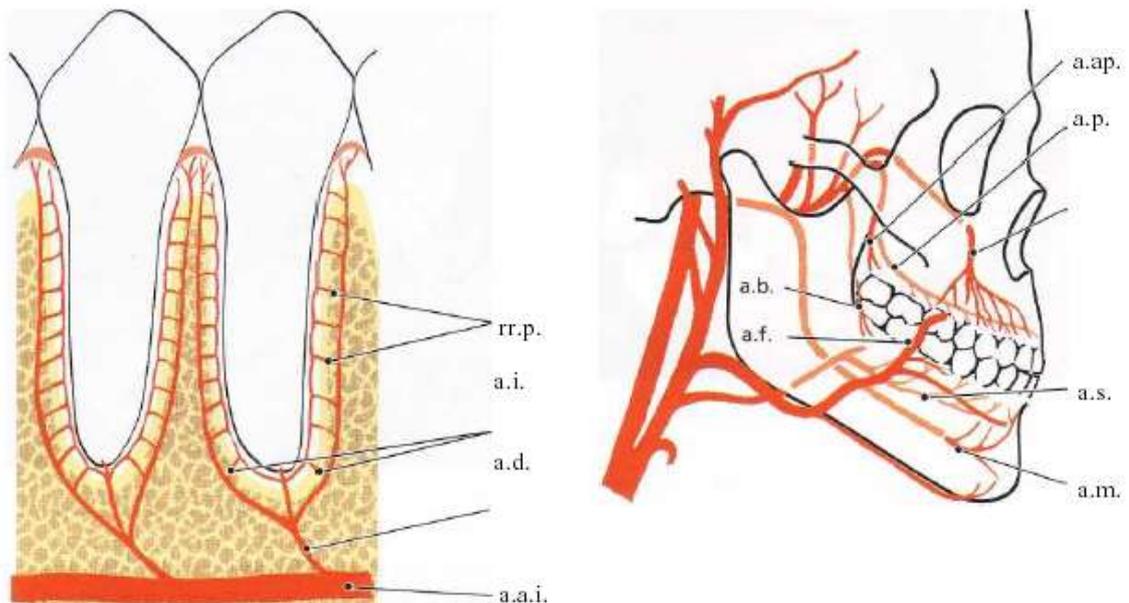
C'est un tissu adaptatif, notamment en cas de force trop importante, il y a un élargissement du LAD et inversement.

1.1.2.4. Le ciment:

Le ciment est le tissu minéralisé recouvrant la surface radulaire. Il permet l'ancrage des fibres du ligament parodontal mais aussi son réancrage. Durant une parodontite, il est fortement altéré et ne permet plus d'avoir une réparation optimale. C'est un tissu très important dans les processus de régénération et sera décrit dans le chapitre suivant.

1.2. Vascolarisation et innervation du parodonte:

1.2.1. Vascolarisation sanguine:



a.d. : artère dentaire ; a.a.i. : artère alvéolaire inférieure ; a.i. : artères intraseptales ; rr.p. : rami perforantes ; a.s. : artère sublinguale ; a.m. : artère mentale ; a.b. : artère buccale ; a.f. : artère faciale ; a.p. : artère palatine ; a.i. : artère infraorbitaire ; a.ap. : artère dentaire supéro-postérieure

figure 14 : Vascolarisation du parodonte d'après Lindhe (2003).

L'artère dentaire (a.d.), qui est une branche de l'artère alvéolaire supérieure au maxillaire ou inférieure (a.a.i.) à la mandibule. Elle est à l'origine des artères intraseptales (a.i.) avant d'entrer dans l'alvéole dentaire . Les branches terminales des artères intraseptales (rami perforantes (rr.p)) pénètrent l'os alvéolaire à tous les niveaux de l'alvéole.

La gencive est principalement vascularisée par les vaisseaux suprapériostés, branches terminales de l'artère sublinguale (a.s.), de l'artère mentale (a.m.), de l'artère buccale (a.b.), de l'artère faciale (a.f.), de l'artère palatine (a.p.), de l'artère infra-orbitaire (a.i.) et de l'artère dentaire supéro-postérieure (a.ap.).

Les vaisseaux sanguins du ligament parodontal forment un réseau polyédrique autour de la racine constitué par de nombreuses anastomoses. La gencive libre est vascularisée à la fois par :

- des vaisseaux sanguins suprapériostés
- des vaisseaux sanguins du ligament parodontal
- des vaisseaux sanguins de l'os alvéolaire

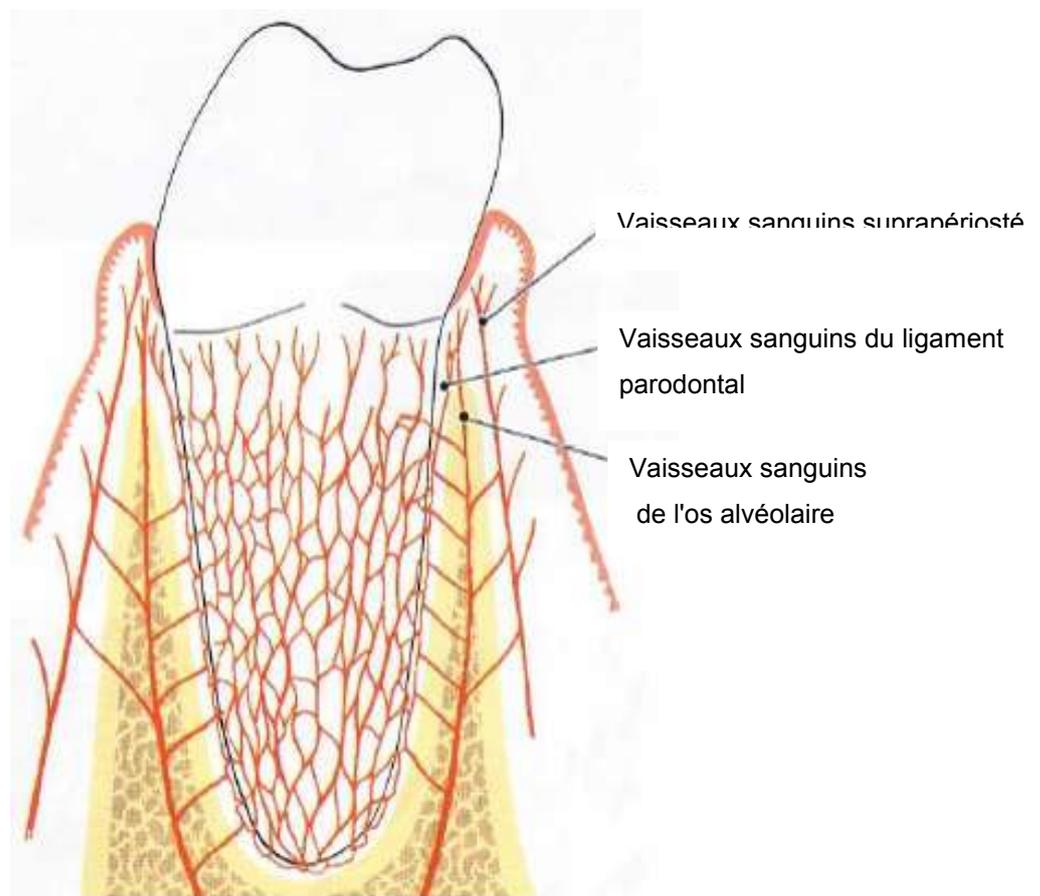


figure 15 : Réseau polyédrique vasculaire du parodonte d'après Lindhe (2003).

1.2.1. Système lymphatique:

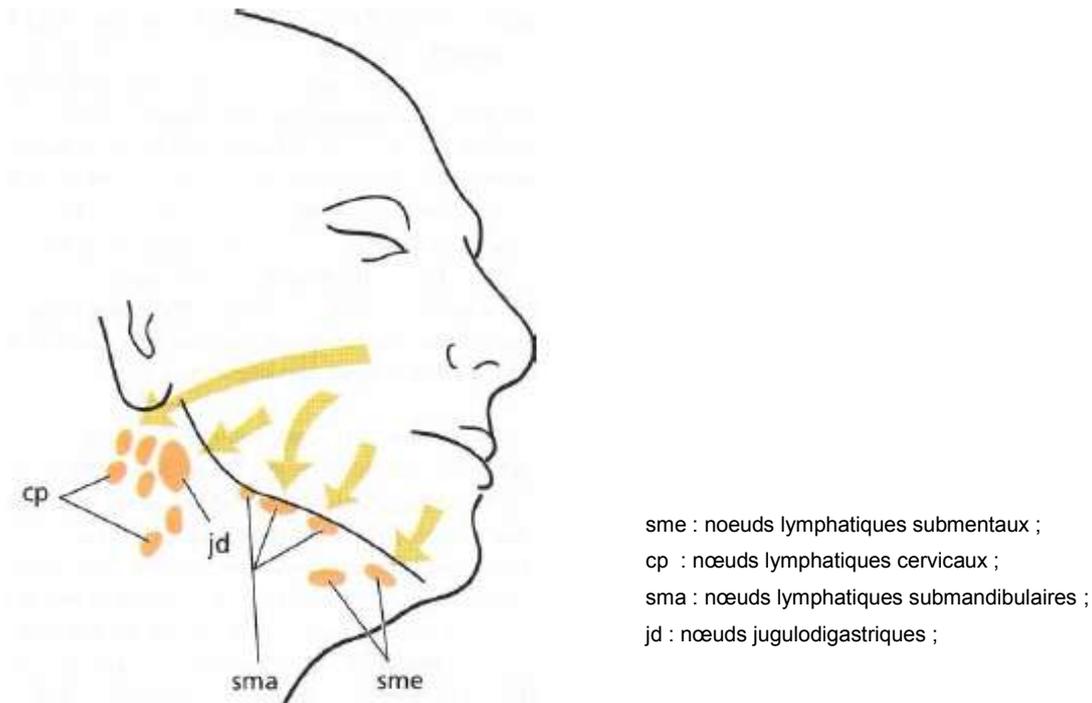


figure 16 : Drainage lymphatique du parodonte d'après Lindhe (2003).

La lymphe du parodonte est drainée par les nœuds lymphatiques de la tête et du cou. La gencive labiale et linguale des incisives mandibulaires est drainée par les nœuds lymphatiques submentaux (sme). La gencive palatine du maxillaire est drainée par les nœuds lymphatiques cervicaux (cp). La gencive buccale du maxillaire et la gencive buccale et linguale du groupe prémolo-molaire sont drainées par les nœuds lymphatiques submandibulaires (sma).

A l'exception des troisièmes molaires et des incisives mandibulaires, toutes les dents et leurs tissus adjacents sont drainés par les nœuds lymphatiques submandibulaires (sma).

Les troisièmes molaires sont drainées par les nœuds lymphatiques jugulodigastriques (jd) et les incisives mandibulaires sont drainées par les nœuds lymphatiques submentaux (sme).

1.2.3. Innervation du parodonte:

Les nerfs au sein du parodonte transmettent la proprioception et la nociception. Ils sont issus du nerf trijumeau (branches terminales). Ce réseau nerveux permet, par la présence de nombreux récepteurs proprioceptifs et nociceptifs, une très grande précision capable de détecter des particules de 10 à 30 μm placées entre les deux arcades dentaires lors de l'occlusion. Les petites terminaisons nerveuses du parodonte suivent le même parcours que les vaisseaux sanguins.

La gencive vestibulaire des incisives, des canines et des prémolaires maxillaires est innervée par les branches labiales supérieures du nerf infraorbitaire. La gencive vestibulaire de la région molaire du maxillaire est innervée par des rameaux du nerf dentaire supéro-postérieur. La gencive palatine est innervée par le nerf grand palatin, sauf au niveau des incisives où la gencive palatine est innervée par le nerf ptérygopalatin. La gencive linguale à la mandibule est innervée par le nerf sublingual, qui est une branche terminale du nerf lingual. La gencive vestibulaire à la mandibule, au niveau des incisives et des canines est innervée par le nerf mental et au niveau des molaires, elle est innervée par le nerf buccal. Les innervations de ces deux aires se recouvrent au niveau des prémolaires.

A la mandibule, les dents (et leurs ligaments parodontaux) sont innervées par le nerf alvéolaire inférieur. Au maxillaire, elles sont innervées par le nerf alvéolaire supérieur.

Pour comprendre les différents buts des traitements parodontaux il faut aussi connaître les variations physiologiques que l'on cherche à supprimer. C'est pourquoi, dans la partie suivante, nous allons voir comment l'on passe du parodonte sain au parodonte pathologique, ainsi que les causes de ces modifications.

2. Parodonte pathologique:

2.1. Définition: [71]

Les maladies parodontales sont des atteintes inflammatoires plurifactorielles, d'étiologie infectieuse. Elle concerne à la fois les gencives, l'os alvéolaire, le ligament parodontal et le cément.

Deux types d'atteintes parodontales sont distingués :

- la gingivite, qui est réversible sans perte d'attache parodontale
- la parodontite, irréversible, caractérisée par une perte d'attache épithéliale et l'apparition d'une poche parodontale, associée à une alvéolyse.

La progression des maladies parodontales est continue avec des épisodes localisés d'exacerbation et de rémission. Le passage de la gingivite à la parodontite est dû à la présence de nombreux facteurs dont certains sont encore inconnus

2.2. Etiopathogénie des maladies parodontales: [48,71,134]

L'étiologie des maladies parodontales est généralement bactérienne. Les bactéries s'organisent sous forme d'un biofilm adhérent aux surfaces dentaires et épithéliales au niveau supra et sous-gingival. Il forme un écosystème bactérien qui a son propre métabolisme d'entraide et de synergie interbactérien.

Dans un premier temps, des altérations tissulaires sont causées par les toxines produites par les bactéries du biofilm (lipopolysaccharides (LPS)), enzymes protéolytiques, indole, ammoniac,...). Beaucoup d'enzymes produites par les bactéries sont capables de dégrader les tissus de l'hôte ainsi que les molécules de la matrice intercellulaire. Cependant ce mécanisme direct de destruction tissulaire ne permet pas à lui seul pour déclencher une maladie parodontale. Il a été établi que cette dernière est due à une réponse exacerbée de l'hôte . En effet, quand les monocytes et/ou les polynucléaire neutrophiles (PNN) et/ou les macrophages sont exposés au LPS, ils relâchent des médiateurs (Il-1, TNF, Pg) ayant le potentiel de dégrader les tissus parodontaux (résorption osseuse,...). Ils créent ainsi une

hyperinflammation qui conduit à une destruction du parodonte et donc à un apicalisation de l'attache épithélio-conjonctive.

Différents facteurs modifiants environnementaux, locaux et généraux peuvent favoriser la survenue de ce déséquilibre "défenses de l'hôte/bactéries" et ainsi favoriser l'apparition d'une atteinte parodontale.

- Les facteurs environnementaux :

- L'environnement social : tel que l'éducation, la famille, le travail, les pratiques religieuses et culturelles...
- Le mode de vie : régime alimentaire, la consommation d'alcool, de tabac, les soins généraux.
- Le stress.

- Les facteurs locaux :

- L'hygiène bucco-dentaire
- La présence de bactéries parodonto-pathogènes
- L'anatomie dentaire
- La présence de caries
- Les irrégularités de surface
- Les surplomb des restaurations

- Les facteurs généraux :

- L'age
- Le sexe
- Les troubles hormonaux
- Les maladies intercurrentes
- Les défaut des neutrophiles
- Le SIDA et autres immunodéficiences
- Les facteurs génétiques, diabète
- Les médicaments pris par le patient.

Le mécanisme initial du déséquilibre hôte-bactérie étant maintenant connu, nous allons détailler les différents stades de la maladie parodontale.

2.3. Du parodonte sain au parodonte pathologique: [71]

L'initiation de la maladie parodontale passe plusieurs stades:

- la gencive histologiquement saine
- la gencive cliniquement saine. Elle présente un état inflammatoire discret malgré un aspect clinique sain. Chez un patient ayant un bon contrôle de plaque, la gencive est généralement à ce stade.
- la lésion initiale
- la lésion établie
- la lésion avancée, ou stade de parodontite

2.2.1. Lésion initiale:

Après quelques jours d'agressivité accrue par le biofilm bactérien, les premiers signes microscopiques et cliniques apparaissent. Ce sont les signes d'altérations dues à la réponse de l'hôte : inflammation de la gencive ou gingivite.

Les aires gingivales inflammatoires apparaissent macroscopiquement rouges, exsudatives, chaudes et douloureuses, avec de possibles pertes de fonctionnalité. La rougeur et la chaleur sont dues à la vasodilatation et à l'augmentation du flux sanguin. L'exsudation fait suite à l'augmentation de la perméabilité et à la liquéfaction des protéines plasmatiques. Un potentiel osmotique draine le fluide vers les tissus inflammés.

2.2.2. Histopathologie de l'inflammation gingivale:

L'exposition de la gencive aux organismes de la plaque dentaire est à l'origine de changements au niveau du complexe vasculaire gingival des constituants cellulaires du conjonctif et de l'épithélium de jonction.

Ces changements apparaissent uniquement lors du stade précoce de la gingivite et sont précédés par des variations histopathologiques sous-jacentes déjà importantes.

Beaucoup de ruptures des capillaires sanguins ont lieu. L'augmentation du fluide exsudatif et l'accumulation des protéines gonflent les tissus. Un flux de cellules de l'inflammation dans le tissu conjonctif paraît sous jacent à l'épithélium de jonction. Le nombre de vaisseaux augmente et se dilatent.

Les altérations de la perméabilité vasculaire et par conséquent les changements de la pression hydrostatique entraînent des échanges entre le fluide, les cellules et le sang et le tissu conjonctif gingival. L'œdème et la variation de couleur (beaucoup plus rouge) sont les conséquences de ces changements.

Jusqu'à 70% du volume de l'épithélium affecté est composé de bactéries et de leurs produits. Il en est de même au niveau du tissu conjonctif sous jacent. L'épithélium de jonction montre un infiltrat cellulaire inflammatoire principalement composé de lymphocytes, de macrophages et de neutrophiles. Au fur et à mesure que ce dernier se développe, les compositions structurales et cellulaires des tissus changent.

L'augmentation du flux lymphocytaire entraîne une nette réduction du taux de collagènes (il passe de 60% à 30% en vingt-huit jours) et du taux de fibroblastes (il passe de 13% à 7% en vingt-huit jours). Parallèlement, le volume de tissu résiduel (matrice intercellulaire, collagène dégradé, matériel exsudatif, cellules dégénérantes ou mortes) et de petits vaisseaux sanguins augmente.

2.2.3. Changements cliniques dus à l'inflammation gingivale:

Critères d'évaluation	Aspect clinique
<i>Aspect de surface</i>	Œdémateux
<i>Couleur</i>	Rouge
<i>Épaisseur</i>	Augmente coronairement et vestibulo-lingualement Formation d'une fausse poche
<i>Forme</i>	L'œdème fait perdre à la gencive marginale et la papille leur adaptation marginale et leur aspect festonné
<i>Consistance</i>	Molle à la pression du fait de l'œdème Induit une exsudation

<i>Tendance à saigner</i>	Oui
---------------------------	-----

Figure 17 : Changements cliniques dus à l'inflammation gingivale

2.2.4. La lésion établie:

La lésion établie est liée à l'ensemencement de l'inflammation. A ce stade, les tissus sont plus oedémateux que lors de la gingivite initiale. La perte collagénique continue dans toutes les directions (apicalement, latéralement et en épaisseur) pendant que l'infiltrat inflammatoire s'entend. Il en résulte des espaces grandissants dépourvus de collagène, qui sont alors infiltrés facilement par les leucocytes. Pendant ce temps, l'épithélium dentogingival continue à proliférer.

Une poche gingivale (ou « fausse poche » parodontale) est maintenant formée. L'épithélium présente un fort infiltrat leucocytaire où prédominent les polynucléaires neutrophiles (PNN). Ceux-ci peuvent éventuellement migrer à travers l'épithélium vers la poche gingivale. L'épithélium de la poche est plus perméable à l'échange de substances avec le tissu conjonctif sous-jacent, il peut donc être à certains endroits temporairement ulcéré.

Jusqu'à ce stade la lésion est réversible.

2.2.5. La lésion avancée:

La lésion avancée est le stade final du processus inflammatoire. Pendant que la poche s'approfondit suite au développement apical de l'épithélium en réponse à l'irritation bactérienne et aux épisodes de destruction, la plaque continue sa croissance apicale et devient une niche écologique anaérobie importante. L'infiltrat inflammatoire s'étend latéralement et apicalement dans le tissu conjonctif. La lésion avancée a toutes les caractéristiques de la lésion établie, mais diffère cependant sur plusieurs points:

- la perte osseuse commence
- les dommages fibreux sont étendus

- l'épithélium de jonction migre apicalement et à un niveau en dessous de la jonction émail-cément
- enfin il y a des manifestations importantes d'inflammation et de dommages tissulaires immunopathologiques.

La lésion avancée n'est plus seulement localisée à la gencive et l'infiltrat inflammatoire s'étend latéralement et apicalement dans le tissu conjonctif de l'appareil d'attache. Les cellules plasmatiques sont le type dominant de cellules à ce stade de la lésion.

A ce stade, il y a une perte d'attache parodontale. Il s'agit d'une parodontite. Les structures parodontales sont atteintes, la lésion est considérée comme irréversible.

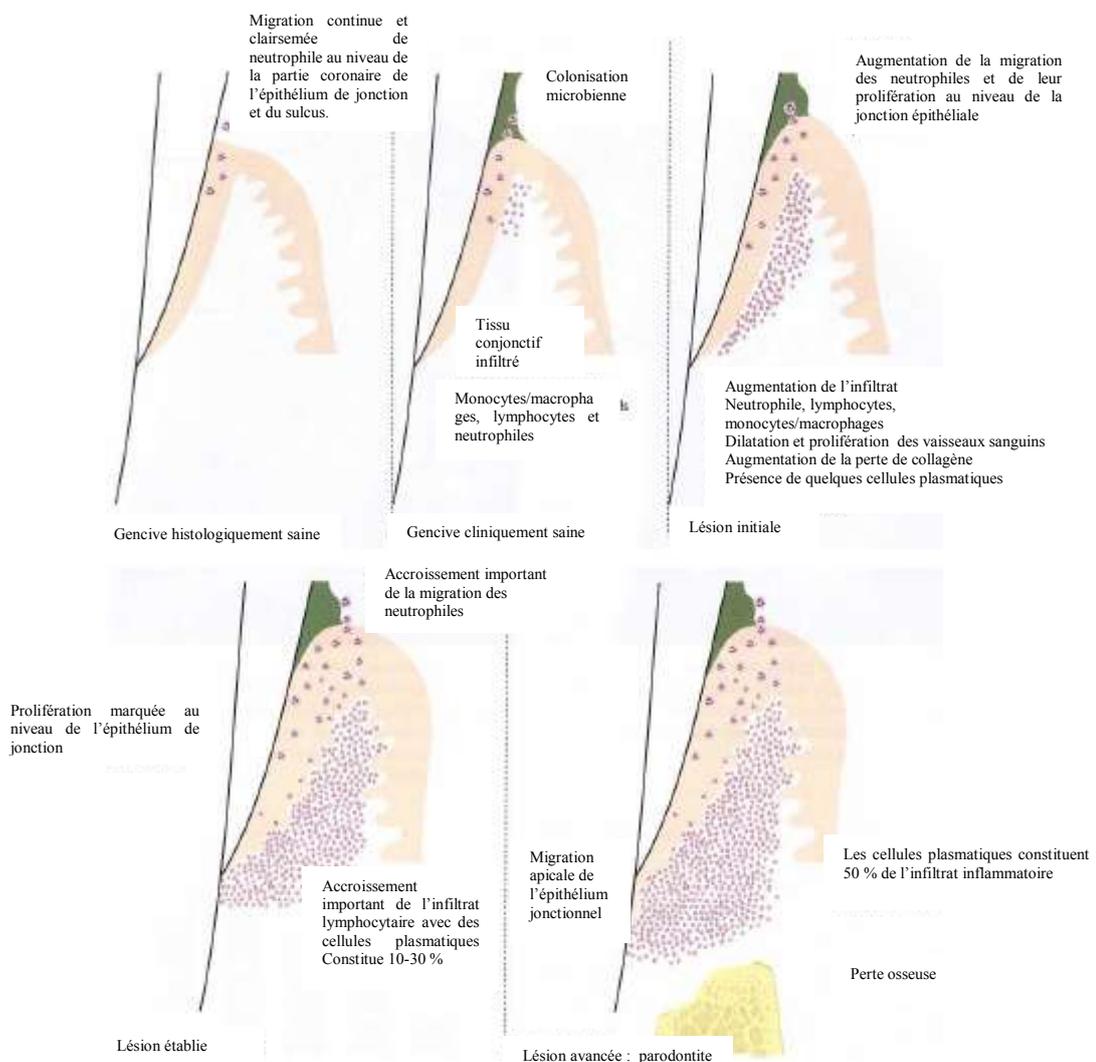


figure 18 : Changements au niveau des tissus gingivaux durant le développement d'une gingivite et d'une parodontite d'après Lindhe (2003).

Jusqu'en 1997, parmi les tissus détruits, le cément était le grand oublié par la recherche sur les traitements des parodontites. Or, dans cette thèse, nous allons nous pencher particulièrement sur sa possible régénération grâce à un nouveau traitement à base de protéines de la matrice de l'émail. C'est pourquoi, avant d'aborder les différents traitements parodontaux, il nous semble intéressant de présenter les différents types de cément et la cémentogénèse.

3. Les ciments, la cémentogénèse:

3.1. Définition du ciment: [19,101,128,134]

Le ciment représente le tissu parodontal d'attache dur, minéralisé, d'épaisseur variable, avasculaire, qui recouvre entièrement la racine anatomique de la dent. Il forme l'interface entre la dentine radiculaire et le ligament parodontal.

Il débute au niveau de la portion cervicale de la dent à la jonction corono-radiculaire, et se prolonge jusqu'à l'apex et constitue l'un des moyens d'ancrage des fibres desmodontales. Il peut aussi être défini comme un tissu conjonctif spécialisé, sorte d'os modifié, dépourvu toutefois de vascularisation. Il existe différents types de ciment selon qu'il soit riche en fibres ou en cellules. Cinq types de ciment ont été décrits:

- le ciment acellulaire et afibrillaire (C.A.A)
- le ciment acellulaire à fibres extrinsèques (C.A.F.E)
- le ciment cellulaire à fibres intrinsèques (C.C.F.I)
- le ciment cellulaire mixte stratifié (C.C.M.S.).
- le ciment acellulaire à fibres intrinsèques (C.A.F.I).

3.2. Caractéristiques physiques du ciment: [18,134]

3.2.1. Dureté:

Chez l'adulte, la dureté du ciment est inférieure à celle de la dentine. Le ciment possède environ la même dureté que l'os. Sa dureté de Knoop est de 40+/-6 pour ciment à fibres extrinsèques et de 70+/-7 pour le ciment mixte.

3.2.2. Couleur:

Le ciment a une couleur jaunâtre, légèrement plus claire que la dentine dont il est difficilement distingué. Il se différencie aisément de l'émail par son absence de brillance et son aspect plus opaque.

3.2.3. Perméabilité:

Sa perméabilité varie selon le type de ciment rencontré. L'utilisation de colorants aqueux montre que ces derniers passent le long des fibres de Sharpey au niveau du C.A.F.E. et par le système lacuno-cémentocytaire au niveau du C.C.F.M.

3.3. Composition chimique et biochimique du ciment: [19,128,134]

Le ciment mature est le moins minéralisé des trois tissus durs de la dent. Les composés minéraux représentent environ 65 % du poids humide (seulement 46 % pour le ciment cellulaire), les substances organiques environ 23 %, et l'eau les 12 % restants.

3.3.1. Fraction minérale:

Les matières minérales sont essentiellement des phosphates calciques sous forme de cristaux d'hydroxyapatite de petite taille. Certains minéraux amorphes sont également présents dans le ciment néo-formé et quelques oligo-éléments ont été mis en évidence.

Oligo-éléments	Pourcentage de poids sec
Magnésium	Au niveau cervical : 0,46% Au niveau radiculaire : 0,60%
Fluor	0,15 à 0,60% soit 600 à 2300 ppm, et jusqu'à 1% pour le ciment exposé au milieu buccal.
Souffre	0,1 à 0,3%
Sodium	0,3%

Figure 19 : composition du ciment en oligi-élément en pourcentage de poids sec d'après Schröder (1991).

3.3.3. Fraction organique:

La matrice cimentaire comprend une partie collagénique et une partie non collagénique. Cette dernière est formée de phosphoprotéines, de glycoprotéines et de protéoglycanes. Le collagène représente pratiquement 90% du total des protéines de la matrice cimentaire et les protéoglycanes 10%. Le collagène de type 1 est prédominant.

3.4. Structure du ciment:

3.4.1. Classifications: [9,18,19,101].

Du point de vue histologique, 2 types de ciment sont distingués : le ciment cellulaire et le ciment acellulaire. Le ciment cellulaire contient des cellules aranéiformes, les cémentocytes, issus de l'inclusion des cémentoblastes dans la matrice minéralisée. Le ciment acellulaire n'en contient pas. Cependant, cette classification est trop succincte pour rendre compte de la réelle diversité des ciments. Elle ignore en effet la plus importante variation de structure du ciment : la composition de sa matrice. Celle-ci peut être constituée ou non de fibres de collagène.

Suite aux travaux de Schröder (1991), une nouvelle classification s'impose, selon la présence ou non de cellules ainsi que selon le type de fibres retrouvées au sein du ciment (fibres extrinsèques ou intrinsèques) :

- le ciment acellulaire et afibrillaire (C.A.A.)
- le ciment acellulaire à fibres extrinsèque (C.A.F.E.)
- le ciment cellulaire à fibres intrinsèques (C.C.F.I.)
- le ciment acellulaire à fibres intrinsèques (C.A.F.I.)
- le ciment cellulaire mixte stratifié (C.C.M.S.)

Parmi ces types de ciment, Bosshardt (1997) précise que les dents humaines présentent principalement du C.A.A., du C.A.F.E. et du C.C.M.S.. La localisation de

ces variétés montre une distribution spécifique dent-dépendante qui varie autour de la même dent. Les différents types de ciment selon Bosshardt se localisent ainsi:

- le ciment acellulaire et afibrillaire (C.A.A) recouvre de petites aires d'émail particulièrement au niveau de la jonction émail-ciment.
- le ciment acellulaire à fibres extrinsèques (C.A.F.E) se trouve surtout sur les parties cervicale et moyenne de la racine. Sur les dents antérieures, il peut aussi recouvrir une partie de la portion apicale radiculaire, puisque l'extension apicale du C.A.F.E sur la surface radiculaire augmente des dents postérieures aux dents antérieures.
- Le ciment cellulaire à fibres intrinsèques (C.C.F.I) est apposé initialement sur des zones radiculaires sans aucune trace de C.A.F.E.. Ceci peut arriver au niveau des furcations radiculaires ainsi qu'au niveau des portions radiculaires apicales. Le C.C.F.I. pourrait envahir des couches de C.A.F.E., qui à leur tour peuvent recouvrir le C.C.F.I..

Le ciment formé par ce processus est appelé ciment cellulaire mixte stratifié (C.C.M.S.) et se trouve confiné au niveau des portions radiculaires apicales et des furcations radiculaires. De plus, le C.C.F.I. participe lors du processus de réparation de dents ayant subi des résorptions radiculaires. Il existe aussi une variante acellulaire du C.C.F.I., le ciment acellulaire à fibres intrinsèques (C.A.F.I.).

3.4.2. Les cellules du ciment: [18,20,128]

Le ciment est constitué par des cimentoblastes et des cimentocytes assurant sa synthèse et des cimentoclastes son remaniement. Il contient aussi des cellules épithélioïdes.

3.4.2.1. Les cimentoblastes:

Les cimentoblastes sont des cellules cuboïdes avec de fins prolongements cytoplasmiques, un cytoplasme basophile et des caractéristiques cytologiques ultrastructurales de cellules engagées dans la synthèse des protéines. Ils présentent un noyau volumineux et contiennent beaucoup d'organites de synthèse (nombreuses

mitochondries et nombreuses granules. Appareil de golgi et réticulum endoplasmique granuleux bien développés). Ils ont une taille allant de 8 à 12 μm , et peuvent émettre des prolongements cytoplasmiques.

Quand ils sont en pleine activité, ce sont de larges cellules, basophiles ayant un nucléole riche en euchromatine et un réticulum endoplasmique abondant. Ils produisent des fibres de collagène et une matrice dense aux électrons appelée cémentoïde.

Il existe aussi des cémentoblastes sous forme quiescente avec un cytoplasme peu développé et ressemblant morphologiquement à des fibroblastes.

3.4.2.2. Les cémentocytes:

Les cémentocytes sont des cémentoblastes qui se sont emmurés dans une matrice cémentaire minéralisée. Ils contiennent peu d'organites cellulaires. Des prolongements cytoplasmiques leur permettent de faire communiquer les lacunes cémentocytaires ou cémentoplastes. Ces prolongements sont principalement orientés vers le ligament alvéolo-dentaire. Il existe des jonctions de type « gap » (gap-jonction) entre les prolongements cytoplasmiques.

En fonction de leur localisation en profondeur dans le ciment, les cémentocytes présentent un gradient de modifications cytologiques, traduisant leur dégénérescence liée au manque d'apports en nutriment dans les couches profondes. Les cémentocytes les plus superficiels ressemblent ainsi beaucoup aux cémentoblastes. Ils sont distribués au hasard dans le ciment. Leur nombre augmente quand la production de ciment est accélérée, notamment au niveau du ciment apical et interradiculaire.



figure 20 : Cémentocytes au sein de leur cémentoplastes. d'après Lindhe (2003).

3.4.2.3. Les cémentoclastes:

Les cémentoclastes sont de grosses cellules multinucléées (2 à 6 noyaux). Elles sont observées sur les surfaces cémentaires, non recouvertes de cémentoïde, souvent associées à des lacunes de résorption. Elles sont proches des ostéoclastes; Shröder en 1991 [101] décrit une bordure en brosse constituée de nombreuses villosités cytoplasmiques situées du côté du ciment, au contact de celui-ci. La cellule contient les organites classiquement décrits.

Elles ont la particularité d'être riches en enzymes protéolytiques telles que la phosphatase acide.

3.4.2.4. Les cellules épithélioïdes:

Après la fragmentation de la gaine épithéliale de Hertwig, certaines cellules épithéliales migrent de la surface radiculaire vers la zone interne du follicule dentaire, futur ligament parodontal. Ces cellules épithéliales sont retrouvées dans le desmodonte, sous forme de cordons ou d'îlots épithéliaux et forment les débris épithéliaux de Malassez. Les cellules épithélioïdes sont des restes des débris épithéliaux de Malassez situés à la jonction ciment/dentine et elles sont observées au niveau du ciment cellulaire.

3.4.3. Les fibres du ciment: [128]

3.4.3.1. Fibres intrinsèques:

Elles sont synthétisées par les cémentoblastes et sont orientées parallèlement à la surface radiculaire.

3.4.3.2. Fibres extrinsèques:

Elles sont synthétisées par les fibroblastes du ligament et sont orientées perpendiculairement à la surface radiculaire.

3.5. Le ciment acellulaire afibrillaire (C.A.A.): [9]

3.5.1. Structure:

Le C.A.A se présente comme une matrice minéralisée très similaire à la matrice interfibrillaire du C.A.F.E, mais qui ne contient ni fibrilles de collagène ni cémentocytes. L'absence de fibrilles de collagène indique que cette variété de ciment n'occupe aucune fonction d'attache.

Le C.A.A peut être identifié par microscopie électronique et optique. Au microscope optique, le C.A.A. est basophile et apparaît plus ou moins uniforme. Cependant, en microscopie électronique, le C.A.A. paraît moins homogène, et prend des apparences diverses : nombre variable de couches, intensité de densité électronique variable et différentes textures (granulaire ou réticulaire).

3.5.2. Localisation:

Des îlots de C.A.A. sont trouvés coronairement ou autour de la jonction émail-ciment, selon une distribution aléatoire. Ces îlots peuvent être recouverts par du

C.A.F.E. ou par la jonction épithéliale. Les aires de C.A.A. et leurs localisations sont variables d'une dent à l'autre ainsi que le long de la jonction émail-cément de la même dent.

3.5.3. Fonction:

Ce type de ciment ne joue pas de rôle direct dans l'appareil d'attache de la dent [18]. La distribution imprévisible des îlots de ciment indique que la formation du C.A.A. semble être une particularité du développement plutôt qu'un tissu indispensable.

3.5.4. Formation:

Sa formation commence à la fin de la maturation de l'émail et est continue sur une période indéterminée.

Les cellules et les mécanismes à l'origine de la formation du C.A.A. n'ont toujours pas été déterminés avec précision. Celles du tissu conjonctif semblent responsables de sa fabrication lorsqu'elles entrent en contact avec la surface de l'émail. Pour que ce soit possible, les cellules de l'épithélium réduit de l'émail doivent s'être détachées de ce dernier. Cependant deux autres types cellulaires peuvent être suspectés de produire du C.A.A. :

- les améloblastes lorsqu'ils se transforment en épithélium adamantin réduit
- les cellules de l'épithélium de l'émail lorsqu'elles sont sur le point de générer les cellules de la gaine épithéliale de Hertwig proprement dites

Des expériences in vitro ont montré que des couches calcifiées ressemblant morphologiquement au C.A.A., se forment autour de tranches de dentine immergées dans une culture contenant du sérum agrémenté de phosphatase alcaline et d'une source organique de phosphatase telle que la mono phosphate ester béta-glycérophosphate. La phosphatase alcaline est particulièrement associée, in vivo, aux cellules du ligament parodontal à proximité de l'os et du ciment. La présence de telles couches semblables au C.A.A. formées en l'absence de cellules suggère que

cette matrice pourrait représenter un co-précipité de minéral et de composants de dérivés de sérum.

3.6. Le ciment cellulaire à fibres extrinsèques (C.A.F.E.): [9,18,128].

3.6.1. Localisation:

Le C.A.F.E se trouve généralement au niveau de la moitié coronaire de la racine dentaire.

3.6.2. Formation:

Sa formation commence peu après la fin de l'édification coronaire et toujours avant que le C.C.F.I. commence à se former sur les portions radiculaire plus apicales. Les cémentoblastes produisant le C.A.F.E. commencent leur différenciation très tôt après celle de la partie radicaire apicale. La production de C.A.F.E. a lieu dès que les premiers 20 à 30 μm de matrice dentinaire sont déposés.

Les cémentoblastes révèlent un réticulum endoplasmique plutôt bien développé et sont interconnectés par des jonctions ressemblant à desmosomes. Ils commencent à produire et à attacher la matrice collagénique du ciment avec un décalage de 50 μm par rapport à la formation de l'apex radicaire. Ensuite, l'apposition de collagène amène à une couverture totale de la matrice encore non minéralisée sur les 100 μm suivants de la surface radicaire. Coronairement à la partie apicale de la racine en formation, à environ 200 ou 300 μm , la matrice initiale du C.A.F.E. est établie sur la matrice dentinaire. Elle forme une fine frange de courtes fibres de collagène implantées dans la matrice dentinaire et orientées à peu près perpendiculairement à la surface radicaire. Le front de minéralisation dentinaire extérieur n'atteint pas la future jonction émail-cément tant que l'interdigitation collagénique des deux sortes de fibres sont établies. Comme la minéralisation de la matrice dentinaire commence 100 μm coronairement à l'apex radicaire en formation et dessous la surface radicaire, la minéralisation de la mantle dentine semble être décalée.

Avec le début de la minéralisation du ciment, le C.A.F.E. commence à s'épaissir. Cet épaissement est extrêmement lent mais relativement constant. Les fibres extrinsèques restent courtes jusqu'à ce que la dent soit sur le point d'atteindre le plan occlusal.

Sur les surfaces radiculaires des prémolaires humaines, le développement du C.A.F.E. préfonctionnel peut durer 5 ans ou plus, jusqu'à ce que le C.A.F.E. ait atteint une épaisseur d'environ 15 μm . La manière dont les courtes franges de fibres s'allongent et se continuent éventuellement avec les principales fibres du ligament parodontal reste encore à définir.

3.6.3. Structure:

Le C.A.F.E. est entièrement composé de paquets bien denses et bien organisés de faisceaux de fibres de collagène d'origine ligamentaire : les fibres de Sharpey. Il a été recensé environ 30000 fibres de Sharpey par millimètre de C.A.F.E.. Elles relient la racine dentaire à l'os alvéolaire. Texte 6 Lorsque l'on observe le C.A.F.E. en microscopie optique, celui-ci apparaît transparent et amorphe. Les fibres de Sharpey sont orientées perpendiculairement à la surface radiculaire et quittent le ciment en ligne droite. Cependant, leur orientation s'adapte aux contraintes post-éruptives et leur direction peut alors varier de manière brutale entre les différentes couches de ciment.

Le C.A.F.E. apparaît, de par l'agencement des paquets de fibres de collagène et la concentration dense et régulière des cristaux, uniforme et homogène. Des lignes de croissance, parallèles à la surface et d'une épaisseur de 10 μm environ peuvent être cependant observées. Elles reflètent la périodicité de l'apposition des couches successives de ciment. La première couche de ciment apposée correspond à l'épaisseur de ciment comprise entre la dentine et la première ligne de croissance. Elle est classiquement plus minéralisée que les couches périphériques.

3.6.4. Fonction:

Grâce aux fibres de Sharpey qui le composent, le C.A.F.E. assure l'ancrage de l'organe dentaire dans son alvéole.

3.7. Le ciment cellulaire à fibres intrinsèques (C.C.F.I.): [9,128]

3.7.7. Localisation:

Il prédomine au niveau des parties apicales des racines et des furcations.

3.7.2. Fonction:

Bien que le ciment à fibres intrinsèques lorsqu'il est seul n'ait pas de fonction d'attache dentaire, il joue un rôle important en tant que tissu d'adaptation, qui soutient et maintient la dent dans sa position. Il ne doit pas être sous-estimé car il est le seul capable de réparer un défaut radiculaire, consécutif à un épisode de résorption, en un temps relativement bref, grâce à sa capacité à se reformer bien plus rapidement que les autres types connus de ciment. Les stimuli fonctionnels, que sont les forces générées par les contacts dentaires et la mastication, sont largement responsables de la croissance par apposition du C.C.F.I., d'après Bosshart et Selvig.

La genèse de cette variété de ciment coïncide avec les premiers contacts occlusaux et que les dents en fonction paraissent avoir des couches de ciment plus épaisses que les dents n'étant pas en fonction.

Cependant, certains auteurs ne sont pas d'accord avec cette théorie. Comme l'ont déjà suggéré Kronfeld (1927 et 1938) [67,68] et Kellner (1931) [65], la mastication n'est pas un pré-requis pour la genèse du C.C.F.I. , puisque :

- les furcations radiculaires de dents humaines sont recouvertes d'épaisses couches de ciment avant leur éruption dans la cavité buccale
- les dents incluses et les dents n'ayant pas d'antagoniste ont des couches de ciment plus épaisses que les dents en occlusion et en fonction

- une compression trop importante du ligament parodontal entraîne une résorption de la racine dentaire

Ainsi, il semblerait que l'initiation de la genèse du C.C.F.I. ne dépende pas de stimuli transmis par quelques forces masticatoires et que les forces de pression pourraient diminuer le taux d'apposition de matrice dentinaire.

3.7.3. Formation:

Comme pour le C.A.F.E., l'initiation de la genèse du C.C.F.I. sur la racine en formation commence peu après celle de l'apex dentaire. Les précémentoblastes se différencient, le long de la matrice dentinaire non encore minéralisée, en cellules basophiles et larges.

Dans un premier temps, elles projettent au sein de la matrice dentinaire une grande quantité de prolongements cytoplasmiques et commencent immédiatement à implanter les fibrilles de collagène initiales parmi celles de la matrice dentinaire. Par la suite, d'autres cémentoblastes, alors éloignés de la surface dentinaire déposent leur matrice cémentaire autour d'eux à différents endroits. Cette apposition rapide et multipolaire de matrice a lieu dans l'espace entre les cellules de la gaine épithéliale de Hertwig (G.E.H.) en formation et la surface dentinaire. Elle paraît être la cause de l'enfermement de certains cémentoblastes. Les cellules emprisonnées dans le ciment minéralisé sont nommées cémentocytes et occupent des lacunes interconnectées par des canalicules. Les cémentoblastes atteignent leur pleine activité de synthèse à environ 100µm de l'apex radiculaire en formation. Cette rapide apposition de matrice ralentie rapidement, puis la matrice collagénique est apposée par un mode de sécrétion plus unipolaire.

3.8. Le ciment acellulaire à fibres intrinsèques et le ciment cellulaire mixte stratifié (C.A.F.I. et C.C.M.S.): [9]

Dans de rares cas, le ciment intrinsèque est formé par un mode d'apposition unipolaire sans aucun cémentocyte. Ce tissu particulier est constituée de denses trousseaux de fibrilles de collagène et est nommé ciment acellulaire à fibres

intrinsèques (C.A.F.I.). Lors de l'initiation rapide et multipolaire du C.C.F.I., les fibrilles de collagène produites ont une orientation beaucoup plus aléatoire que celle produite lors de la formation des autres types de ciment. De plus, les fibrilles de collagène forment des trousseaux orientés parallèlement à la surface de la racine. Les observations en microscopie à lumière polarisée sur des dents humaines déciduales, permanentes et incluses suggèrent que ces fibres intrinsèques sont arrangées de manière ordonnée autour de la racine.

Contrairement aux molaires de rats, l'apposition initiale de C.C.F.I. chez l'humain n'est pas nécessairement associée à la formation simultanée de fibres extrinsèques (futurs fibres de Sharpey). Chez l'humain, les fibres extrinsèques sont perpendiculaires à la surface radiculaire. Elles traversent le ciment intrinsèque soit de manière sporadique, soit parallèlement et densément assemblées.

Bien que ces fibres extrinsèques hautement agrégées peuvent être moins denses en nombre que dans le ciment acellulaire à fibres intrinsèque pure, elles sont considérées comme la matrice du C.A.F.I.. Ce ciment mixte est communément appelé ciment mixte stratifié (C.C.M.S). Quand les fibres extrinsèques sont continues avec les fibres principales du ligament parodontal orientées suivant la fonction, elles sont considérées comme des fibres de Sharpey. Comme les couches de C.A.F.E. , de C.C.F.I. et de C.A.F.I. se développent de manière imprévisible dans le temps, l'espace et en épaisseur, certaines aires de la surface radiculaire recouvertes par du C.C.M.S. peuvent être temporairement non-soutenues par les fibres parodontales.

Le C.C.M.S. est donc un ciment constitué de couches de C.A.F.E. alternant avec des couches de C.C.F.I. ou de C.A.F.I.. Il se situe au niveau de la région apicale et dans les zones de furcation.

Comme le C.A.F.E. sur la moitié coronaire de la racine, le C.C.M.S s'épaissit tout le long de la vie. Le taux de croissance du C.C.M.S. est plus difficilement identifiable : les tissus s'altèrent suivant une dynamique imprévisible. De plus, la croissance initiale du C.C.F.I. a été mesurée sur des dents déciduales de primates non-humains.

Elle pourrait être 30 fois plus rapide que l'apposition la plus régulière de C.A.F.E.. La dynamique de l'alternance des tissus et la variation des taux de croissance sont reflétés par l'observation de lignes de croissance à l'interface du C.C.M.S. et du C.A.F.E.. Il résulte de cette apposition par îlots de C.C.M.S. une grande variation circonférentielle de l'épaisseur de ciment et des périodes d'apposition accélérée de C.C.F.I., probablement dues à une sollicitation fonctionnelle pour repositionner la dent lorsque elle bouge dans son alvéole lors des mouvements post-éruptifs.

3.9. Physiologie du ciment : [18,134]

3.9.1. Fonctions:

Le ciment a quatre fonctions principales :

- 1) il compense par sa croissance la perte de substance dentaire résultant de l'attrition occlusale,
- 2) il contribue par sa croissance à la migration occluso-mésiale continue de la dent.
- 3) le ciment acellulaire a un rôle d'ancrage des fibres desmodontales destinées à maintenir la dent dans l'alvéole,
- 4) le ciment cellulaire a un rôle adaptatif en réponse aux sollicitations et mouvements dentaires.

Les modifications de la position de la dent, quelles qu'en soient les raisons, perturbent l'arrangement des fibres desmodontales. Le ciment formé à cet instant contient des fibres angulées différemment par rapport à la surface de la racine. Il a donc un rôle adaptatif.

Le dépôt continu de ciment est d'une importance biologique majeure. Dès que la qualité d'une couche de ciment décroît les cémentoblastes issus du desmodonte bordant s'activent et le remplacent par une couche de ciment plus superficielle, afin de maintenir l'intégrité de l'appareil d'attache. Le rythme de dépôt du tissu est différent selon les zones de la dent : il est ralenti près de la jonction amélo-cémentaire et accélère au niveau de l'apex . Cependant il a été démontré une

relation linéaire entre l'âge et l'épaisseur du ciment. L'épaisseur notable de la couche de ciment faisant face aux pertuis alvéolaires communiquant avec l'endoste permettrait d'attribuer une origine alvéolaire aux pré-cémentoblastes.

3.9.2. Les hormones : [134]

Les hormones jouent un rôle certain dans les échanges minéraux et le maintien de la charge calcique du ciment :

- la cortisone (à la dose de 0,5 mg par jour et par kg de poids pendant 6 semaines) s'avère à l'origine de la résorption cémentaire chez le Rat.

La surrénalectomie a pour effet de diminuer principalement l'activité des ostéoblastes et légèrement des cémentoblastes, mais l'injection de 0,25 mg d'acétate de cortisone par jour et par kg restaure la fonction des cellules blastiques.

- les œstrogènes stimulent le dépôt de composés minéraux, tout en inhibant la croissance du tissu, provoquant ainsi sa sclérose.

- l'administration d'androgènes provoque la synthèse de glycosamino-glycane sulfates, à l'origine de la croissance du ciment et des tissus minéralisés en général.

- l'animal diabétique présente des résorptions cémentaires.

- la parathormone provoque une déminéralisation alors que la thyro-calcitonine stimule la minéralisation.

- l'acromégalie (hypersécrétion de la STH, hormone somatotrope sécrétée par l'hypophyse) est à l'origine d'une accumulation de ciment (accessoirement aux hyperostoses).

3.9.3. Les facteurs de croissance : [134]

Certains facteurs de croissance ont la capacité de d'induire une réponse des cémentoblastes :

- le FGF (Fibroblast Growth Factor) par chimiotactisme amène in vitro la repopulation de la dentine par des cellules desmodontales.

- une combinaison de PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et d'IGF-I (Insulin-like Growth Factor de type I) est à l'origine en 2 semaines de la régénération du ciment sur des molaires de chiens briquets.
- le CGF (Cementum Derived Growth Factor) ou facteur polypeptidique de croissance cémentaire) possède une capacité mitogène vis-à-vis des cémentoblastes et des fibroblastes aussi bien desmodontaux que gingivaux. Cependant il ne stimule pas la synthèse du collagène par les cémentoblastes.

Nous allons maintenant aborder la formation initial du ciment : la cémentogénèse.

3.10. Séquences de la cémentogénèse radiculaire chez l'homme: [20]

La cémentogénèse permet la formation de différents types de ciments. C'est un processus complexe qui met en évidence le rôle des protéines de la matrice de l'émail lors de l'édification radiculaire.

3.10.1. La gaine épithéliale de Hertwig (G.E.H.):

La cémentogénèse est précédée par la formation et la prolifération de la G.E.H dont le rôle est déterminant dans l'édification radiculaire. Elle est constituée par la fusion des assises cellulaires externe et interne de l'extrémité apicale de l'organe de l'émail, au niveau de la future jonction corono-radiculaire. Elle s'interpose entre deux zones contiguës d'ectomésenchyme :

- la papille dentaire, future pulpe radiculaire
- le compartiment interne du follicule dentaire, qui encapsule le germe dentaire dès le stade embryologique de la cupule.

La destinée de la G.E.H. est totalement différente de celle des assises cellulaires de l'organe de l'émail dont elle dérive. Elle est à l'origine directement ou indirectement des différentes structures parodontales et radiculaires. Dans un premier temps, elle va induire la formation de la dentine radiculaire, puis dans un second temps, se fragmenter et induire la formation du ciment.

Les analyses morphologiques de la G.E.H. permettent de la sectoriser en deux parties :

- un partie apicale, le diaphragme épithélial
- une partie plus coronaire, la gaine proprement dite.

3.10.1.1. évolution au niveau apical de la G.E.H. :

Au niveau du diaphragme épithélial, la région pulpaire et le foramen provisoire (dont l'orifice se réduit au fur et à mesure de l'édification radiculaire) sont délimités par le compartiment épithélial apical. Le plan de cette région est relativement stable par rapport à celui de l'axe du germe pendant l'édification radiculaire et l'éruption dentaire. Des mitoses au niveau de la couche externe dont les cellules migrent vers la couche interne, assurent le renouvellement épithélial. Les différents compartiments épithéliaux de la papille dentaire d'une part et du follicule dentaire d'autre part sont délimités par une membrane basale.

La papille dentaire et le follicule dentaire sont constitués d'ectomésenchyme. Le follicule dentaire joue un rôle capital dans la formation du système d'attache de la dent. Les cémentoblastes, les fibroblastes ligamentaires et les ostéoblastes se différencient au sein des cellules mésenchymateuses du follicule. Il existe donc une origine embryologique commune entre le ciment, la paroi osseuse alvéolaire et le ligament parodontal rendant ces trois tissus physiologiquement indissociables.

3.10.1.2. Évolution au niveau coronaire de la gaine épithéliale:

Au niveau coronaire de la gaine épithéliale une différenciation des odontoblastes radiculaires est observée. La dentinogénèse radiculaire se met en place. L'épaisseur du tissu épithélial se réduit à deux couches monocellulaires, séparées du mésenchyme adjacent, papillaire et folliculaire, par une membrane basale. Une activité cellulaire intense est observée au niveau de la zone papillaire adjacente à la gaine épithéliale. Des fibrilles de collagènes apparaissent dans la région adjacente aux procès odontoblastiques, et constituent le premier signe de formation de

prédentine en continuité avec la dentine coronaire. Cette couche de prédentine se minéralise ensuite formant la première zone de dentine radiculaire. Un fin feutrage de fibrilles de collagène s'interpose entre la couche interne de la gaine épithéliale et la dentine radiculaire nouvellement formée. Ces fibrilles seraient d'origine odontoblastique (leur minéralisation serait inhibée par les cellules épithéliales adjacentes). Elles réaliseraient ensuite un pontage collagénique avec la matrice cémentaire rendant la jonction dentine ciment peu discernable en microscopie électronique. A ce stade, des petits faisceaux de fibrilles de collagène sont disposés de manière singulière entre les fibroblastes folliculaires, près de la surface parodontale de la gaine épithéliale.

3.10.2. Fragmentation de la G.E.H.:

Après la minéralisation d'une fine couche de dentine radiculaire, la membrane basale intercalée entre la gaine épithéliale et le follicule dentaire devient diffuse et indistincte. Elle constitue le premier signe de désintégration du compartiment épithélial : les cellules épithéliales se dissocient et présentent des signes de remaniement. Elles restent appliquées contre la mince couche de dentine radiculaire dans un premier temps.

3.10.3. Cémentoblastes et cémentogénèse:

Après la fragmentation de la G.E.H., des cellules mésenchymateuses du follicule dentaire s'interposent entre les fragments épithéliaux jusqu'au contact de la fine couche de dentine radiculaire. Cette dernière semble exercer un pouvoir inducteur sur les cellules du follicule dentaire qui augmentent de taille à son contact et se différencient en précémentoblastes puis en cémentoblastes.

La formation des différents types de ciment se met alors en place.

Ces rappels fondamentaux étant effectués, nous allons, dans le chapitre suivant, étudier brièvement les buts des traitements parodontaux, les différents modes de

cicatrisation parodontale ainsi que les traitements actuels visant une cicatrisation *ad integrum* du parodonte.

4. Objectifs du traitement parodontal: [10,18,46, 71]

Les traitements présentent 3 buts principaux :

- 1) stopper le processus pathologique à travers une phase active de traitement (en réduisant le nombre de bactéries pathogènes, en diminuant la quantité d'endotoxines et en rétablissant une flore compatible avec la santé parodontale).
- 2) prévenir la récurrence de la maladie parodontale.
- 3) stabiliser les résultats obtenus grâce à des thérapeutiques de soutien.

4.1. Les différents modes de cicatrisation:

4.1.1. La réparation:

Lors de la réparation, les processus biologiques rétablissent la continuité d'un tissu, sans restituer entièrement l'architecture ou la fonction du tissu concerné. Lors du processus de cicatrisation parodontale, il existe une compétition cellulaire entre quatre types de populations différents:

- les cellules épithéliales
- les cellules dérivées du tissu conjonctif
- les cellules dérivées de l'os
- les cellules dérivées du ligament parodontal.

Les cellules épithéliales prolifèrent plus vite que les autres. Elles vont donc envahir l'espace cicatriciel avant les autres types cellulaires en migrant depuis les bords de l'épithélium du lambeau jusqu'à la surface radiculaire (privée de son desmodonte). L'adhésion des cellules épithéliales sur la surface radiculaire se fera par le moyen d'hémidesmosomes. Ceci aboutit à la formation d'un long épithélium de jonction. Celui-ci peut s'étendre sur plusieurs millimètres.

La formation d'un long épithélium de jonction apparaît donc après destruction pathologique. Cependant lorsqu'un tissu parodontal fin est lésé après une incision chirurgicale ou une blessure, si les fibres ligamentaires ont été préservées au niveau

de la surface radulaire, la réunion du tissu conjonctif et de cette surface radulaire est observée lors de la cicatrisation. Ce processus est nommé réattache car l'ensemble des tissus parodontaux récupère leur état initial.

4.1.2. La régénération:

La régénération est un processus de cicatrisation restaurant l'architecture et la fonction d'un tissu lésé ou détruit. Le tissu est donc reconstitué à son état initial, c'est à dire *ad integrum*. La régénération est le mode de cicatrisation le plus recherché en parodontologie.

Les techniques de régénération parodontale cherchent à modifier le différentiel de prolifération au profit des cellules conjonctives, osseuses et ligamentaires. Elles cherchent soit à réaliser une exclusion cellulaire (RTG par l'utilisation de membranes) soit à potentialiser la prolifération des cellules du ligament par rapport à celle des cellules épithéliales (protéines de la matrice de l'émail). Ainsi la régénération au niveau de la surface radulaire peut entraîner :

- la formation de nouveau ciment et de fibres de collagène s'y insérant, ainsi que la formation d'os alvéolaire.
- la régénération de l'épithélium de jonction, de l'os alvéolaire et du tissu conjonctif.
- une nouvelle adhésion du tissu conjonctif à une couche de ciment reconstitué.
- une liaison fibrillaire entre le ciment et la dentine radulaire.

Nous allons maintenant rappeler brièvement les différentes thérapeutiques parodontales.

4.2. Les différentes thérapeutiques parodontales:

4.2.1. Les thérapeutiques aboutissant à la formation d'un long épithélium de jonction:

Les thérapeutiques non chirurgicales (motivation au contrôle de plaque, détartrage, surfaçage radulaire à l'aveugle) ainsi que le surfaçage sous lambeau et le

débridement permettent d'obtenir une réparation, c'est à dire une diminution de l'inflammation et une stabilisation de l'évolution des lésions. Ces traitements stoppent la progression de la maladie mais offrent un potentiel limité de régénération parodontale.

4.2.2. Les thérapeutiques ayant pour but une régénération parodontale:

4.2.2.1. La R.T.G.:

Cette technique aboutit à une régénération parodontale. Elle consiste, lors d'une chirurgie parodontale sous lambeau, en l'apposition d'une membrane entre le lambeau gingival et la surface radiculaire ayant pour but de compartimenter les différents types cellulaires pour mieux organiser leur migration.

4.2.2.2. Les greffes:

Elles consistent, lors d'une chirurgie sous lambeau, à combler le défaut osseux par un matériau de substitution osseuse. Ce dernier peut avoir différentes origines (os autogène, os allogène, xéno greffe, corail naturel, matériaux d'origine synthétique...). Cette technique aboutit aussi à une régénération parodontale.

4.2.2.3. Une nouvelle approche: l'utilisation des protéines dérivées de la matrice de l'émail (EMD):

L'utilisation des EMD a été proposée comme une nouvelle alternative pour obtenir une régénération parodontale.

Le but est d'induire une reproduction du processus du développement radiculaire normal. L'application de EMD sur la surface radiculaire stimule la mise en place des interactions cellulaires et moléculaire ayant lieu lors de la cémentogénèse. Il s'agit donc d'une régénération induite par des interactions cellules-matrice.

Dans le chapitre suivant, après un bref rappel sur la découverte des EMD dans le ciment, nous verrons quelles sont les différentes protéines appartenant aux EMD, puis quel a été le produit mis au point pour une utilisation clinique des EMD. Enfin nous détaillerons les premières études ayant mis les EMD au premier plan pour une nouvelle démarche biologique dans l'approche régénérative des lésions parodontales.

5. Découverte et description des protéines de l'émail dans le ciment:

5.1. Découverte des protéines de l'émail dans le ciment : historique.

Durant la cémentogénèse, la G.E.H. induit les cellules mésenchymateuses de la papille dentaire à former la mantle dentine avant qu'elle ne se désintègre et quitte la surface radiculaire. Les cellules mésenchymateuses du follicule dentaire sont alors exposées à la mantle dentine nouvellement formée et elles induisent la cémentogénèse. [6]

Cependant des recombinaisons entre des tranches de dentine radiculaire et des cellules folliculaires ont montré que l'exposition de la surface dentinaire n'est pas un stimulus suffisant pour induire la différenciation de cémentoblastes. [131] Les connaissances sur la cémentogénèse ont été réactualisées par Bosshardt et Schröder en 1996 [7] afin d'expliquer cette observation. L'idée que des protéines dérivées de la matrice amélaire interviennent dans ce processus de cémentogénèse commença à germer.

Déjà Slavkin en 1976 [119] et même Slavkin & Boyde en 1975 [121] avaient proposé que des protéines apparentées aux protéines de la matrice de l'émail issues de la G.E.H. entrent dans le processus de formation de ciment acellulaire. Owens en 1978 [85] et en 1980 [86] confirma cette idée. Il prouva que des cellules de la G.E.H. des molaires de rat en développement expriment des organelles suggérant une certaine activité sécrétoire.

D'autres études autoradiographiques sur des incisives de singes indiquèrent aussi que la couche interne de la G.E.H. a un stade sécrétoire, et qu'un matériel semblable à la matrice de l'émail est déposé sur la surface radiculaire avant la formation de ciment ou en guise d'étape initiale à celle-ci. [72,73,74]

Dans les années qui suivirent (1989), des études dirigées par Slavkin [121] montrèrent que le ciment acellulaire contient des protéines qui ressemblent immunologiquement aux protéines constituant la matrice de l'émail. Hammarström démontra ensuite qu'il est possible d'induire la régénération de l'ensemble des tissus

parodontaux - os alvéolaire, ciment acellulaire et ligament parodontal - d'une manière semblable au développement normal de ces tissus. Il ajouta aussi que le mécanisme induisant l'initiation du processus régénératif correspond à une interaction cellules-matrice entre des agrégats d'amélogénines du développement amélaire et des cellules du ligament parodontal. [46]

Pour justifier cette thèse, il avait auparavant prouvé, en s'appuyant sur une étude d'Andreasen en 1981 [2] ainsi que sur ses études publiées concomitamment à son article de 1997 [46] que l'os se régénère en créant, sans effort particulier, un espace parodontal. De ce fait, il émit l'hypothèse que l'application de protéines de la matrice de l'émail serait une étape normale dans le déroulement du développement des tissus parodontaux. [46]

Hammarström ouvrit donc l'horizon sur une utilisation clinique des protéines de la matrice de l'émail. Dans la partie suivante nous allons détailler les protéines appartenant aux EMD.

5.2. Les protéines de la matrice de l'émail et les amélogénines:

La matrice extracellulaire de l'émail comprend deux classes majeures de protéines :

- les amélogénines. Hydrophobes, elles représentent environ 90% de la matrice de l'émail, soit la plus grande part.

- les énamélines. Elles sont acides et forment la deuxième grande famille composant les protéines de la matrice de l'émail. Elles représentent les 10% restants. [12,54,114]

Depuis la découverte de protéines du sérum parmi les énamélines, le terme « non-amélogénines » est utilisé couramment pour décrire cette fraction protéique de haut poids moléculaire [46] Elles incluent les protéines riches en proline [32], les tuftelines [25] et les tuft protéines [97] et au moins une protéine salivaire [12]

De nouvelles protéines, comme l'améloblastine [66] et l'améline [17] ont été découvertes associées à la matrice de l'émail, et classé dans la classe des non amélogénines (fig. 19) [114].

Protéines de la matrice de l'émail	
Amélogénines	
Non amélogénines = énamélines	Protéines riches en proline Tuftelines Tuft protéines Protéine salivaire non déterminée Améloblastine Améline

Figure 21: Composants protéiques de la matrice de l'émail.

Les amélogénines sont des protéines d'adhésion qui jouent un rôle dans la biominéralisation dentaire, notamment au niveau de l'organisation structurale et la minéralisation de l'émail. Elles semblent réguler la formation des cristaux pendant la phase sécrétoire du développement de l'émail dentaire. Elles existent sous différentes tailles qui forment quand elles sont assemblées des agrégats supramoléculaires. Elles sont très hydrophobes et agissent sur le développement de l'émail en stabilisant les cristaux d'émail nouvellement formés, et en influençant leur croissance ensuite. Elles sont restées remarquablement bien conservées à travers l'évolution : les séquences d'acides aminés de l'amélogénine sont très similaires entre toutes les espèces, ce qui suggère qu'elles ont une grande importance fonctionnelle. [12,100]. Cette observation sous-entend que les protéines de la matrice de l'émail d'une espèce pourraient induire la formation de ciment chez une autre espèce.

Les séquences d'acides aminés de l'amélogénine sont aujourd'hui bien connues. Ces séquences sont très similaires entre toutes les espèces. Chez l'humain, la localisation génique est connue : il y a deux gènes codants pour l'amélogénine, un sur le chromosome X, l'autre sur le chromosome Y. La cartographie du gène humain de l'amélogénine le localise sur la région p22 du chromosome X. [100]

Hamamoto et coll. en 1996 [43] ont montré par immunohistochimie sur des molaires de rats que l'inflammation peut induire la formation d'amélogénines par des cellules de la GEH. L'hybridation in situ a montré que l'améline est aussi exprimée

sur des molaires de rats par les cellules de la G.E.H. pendant la formation radiculaire. [29]

Pour être utilisées, ces protéines doivent être conditionnées. Nous allons donc voir quel est le produit mis sur le marché pour une utilisation clinique.

5.3. Qu'est-ce que l'Emdogain®?:

L'Emdogain® (EMD-Gel) est un gel à base d'EMD mis au point par les laboratoires Biora AB à Malmö en Suède. Il a reçu l'approbation de la FDA (food and drug administration) et est commercialisé pour le traitement des déficits parodontaux. C'est un extrait acide purifié de dérivés amélaire d'un embryon de porcelet de six mois. Il est présenté comme un modulateur des tissus cicatrisants qui imite le déroulement des événements du développement radiculaire et ainsi stimule la régénération parodontale. [136]

5.3.1. Formulation de l'Emdogain®:

5.3.1.1. Quels EMD? Quels protéines?

La plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'il n'y a que des EMD dans l'Emdogain® mais certaines études se contredisent par rapport à la présence de facteurs de croissance.

Trois protéines de la matrice, correspondant aux amélogénines [58] , aux énamélines [58],et aux améloblastines (aussi appelées amélines) [58], et deux enzymes, correspondant à MMP-2 [33] et à EMSP1 [116] sont présentes dans les EMD. Les études de Kawase et coll. en 2001 [64] ont détecté immunologiquement la présence de transforming growth factor Béta1 (TGF- β 1). De plus, en utilisant une BMP-binding protéine, Itawa et coll. [59] ont mis en évidence que l'Emdogain® contient : BMP-2, BMP-4 et une fraction ostéoinductive d'extraits amélaire .

L'étude de S. Suzuki et coll. [127] a pour but de réexaminer les suggestions récentes disant que les EMD ont des propriétés bioactives, en particulier une activité similaire à la BMP (Bone morphogenetic protein) [59] et une activité similaire au TGF- β (Transforming Growth Factor) [63]. Dans cette étude, l'Emdogain® a été fractionné par chromatographie en 22 sub-fractions. Les résultats montrent que l'Emd-Gel contient des amélogénines et ses dérivés. Il existe aussi des fractions des facteurs BMP-like et TGF- β -like.

Cependant, les études réalisées par Gestrelus et coll. en 1997 [35] n'avaient pas détecté la présence de facteurs de croissance dans les préparations d'EMD.

La potentielle présence de facteurs de croissance au sein des EMD pourrait être responsable d'une partie de effets imputés à l'utilisation de l'Emdogain®.

5.3.1.2. Quel substrat?

Le substrat le plus adéquat pour les EMD est le le propylène glycol alginat (PGA), il est donc utilisé dans l'Emdogain®. [46]

Une des premières études publiées sur les propriétés des les EMD utilisait déjà l'Emdogain®. Nous allons maintenant détailler les différentes études ayant révélé la possible utilisation clinique des EMD.

5.4. Les amélogénines : premières études concernant ces nouvelles découvertes:

En 1997, la publication de cinq études dans le volume 24 du "journal of clinical periodontology" marque le début des recherches approfondies sur les protéines de la matrice de l'émail. Stina Gestrelus, Lars Hammarström et Lars heijl ont participé à leur réalisation. Ces cinq études sont relatées chacune dans différents articles. Le premier article définit quel serait le meilleur substrat pour les EMD. Il recherche aussi à déterminer quelle fraction des EMD leur donne ces "nouvelles" propriétés. Le deuxième article approfondit les connaissances sur le substrat sélectionné : quelles

sont ses propriétés et comment l'utiliser ? Cet article étudie aussi les propriétés de la solution EMD+substrat (viscosité, cinétique, plasticité, acidité, repopulation cellulaire, ainsi que les effets sur les cellules du ligament parodontal). Le troisième article cherche à déterminer la capacité des EMD à influencer in vitro les propriétés spécifiques des cellules du ligament parodontal, telles que la migration, l'attachement, la prolifération cellulaire ou la biosynthèse. Ensuite, le quatrième article est un rapport de cas humain. Il illustre les précédentes découvertes et cherche à les confirmer ou du moins à ne pas les infirmer. Enfin, le dernier article compare les résultats de différents traitements (avec et sans utiliser les EMD) sur des défauts osseux parodontaux chez l'animal. Nous allons maintenant détailler chacun de ces articles.

5.3.1 Hammarström L, Heijl L et Gestrelus S:"Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins". [46]

Ce premier article relate une expérience qui teste trois solutions en tant que vecteurs possibles des EMD : le propylène glycol alginat (PGA), l'hydroxyethyl cellulose (HEC) et le dextran. Ces substrats ont été choisis car ils ont une viscosité adéquate et une capacité à dissoudre les préparations de dérivés de la matrice de l'émail (EMD). Ils ont aussi déjà prouvé leur compatibilité avec les tissus humains. Cet article présente donc les nouveaux effets jusqu'alors ignorés d'une molécule connue. Ils cherchent aussi à montrer quelles molécules au sein des EMD sont responsables des effets observés.

- Matériels et méthodes :

Les auteurs ont testé 4 préparations :

- les EMD
- des extraits acides de la matrice contenant exclusivement des protéines de la famille des amélogénines,
- de la matrice de l'émail homogénéisée (correspondant à la matrice de l'émail sans protéine)

- de l'EDTA. tampon produit après un passage d'EDTA dans de la matrice de l'émail homogénéisé

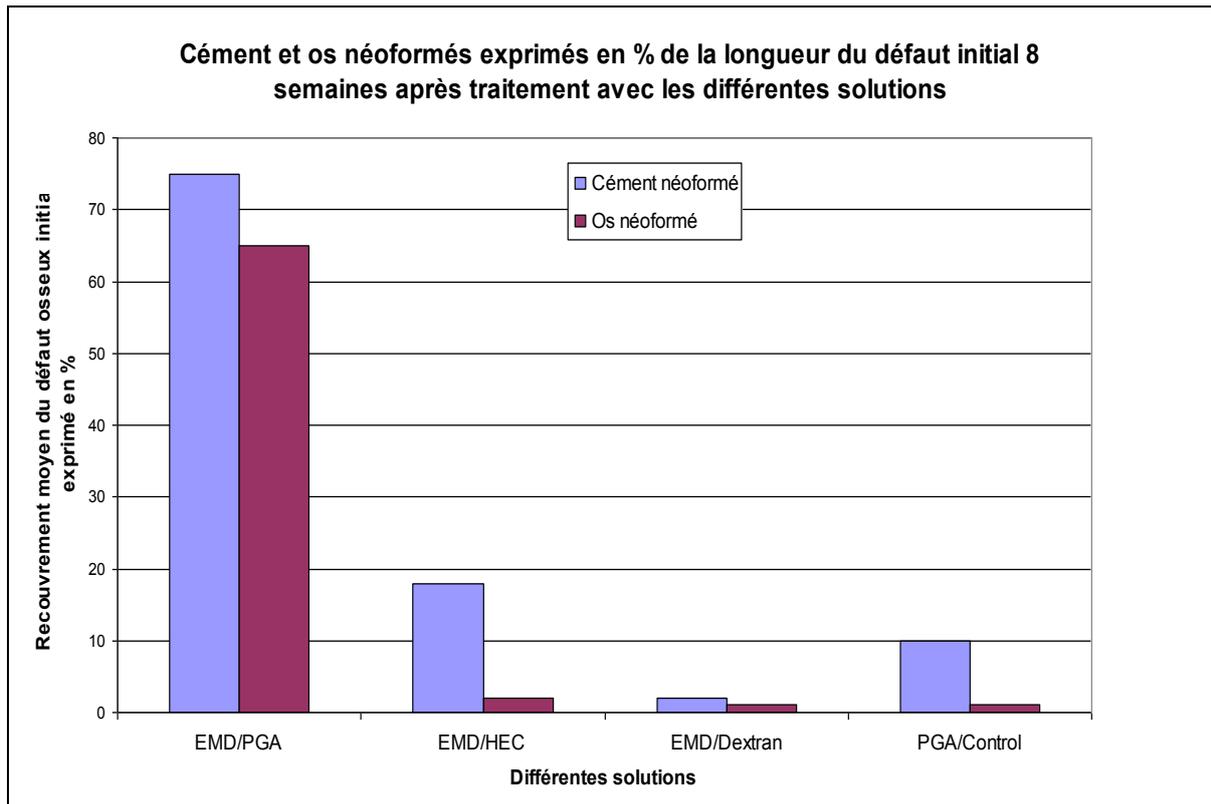
Une deuxième partie de l'observation a consisté à utiliser les EMD avec un des trois vecteurs.

Ces préparations ont été associées à une chirurgie sous lambeau chez le singe. Des défauts osseux ont été créés et remplis par les différentes préparations avec ou sans leur vecteur. Après la cicatrisation, les singes ont été sacrifiés, les zones traitées prélevées et analysées en microscopie optique. L'ensemble des résultats a été comparé à un groupe témoin traité par une chirurgie sous lambeau sans aucun additif.

- Résultats des expériences :

Les différents tests montrent que les EMD dans le PGA donnent les mêmes résultats que lorsque les EMD sont utilisés seuls. Le PGA ne modifie donc pas les effets des EMD. Après l'application des mélanges avec de l'HEC ou du dextran, l'apparence clinique des aires chirurgicales traitées par ces mélanges était moins favorable. Aucun des spécimens ne montrait des signes de réaction immunitaire, de granulome ou de tuméfaction.

Les mesures quantitatives de tissus néoformés montrent que 60 à 80% des défauts apico-coronaires sont régénérés en ciment lorsque de la matrice de l'émail homogénéisée, des extraits acides ou des EMD ont été appliqués. De manière moins prononcée, de l'os a été néoformé. Les résultats sont synthétisés dans la **figure 22**. La quantité d'os et de ciment néoformés après application de matrice de l'émail homogénéisée, d'extraits acides ou de EMD est statistiquement meilleure que celle formée après une chirurgie sous lambeau simple (groupe témoin) ou après application d'EDTA. Elle est dans ces deux cas proche de zéro .



22 : Néorformation cimentaire et osseuse liée aux EMD en fonction du vecteur utilisé [46].

Sur les trois substrats testés, seul le PGA a donné des résultats satisfaisants. Par exemple, lorsque les EMD sont dissous dans le PGA et appliqués dans le défaut, du néocément, du néoligament et du nouvel os alvéolaire sont formés, exactement de la même manière que lorsque la préparation des EMD est appliquée seule. Les fibres de collagène s'étendent de la couche interne du ciment au nouvel os alvéolaire. Le PGA améliore nettement la manipulation de la préparation de la matrice ainsi que son application sur les surfaces radiculaires. Lorsque la préparation de la matrice est mélangée à du dextran ou à de l'HEC, la cicatrisation du défaut osseux est similaire à celle décrite sur les dents témoins (très peu de néocément et pas du tout de néoformation osseuse). Les résultats de cette étude sont condensés dans la **figure 22**.

- Discussion :

Il est possible de régénérer 60 à 80% des tissus parodontaux en appliquant soit de la matrice de l'émail, des extraits acides ou des EMD avant le repositionnement des tissus mous sur les surfaces radiculaires dénudées.

La recherche d'un vecteur adapté pour les amélogénines met en évidence l'importance d'un contact entre les EMD et les cellules pour permettre une interaction cellule-matrice. Alors que les amélogénines sont insolubles au pH physiologique, elles peuvent être solubles à pH bas et à pH élevé. Cette première étude a montré que le PGA est le meilleur vecteur pour les EMD. Comme la viscosité du PGA est fortement réduite à pH neutre et que ce dernier quitte rapidement l'aire chirurgicale après l'application, l'interaction cellule-matrice est facilitée [34]. Les cellules du ligament parodontal sont ainsi exposées aux agrégats protéiques. Les autres substrats testés paraissent exclure l'exposition des cellules du ligament parodontal aux protéines.

Dans beaucoup d'études histologiques sur la régénération parodontale, il existe un espace entre la dentine et la nouvelle couche de tissus durs sauf dans les zones où l'apposition de néocément est précédée par une résorption radiculaire. Ce néocément contenait beaucoup de cellules incluses [13]. Dans cette étude, un type de cicatrisation remarquable est observé : une attache ferme est formée entre la surface dentinaire dénudée et le néocément sans la nécessité d'une résorption préalable ; il n'y a en outre aucune cellule incluse.

Cette étude permet des comparaisons morphométriques rapides des effets des différentes préparations utilisées sur la cicatrisation parodontale. De plus, les résultats étaient conformes et reproductibles. Ceux obtenus sur les sites témoins étaient très similaires à ceux observés dans de précédentes études [75,82,118]. Les EMD sont supposées réguler l'initiation, la propagation, l'arrêt et la maturation des cristallites d'hydroxyapatite amélaire [117]. Comme les EMD étaient auparavant considérées exclusivement utiles pour le développement amélaire, il leur a été uniquement attribué un rôle biologique au niveau de l'émail. Aucune autre fonction

n'avait été étudiée avant les hypothèses proposées par Slavkin & Boyde en 1975 [121].

Ces découvertes montrent que la matrice de l'émail a d'autres fonctions que celle du développement amélaire. Cependant la fraction des EMD responsable de la régénération du parodonte doit être recherchée. Cette étude montre aussi que ces propriétés régénératrices sont liées aux amélogénines .

L'exposition in vivo de cellules du follicule dentaire à la matrice de l'émail induit la formation d'un ciment acellulaire à la surface de la matrice, identique au développement physiologique de ce dernier [45]. De plus, cette formation après application de matrice de l'émail sur une surface radiculaire est reproductible [45].

Plusieurs facteurs peuvent influencer le mode de cicatrisation des tissus parodontaux quel que soit le type de traitement chirurgical. Le ralentissement de la croissance épithéliale le long de la racine dentaire est reconnu comme un des facteurs important permettant le ré-établissement de l'architecture parodontale normale [5,16,82,93,118]. Les résultats de cet article concordent avec les conclusions de ces études. Cependant au niveau des sites tests, suite à l'application de la matrice de l'émail, des extraits acides ou des EMD, la croissance épithéliale est très limitée. Les études in vitro montrent que les EMD ne stimulent pas la croissance épithéliale et qu'ils augmentent la croissance et la synthèse de la matrice extracellulaire des fibroblastes du ligament parodontal [34,35]. Or, un des buts de la régénération tissulaire guidée est de prévenir mécaniquement la croissance de l'épithélium gingival [36,62,81] .Les résultats de cette étude suggèrent donc que l'environnement biochimique au niveau de la surface radiculaire peut aussi prévenir cette croissance.

Cette étude montre aussi que la régénération du ciment est associée à celle du ligament parodontal et de l'os alvéolaire. Le modèle du développement du parodonte montre que ces trois tissus ne constituent pas seulement une unité fonctionnelle mais qu'ils sont également liés par leur développement [108]. Lorsque des germes dentaires ou des dents matures sont transplantés de manière ectopique, leur

développement continue ainsi que celui du ciment, du ligament parodontal et de l'os [1,31,130].

L'os alvéolaire est régénéré aussi longtemps que la viabilité des cellules autour de la surface cémentaire est maintenue [2]. Le fait que l'os alvéolaire soit régénéré dans cette présente étude, sans effort physique pour recréer l'espace parodontal peut être interprété comme une autre preuve qu'une répétition du développement normal des tissus parodontaux résulte de l'application de protéines de la matrice de l'émail.

En conclusion, ces études prouvent qu'il est possible d'induire la régénération de tous les tissus parodontaux (ciment acellulaire, ligament parodontal, os alvéolaire) de manière identique au développement normal de ces tissus. L'interaction cellule-matrice entre les agrégats d'amélogénines et les cellules du ligament parodontal semblent être un des mécanismes initiateurs du processus de régénération. Il est favorisé par l'utilisation du PGA comme substrat.

Les bases de la recherche sur les "nouvelles" propriétés des EMD sont ainsi lancées.

5.3.2 Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC et coll.: "Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization". [34]

L'étude précédente a montré que le PGA est le meilleur substrat aux amélogénines. Ce dernier est un ester de propylène glycol d'un acide alginique et est fréquemment utilisé par les industries alimentaires et pharmaceutiques comme agent épaississant. L'estérification de groupes carboxyles en acide alginique donne des macromolécules de haute densité, même à un pH bas et en présence d'ions comme le calcium. Cette étude décrit:

- l'évolution de la viscosité du PGA en fonction de la température et du pH
- la cinétique de la solution EMD associées au vecteur PGA
- les effets in vivo dans le temps sur les cellules du ligament parodontal.

- Matériel et méthode :

- Méthode pour l'étude de la viscosité du PGA :

Le PGA a un pH acide dans son état naturel. Un pH physiologique a été obtenu en dissolvant du PGA dans du BSP (phosphate buffered saline) et de l'hydroxyde de sodium. Ces solutions ont été ensuite soumises à des contraintes d'intensité variable à différentes températures. Deux facteurs ont été analysés au niveau de cette étude :

- la cinétique de la solution EMD+PGA
- la repopulation des cellules du ligament parodontal in vivo

- Méthode pour l'étude de la cinétique de la solution EMD+PGA après application sur les racines dentaires in vivo :

Les expériences ont été menées chez le rat et le porc. La solution appliquée est marquée par de l'iode radioactif : ^{131}I -EMD + PGA est donc appliqué sur la surface radiculaire préalablement dénudée. Le lambeau est ensuite repositionné. La radioactivité résiduelle est enregistrée sur le site d'application et sur d'autres organes grâce à des gamma-caméras afin de suivre l'élimination de la solution.

- Méthode pour l'étude de la repopulation des cellules du ligament parodontal in vivo :

Les expériences ont été menées chez trois singes. Les incisives de chaque singe ont servi dans le groupe test et le groupe témoin :

- Préparation des dents du groupe test : les incisives ont été extraites, le ciment des 2/3 mésio-proximaux a été retiré au bistouri. La surface radiculaire dénudée a ensuite été rincée au sérum physiologique puis débarrassée de l'excès de sérum. La solution EMD+PGA est alors appliquée sur la surface radiculaire dénudée. Les dents sont réimplantées.

- Préparation des dents du groupe témoin : le même protocole a été réalisé, sans l'application de EMD+PGA avant leur réimplantation.

Après 3, 7 et 14 jours, 2 ou 4 dents de chaque groupe sont extraites. Elles sont préparées pour être étudiées par microscopie électronique à balayage.

- Résultats des expériences :
 - Étude de la viscosité du PGA :

La viscosité de la formule avec PGA varie avec la température et le pH. Quand l'environnement passe de conditions acides et froides aux conditions physiologiques (pH 7,4 ; 35°C), la viscosité est graduellement réduite (cf. **figure 23**).

solution	Température (°C)	pH	Viscosité (Pas)	
			Petite contrainte	Grande contrainte
PGA (6%) seul	10	3,2	0,80	0,30
	23		0,60	0,25
	35		0,40	0,20
EMD (3%) + PGA	10	5,4	3,50	0,60
EMD (3%) + PGA	23	5,4	2,00	0,45
EMD (3%) + PGA	35	5,4	1,10	0,35
EMD (3%) + PGA	35	7,4	0,20	0,10

Figure 23 : viscosité du PGA et des EMD dans une solution de PGA [34].

- Cinétique de la solution EMD+PGA après application sur les racines dentaires in vivo:

Les EMD dans une solution de PGA ont une courbe d'élimination duale : une première élimination rapide est suivie d'une phase plus lente d'une demi-vie égale à 50-70 heures (cf. **Figure 24**). Cette première élimination est due au « rinçage » naturel par le circuit de liquide intrabuccal, induit par la production de fluide et la déglutition.

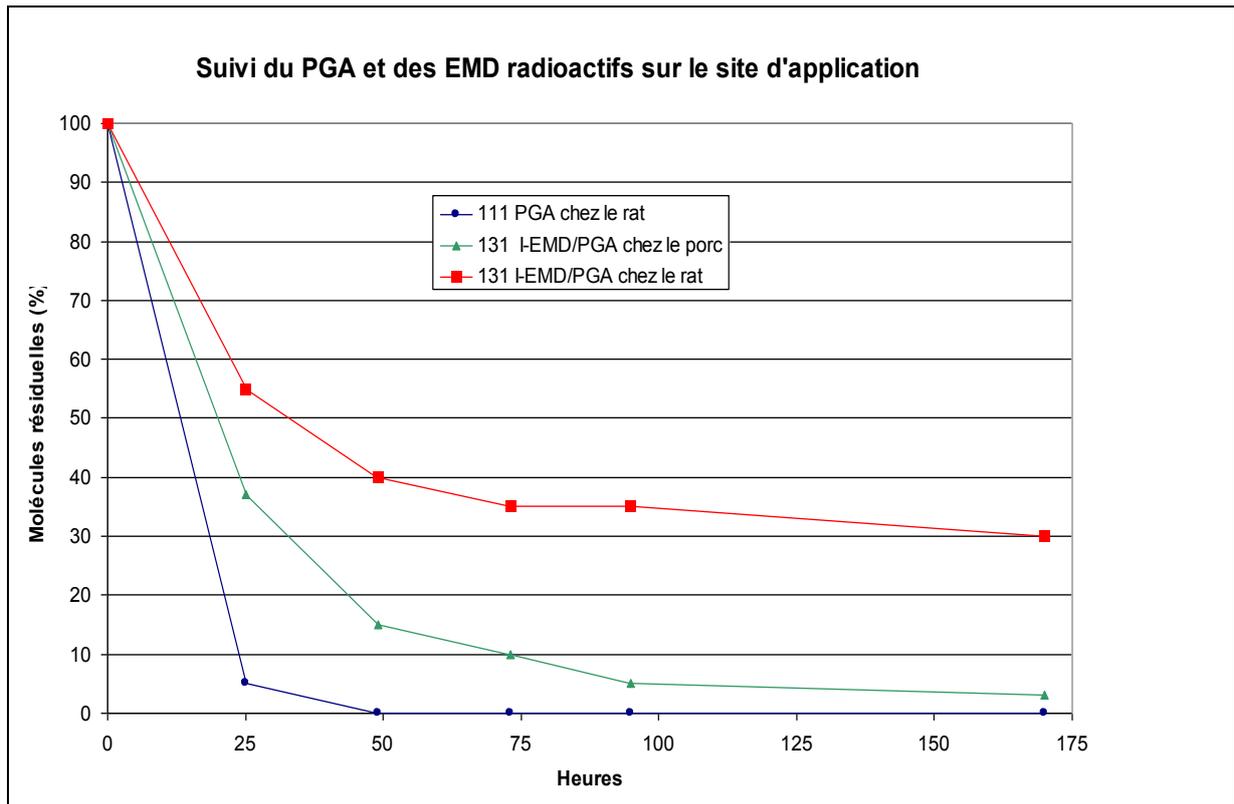


figure 24 : suivi du pourcentage du PGA et des EMD radioactifs sur le site d'application [34].

La radioactivité est seulement présente près des sites parodontaux lors de l'application des EMD radioactifs. Cependant dès que l'animal se nourrit, une activité est visible dans l'estomac, puis environ 24 heures après dans le foie, la rate et la thyroïde. 5 à 7 jours après l'application, seul les sites d'application et la thyroïde sont visibles à la gamma-scintigraphie. Ceci prouve que les EMD sont encore présents sur le site une semaine après leur application.

Une autre expérience chez le porc (où le site chirurgical a été rincé après l'intervention de manière à retirer le plus possible de produit pour minimiser l'élimination primaire) montre que le dernier pourcentage de EMD appliqué n'est pas éliminé avant 2 semaines.

- Repopulation des cellules du ligament parodontal in vivo :

La microscopie électronique et l'examen morphométrique révèlent des différences statistiquement significatives entre les 2 groupes cellulaires groupe-test et groupe-témoin après 7 et 14 jours (cf. **figure 25**). Ces analyses indiquent que la repopulation augmente pour les deux groupes (témoin et test), mais que l'effet des EMD est potentialisé avec le temps. Les surfaces dentinaires sur lesquelles la solution EMD+PGA a été appliquée sont couvertes d'un fin réseau de fibres de protéines. De longues et minces protéines sont en train de coloniser progressivement les surfaces depuis la périphérie.

Après 7 jours une monocouche périphérique cellulaire est observée et après 14 jours environ les $\frac{3}{4}$ de l'aire dénudée sont couverts d'une couche cellulaire similaire. Quelques macrophages peuvent être vus au centre des aires expérimentales à tous les temps de l'expérience. Sur les dents « témoins », les surfaces radiculaires dénudées se recouvrent progressivement d'une couche de plaque bactérienne. Quelques macrophages et quelques lymphocytes sont visibles, et des cellules ressemblant aux fibroblastes sont trouvées seulement à la périphérie apicale des surfaces dentinaires.

Chez le singe, 4 dents ont été analysées à chaque test et pour chaque groupe. La différence entre le groupe test et le groupe témoin est significative à partir de 7 jours.

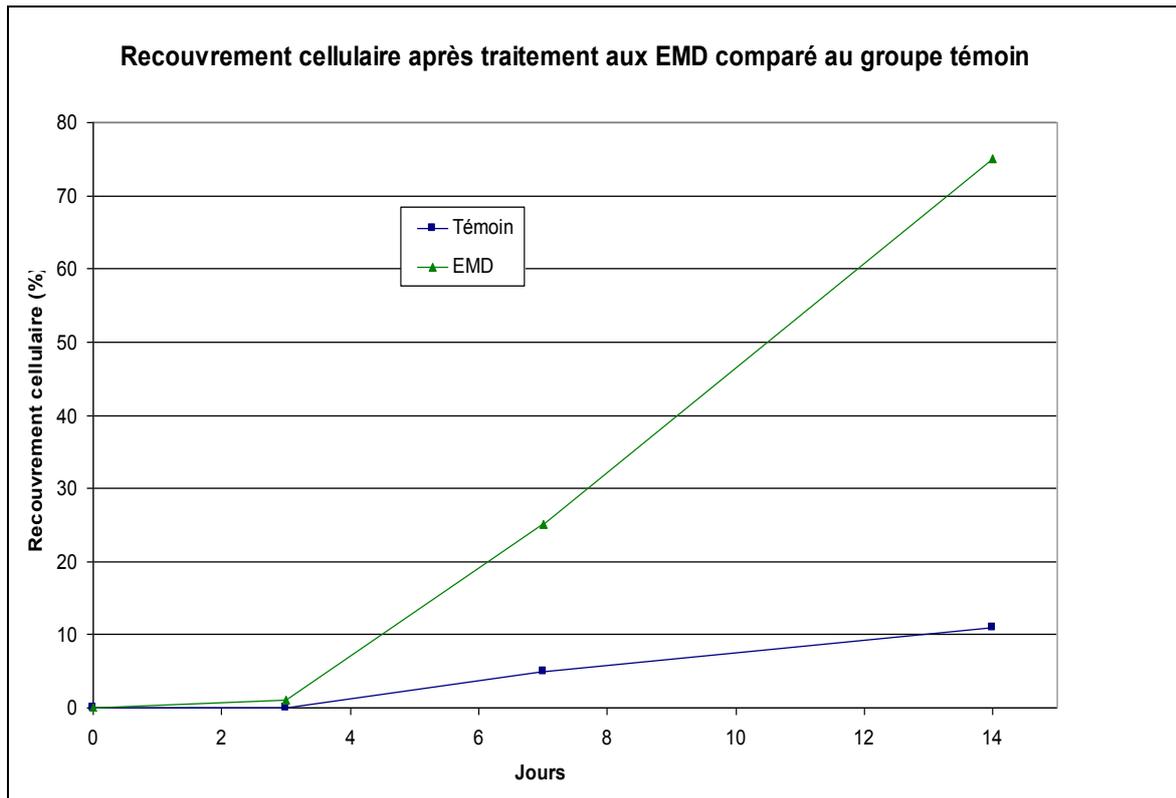


figure 25 : Représentation graphique des principaux enregistrements histomorphogénétiques du recouvrement cellulaire après traitement aux EMD comparés aux sites témoins [34].

- Discussion :

Cette étude montre que l'acidité naturelle de la solution de PGA est utile pour dissoudre les EMD même à température ambiante. De plus, la plasticité du PGA permet l'application des EMD avec une formule visqueuse. Lorsqu'on applique une force de cisaillement (par exemple en réalisant une pression avec le bout de la seringue) la viscosité de la formule diminue ce qui facilite l'étalement sur les surfaces radiculaires à traiter.

Les études in vitro aussi bien que les études in vivo indiquent que la viscosité de la solution PGA diminue dans les conditions physiologiques. Les EMD sont alors « relâchées » pour aller s'agréger et former une matrice sur la surface dentinaire. Une telle réduction de viscosité a été démontrée quand des EMD dans un substrat

de PGA ont été transférés d'une solution froide et acide à une solution isotonique pH7,4 ; 35°C (cf. **figure 23**).

La viscosité du PGA (à pH et à température physiologiques) permet aux EMD d'adsorber (= de fixer des ions libres, des atomes ou des molécules) au niveau de la surface radiculaire et de former des agrégats insolubles in vivo. Dans des conditions physiologiques, les amélogénines forment des agrégats supramoléculaires d'un poids de 2 à 3 millions de daltons [28]. L'étude de précipités de EMD en microscopie électronique à balayage montre des sphères ou de courtes tiges.

Ces expériences ont montré que, in vitro, les EMD forment des multicouches sur les surfaces minérales et aussi sur les surfaces protéiques. Cependant, l'interaction d'une solution de EMD avec une surface déjà formée de EMD n'est pas très forte. La présence d'une quantité détectable de EMD après 2 semaines sur le site d'application paraît être un laps de temps suffisant pour la recolonisation par les cellules du ligament parodontal. Quand les dents traitées ont été extraites 3, 7 et 10 jours après la chirurgie chez le singe, la micrographie électronique à balayage montre une recolonisation progressive par des cellules de type fibroblaste des $\frac{3}{4}$ des surfaces radiculaires contre un recouvrement des $\frac{1}{8}$ des surfaces radicaire chez le groupe témoin (cf. **figure 25**).

Les études histologiques menées en parallèle examinant un modèle de déhiscence chez le singe (cf. 5.3.1) ont montré la régénération des tissus parodontaux, dont celle du ciment, du ligament parodontal et de l'os alvéolaire 8 semaines après un traitement aux EMD dans du PGA [46]. La solution à base de PGA remplit donc les conditions essentielles comme substrat pour faciliter l'application de EMD pendant une chirurgie parodontale, sans interférer sur la formation de matrice in vivo. La couche protéique alors formée pourrait être détectée sur le site parodontal après au moins une semaine, pendant laquelle la recolonisation de la surface radiculaire par les cellules de type fibroblaste commence.

5.3.3 Gestrelus S, Andersson C, Lidstrom D et coll.: "in vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative". [35]

Les investigations menées pour cette étude ont eu pour but de déterminer la capacité des EMD à influencer in vitro sur des propriétés spécifiques des cellules du ligament parodontal. Les propriétés étudiées sont la migration, l'attachement, la prolifération, l'activité de biosynthèse et la formation de nodules minéralisés. Cette étude cherche aussi à déterminer si les EMD contiennent des facteurs polypeptidiques connus.

- Matériels et méthodes :

Le produit utilisé est l'Emdogain®. Les cellules du ligament parodontal ont été prélevées sur des dents humaines saines extraites pour des raisons orthodontiques. Deux types d'expérimentations ont été réalisés :

- des cultures cellulaires
- des tests immunologiques

- Concernant les cultures cellulaires, des EMD sont administrés aux cultures du groupe test et non dans celles du groupe témoin. Après quelques heures ou quelques jours selon la propriété recherchée des comparaisons sont faites entre les deux groupes. Les propriétés étudiées sont :

- la stimulation du taux d'adhésion cellulaire (dans ce cas il a été ajouté de la fibronectine au groupe témoin)
- la migration (chimiotactisme)
- la prolifération cellulaire et la toxicité cellulaire
- la biosynthèse, mesurée de deux manières :
 - . en comparant la production totale de protéines et de collagène
 - . par électrophorèse.

- Les tests immunologiques ont pour but de déterminer si les EMD contiennent des facteurs polypeptidiques connus. Différents tests ont été utilisés :

- des tests radioimmunologiques

- des tests immunoradiométriques
- des kits commerciaux (type RIA ou ELISA)

- Résultats :

- Adhésion cellulaire:

Les EMD stimulent légèrement plus l'attachement cellulaire que la fibronectine mais ne stimulent pas l'étalement cellulaire. Au contraire, les cellules exposées à la fibronectine s'attachent et s'étalent en 1 heure.

- Chimiotactisme:

Les EMD n'ont pas d'effet sur la migration cellulaire.

- Prolifération:

Un agrégat protéique est formé en présence de EMD. Il apparaît comme une accumulation de microsphères ayant un diamètre d'environ 1 μ m. La stimulation cellulaire due aux EMD est modeste après 4 jours mais marquée après 7-10 jours.

- Biosynthèse:

Une augmentation de la production totale de protéine a eu lieu dans les deux groupes (test et témoin), sans différence significative entre les deux.

- Minéralisation:

Elle est augmentée de 25% dans le groupe test par rapport au groupe témoin. En présence de EMD, même en l'absence de stimulateur de la minéralisation, un nombre significativement plus élevé de clones de cellules du PDL est trouvé comparé au groupe témoin.

▪ Résultats des tests immunologiques:

Aucune des molécules suivantes n'est présente dans les EMD : GM-CSF, calbindin D, EGF, fibronectin, bFGF, interféron γ (gamma), IL-1 β , 2, 3, 6; IGF-1,2; NGF, PDGF, TNF, TGF β .

Selon cette études, l'Emdogain® ne contient pas de facteur de croissance.

● Discussion :

Les EMD forment in vitro des agrégats protéiques, fournissant un environnement unique pour une interaction cellule-matrice. Sous ces conditions, les EMD :

- stimulent la prolifération des cellules du ligament parodontal, mais pas celle des cellules épithéliales
- augmentent la production totale de protéines par les cellules du ligament parodontal
- stimulent la formation de nodules minéraux des cellules du ligament parodontal
- n'ont pas d'effet significatif sur la migration, l'attachement ou la prolifération cellulaire dans les limites du système utilisé pour cette étude.

Les résultats des tests immunologiques confirment les déclarations des laboratoires BIORA AB affirmant qu'aucune protéine d'adhésion connue n'est contenue dans leur produit.

Les EMD peuvent donc agir comme une matrice pour les cellules sur un site de régénération. Les agrégats formés par les EMD à température et au pH physiologique sont responsables de la création d'un environnement favorable pour la prolifération et la différenciation cellulaire, nécessaire à la régénération du parodonte.

D'autres investigations doivent être menées pour déterminer les mécanismes exacts qui peuvent influencer la fonction cellulaire, in vitro et in vivo.

5.3.4. Heijl L.: "Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report". [50]

Le but de cette étude est de confirmer histologiquement les effets des dérivés de la matrice de l'émail sur la régénération parodontale sur un défaut osseux humain expérimental.

- Matériels et méthodes :

Une chirurgie a été réalisée sur un homme sain volontaire pour créer une déhiscence osseuse au niveau d'une incisive mandibulaire. Après le retrait de l'os et le conditionnement de la surface de la racine dentaire exposée, des EMD sont appliqués sur la surface radiculaire. Les lambeaux sont ensuite replacés et suturés. La cicatrisation n'a posé aucun souci. 4 mois après la dent et les tissus mous et durs l'entourant ont été extraits chirurgicalement pour une évaluation histologique. Celle-ci a été réalisée par microscopie à transmission et par microscopie à lumière polarisée.

- Résultats :

- Observation cliniques :

La cicatrisation s'est passée sans encombre, aucun effet indésirable ou gênant n'a été signalé par le patient. Celui-ci ne s'est plaint d'aucun inconfort.

- Observations macroscopiques :

La gencive apparaît saine, sans aucun signe inflammatoire. La gencive marginale présente une récession plus importante qu'avant la chirurgie. Aucun effet secondaire n'a été enregistré.

- Observations microscopiques :

Les examens microscopiques réalisés révèlent une cicatrisation parodontale caractérisée par la formation de ciment acellulaire à fibres extrinsèques (C.A.F.E.) fermement attaché à la dentine sous-jacente. Un nouveau ligament parodontal ayant des fibres de collagène orientées de manière fonctionnelle s'y insérant et un nouvel os alvéolaire est formé. Le néocément recouvre 73% du défaut original. Le gain d'os s'élève à 65% de la hauteur d'os avant la chirurgie.

- Discussion :

En plus d'atteindre les conclusions espérées, ce rapport de cas est réalisé sur l'humain. La cicatrisation parodontale est en effet caractérisée par la formation d'un néocément acellulaire avec son ligament et de l'os alvéolaire associé sur un défaut osseux traité par des EMD.

L'adjonction de dérivés de la matrice de l'émail à un geste chirurgical peut donc fournir une nouvelle technologie régénérative en parodontologie.

5.3.5. Heijl L, Heden G, Svardstrom G et Ostren A.: "Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects". [51]

Cette étude a pour but de comparer les effets à long terme entre un traitement chirurgical par lambeau de Widman modifiée (MWF) et le même traitement associé à l'Emdogain®.

- Matériels et méthodes :

Cette étude a été réalisée sur 33 patients avec 34 paires de sites tests et témoin. Les défauts à une ou deux parois ont été principalement inclus. Le protocole requiert : 2 sites interproximaux, clairement séparés, dans le même secteur ayant des profondeurs de poches supérieures ou égales à 6 mm, et un défaut osseux associé

ayant une profondeur supérieure ou égale à 4 mm et une épaisseur supérieure à 2 mm (mesures réalisées par sondage et sur radiographie).

Les patients de cette étude présentent une bonne hygiène orale.

Les patients du groupe témoin subissent une chirurgie par lambeau de Widman modifiée avec un traitement placebo. Ceux du groupe test subissent la même chirurgie complétée par une application d' Emdogain® sur le site dénudé avant la recouverture par le lambeau.

Le gain d'attache et le gain osseux observables radiographiquement ont été les variables utilisés comme base de comparaison et de raisonnement. Des mesures ont été réalisées après 8, 16 et 36 mois.

- Résultats et Discussion :

Radiographiquement, le gain de niveau osseux sur les sites traités par l' Emdogain® était prévisible et cliniquement approprié pendant toute la durée de l'étude. Les sites témoins ont un niveau osseux inchangé. L'observation radiographique du niveau osseux en fonction du temps (**figure 26**) montre que les sites témoins subissent une perte osseuse entre chaque intervalle d'examen (c'est à dire à 8, 16, et 36 mois). Par opposition, les sites tests montrent un gain osseux croissant.

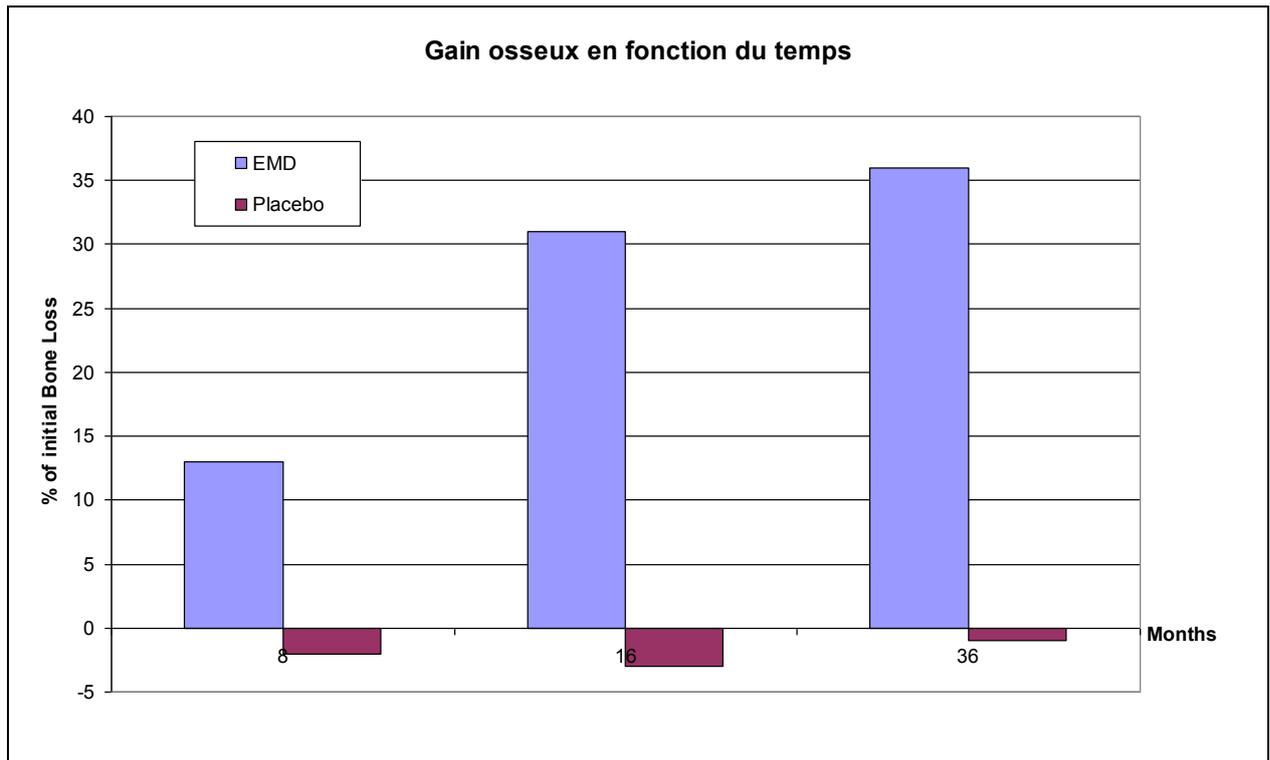


figure 26 : gain osseux en fonction du temps [51].

Il est aussi important de noter qu'aucun effet secondaire sérieux n'est apparu chez les patients traités avec l' Emdogain®. Ceci confirme que son utilisation est sûre.

Dans cette étude, l'amélioration des sites traités est de 35% pour le niveau d'attache clinique, et 31% pour le niveau osseux radiographique à 16 mois; 30% pour le niveau d'attache clinique et 36% pour le niveau osseux radiographique à 36 mois. Ceci constitue une amélioration clinique significative comparé aux résultats des sites contrôles, où une simple chirurgie a été effectuée.

Il est important de noter qu'habituellement seul les défauts osseux à 3 parois sont étudiés. L'expérimentation sur des défauts à 1 ou 2 parois résiduelles, caractéristique de cette étude, n'est donc pas routinière. La raison principale est que ce type de lésion répond généralement mal aux thérapeutiques régénératives [91,92,95]. Les résultats favorables obtenus dans cette étude soulignent les bénéfiques thérapeutiques de l'Emdogain® dans les thérapeutiques parodontales. Cependant, l'Emdogain® paraît être une étape à ajouter à la procédure chirurgicale plutôt qu'un traitement à part entière.

5.4. Conclusions de ces études:

Les études in vivo donnent de bons espoirs pour le développement d'une nouvelle technique de régénération. Le substrat le mieux adapté aux EMD est le PGA. En effet, la solution EMD+PGA a une viscosité qui la rend facile d'utilisation. De plus, Le PGA n'a pas d'influence néfaste sur les propriétés des EMD. Il est aussi conclu que la fraction "amélogénines" donne aux EMD leurs propriétés. Ainsi, dans de nombreux articles -pour ne pas dire tous- les auteurs écrivent indifféremment "EMD" ou "amélogénines".

Ces études ont ouvert la voie pour d'autres recherches sur les EMD. Dans le chapitre suivant, nous verrons quels sont les modes d'actions et les propriétés, découverts lors de ces recherches, permettant d'affirmer que les EMD font désormais partie de l'arsenal thérapeutique dans le cadre de la régénération parodontale.

6. Mécanismes biologiques des effets des protéines de la matrice de l'émail:

Slavkin (1976) [119] et Slavkin et Boyde (1975) [121] ont montré que des protéines immunologiquement proches des protéines de la matrice de l'émail sont présentes dans le ciment acellulaire. Sur les dents humaines un fin prolongement (hautement minéralisé) d'émail coronaire peut s'étendre entre le ciment et la dentine. Ceci prouve que, chez l'homme, l'apposition de matrice amélaire sur la surface dentaire précède la formation de ciment.

Les amélogénines ont été très bien conservées au cours de l'évolution et les séquences d'acides aminés de l'amélogénine sont très similaires entre toutes les espèces. Ces observations suggèrent donc que les protéines de la matrice de l'émail d'une espèce pourraient induire la formation de ciment chez une autre espèce. De plus, le C.A.A. recouvre l'émail chez les herbivores [18]. Il n'est donc pas surprenant que la formation de ciment et la sécrétion de la matrice de l'émail soient liées. Cependant, contrairement aux herbivores, l'homme ne présente pas de C.A.A. sur sa couronne dentaire, mais uniquement sur la partie cervicale de la racine dentaire [44]. Chez le hamster, l'étude de la cémentogénèse -en microscopies optique et à balayage- montre une croissance de perles cémentaires au sommet de la matrice amélaire. Ceci survient peu après la phase de fin de sécrétion de cette matrice. La formation d'une couche de C.A.F.E. et de perles cémentaires sur l'émail immature traduit une association étroite entre la cémentogénèse et la matrice amélaire [44].

Les amélogénines sont retrouvées autour des racines dentaires en formation. La présence transitoire de celles-ci entre la dentine périphérique et le ciment, et leur fonction suggère qu'elles pourraient intervenir au cours du processus de régénération du système d'attache parodontal [44].

Dès 1997, Stina Gestrelus et coll. [35] concluent que l'ajout de EMD à une culture cellulaire entraîne beaucoup de changements au niveau de:

- la stimulation de la prolifération des cellules du ligament parodontal (PDL)
- la promotion de la minéralisation
- l'augmentation de la production de protéines et de collagène.

Par contre, dans cette étude, l'ajout de EMD n'a pas donné d'effet significatif in vitro sur la prolifération des cellules épithéliales. Les EMD agissent comme une matrice cellulaire pour les sites de régénération parodontale. Plus spécifiquement, les agrégats formés par les EMD, à une température et à un pH physiologique, sont responsables de la création d'un environnement propice pour que les cellules puissent proliférer et se différencier de manière favorable pour la régénération parodontale. Nous allons donc détailler point par point les différents mécanismes permettant aux EMD d'influencer sur la fonction cellulaire puis nous reprendrons chaque propriétés des EMD.

6.1. Propriétés et modes d'action des EMD:

Différentes études ont recherché les mécanismes biologiques des EMD à la fois in vitro et in vivo. Ils ont montré qu'il existe des effets sur :

- la régulation de gènes associés au ciment
- la recolonisation de la surface radiculaire par les cellules du ligament parodontal
- la prolifération des cellules du ligament parodontal
- l'augmentation de l'adhérence cellulaire
- la prolifération des cellules mésenchymateuses aux dépends des cellules épithéliales
- la cicatrisation cellulaire
- la création d'un milieu propice réparation tissulaire
- l'inhibition de la croissance des pathogènes

6.1.1. Régulation des gènes associés au ciment: [52,136]

Pour mieux comprendre les mécanismes d'action des EMD, Leurs effets ont été étudiés in vitro sur les cellules participant à la régénération parodontale.

Selon Hema L et coll. en 2003 [52] les EMD ont un rôle potentiel dans la modulation de la formation radiculaire. Les amélogénines sont des protéines régulatrices ayant pour cible les cellules parodontales, plus précisément les cémentoblastes, les

cellules du ligament parodontal (PDL) et les cellules du follicule dentaire. Cette action est liée à un rôle dans la régulation des gènes associés à la formation radiculaire.

Les EMD sont connus pour stimuler, *in vitro*, la prolifération de cémentoblastes et d'autres types cellulaires. Hema L. et coll. [52] montrent que les EMD agissent sur l'expression génétique de la BSP (Bone sialoprotein) et de l'ostéocalcine ; cette action serait dose et temps dépendante. Les EMD augmenteraient la transcription génique à faible dose et la diminueraient à forte dose. La BSP (composant protéique non collagénique des tissus minéralisés) est une molécule clé pour stimuler la biominéralisation. Le rôle de l'ostéocalcine sur l'os est encore mal élucidé. Elle interviendrait dans le processus de résorption osseuse et sa fonction serait d'inhiber la formation osseuse.

Les amélogénines peuvent donc être des molécules de signalisation clé lorsqu'elles sont utilisées dans des conditions appropriées.

Les amélogénines sont aussi des protéines de structure capables d'agir comme un support nanostructuré pour d'autres facteurs sécrétés par les cellules et ensuite de les incorporer dans le complexe d'amélogénines. Ces facteurs n'ont pas encore été déterminés. Les facteurs matriciels relargués par le support (l'amélogénine) stimulent le développement parodontal.

6.1.2. Potentialisation de la recolonisation de la surface radiculaire par les cellules du ligament parodontal:

Itawa en 2002 [59] et Kawase en 2001 [64] ont signalé la présence de BMP et de TGF- β 1 (facteurs de croissance agissant sur le développement parodontal) dans l'Emdogain®. Cependant, beaucoup de chercheurs attribuent aux protéines de la matrice de l'émail les propriétés des EMD. Il a été démontré que les EMD restent en quantité détectable sur les surfaces des racines dentaires traitées même deux semaines après leur application [34]. Ceci paraît être une période suffisante pour permettre la recolonisation par les cellules du ligament parodontal ou par des cellules indifférenciées. Cette supposition a été confirmée par microscopie électronique à balayage sur des dents traitées par des EMD, puis extraites à des intervalles de temps différents [34]. Il a été observé une colonisation progressive par des cellules

ressemblant aux fibroblastes. Ce phénomène n'a pas été observé sur les dents témoins.

Plus récemment les analyses immunohistochimiques de Hammamoto et coll. en 2002 [42] ont montré que les EMD étaient toujours présents quatre semaines après leur application sur des molaires de rats extraites et implantées dans l'abdomen. Sculean et coll. en 2002 [112] montrent histologiquement et immunochimiquement chez l'humain la présence de EMD sur les surfaces radiculaire traitées jusqu'à quatre semaines après leur application lors d'une chirurgie parodontale. Les EMD restent donc sur le site d'application pendant une période relativement longue. Ceci permet de laisser aux cellules mésenchymateuses le temps de recoloniser la surface radiculaire.

6.1.3. Stimulation de la prolifération des cellules du ligament parodontal:

Dans leur review de 2004, Venezia et coll. [136], mettent en évidence que la plupart des études concluent que les EMD stimulent la prolifération des cellules du ligament parodontal mais pas celle des cellules épithéliales. Ils augmentent la production de protéines par les cellules du ligament et encouragent la formation de nodules minéralisés de cellules du ligament. Au contraire, les EMD n'ont aucun effet significatif sur la migration, la capacité d'adhésion ou l'étalement des cellules du ligament parodontal.

Une autre étude in vitro réalisée par Davenport et coll. en 2003 [24], visant à examiner l'influence des EMD sur la viabilité, la prolifération et la capacité des fibroblastes humains du ligament parodontal à s'attacher aux surfaces radiculaires, a montré que la viabilité des cellules du ligament parodontal est diminuée par des doses répétées et trop élevées de EMD tandis que des doses plus faibles donnent la même viabilité qu'aux cellules témoin. Une utilisation raisonnable des EMD peut donc être conseillée sans risque.

6.1.4. Stimulation des cellules mésenchymateuses aux dépends des cellules épithéliales:

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que la régénération des tissus parodontaux est potentialisée par l'interaction des EMD avec les cellules du ligament parodontal quand la surface radiculaire est traitée avec de l'Emdogain® [53,103,142]. En effet, toutes les cellules impliquées dans le processus de régénération parodontale ne répondent pas de la même manière aux EMD. En présence de EMD, les cellules du ligament parodontal humain voient leur taux d'attachement, leur production de facteurs de croissance (TGF- β 1, IL-6 et PDGF-AB), leur prolifération et leur métabolisme augmenter significativement [68]. En présence de EMD, les cellules épithéliales en culture voient aussi leur sécrétion de cAMP et de PDGF-AB augmenter mais leur croissance diminue. Ces résultats suggèrent que les EMD favorisent la croissance des cellules mésenchymateuses par rapport à celle des cellules épithéliales. D'autant plus qu'il a été prouvé par Kawase et coll. en 2000 [63] que les EMD semblent aussi avoir un effet cytotatique sur les cultures de cellules épithéliales. Les cellules du ligament parodontal ont donc ainsi le temps de recoloniser la surface radiculaire avant les cellules épithéliales. Ceci pourrait expliquer l'effet biologique similaire à celui des membranes de régénération tissulaire guidée observé in vivo lors de l'utilisation de EMD..

6.1.5. Augmentation de l'adhérence cellulaire:

En 1997 S. Grestelius et coll. [35] prouvent que les EMD stimulent plus légèrement l'adhérence cellulaire que la fibronectine. En effet, en 2002 Hoang et coll. [54] confirment que les amélogénines sont des molécules d'adhésion cellulaire. De plus, la microscopie électronique à balayage a montré que les EMD augmentent l'adhérence des fibroblastes du ligament parodontal aux surfaces radiculaires dénudées. [136]

Cette propriété permet d'expliquer partiellement les effets thérapeutiques obtenus avec les EMD.

6.1.6. Amélioration de la cicatrisation cellulaire: [53,70]

Cette spécificité de l'effet des EMD sur les cellules du ligament parodontal humain a aussi été démontré in vitro à l'aide d'un modèle de cicatrisation par l'étude de Hoang et coll. en 2000 [53]. Des plaies ont été réalisées par des incisions de 3 mm sur des monocouches de culture tissulaires de cellules du ligament parodontal, de fibroblastes gingivaux, ou de cellules d'ostéosarcomes. Après 9 jours, la cicatrisation des cellules exposées aux EMD est beaucoup plus avancée que sur les cellules non exposées. Le niveau d'avancement de la cicatrisation est en tout point meilleur lorsque les cellules sont traitées par des EMD, en ce qui concerne les fibroblastes gingivaux et les cellules d'ostéosarcome. Ceci a été récemment confirmé en 2007 par une étude clinique sur l'humain de Lafzi et coll. [70]. Les résultats de cette étude montrent que les fibroblastes des sites traités avec des EMD ont une belle forme et sont en activité. Ils ne montrent aucun signe d'apoptose. Les sites non traités aux EMD présentent des corps apoptotiques et des fibroblastes ayant des évidences ultrastructurales d'apoptose. Au niveau des sites traités par des EMD la matrice extracellulaire (MEC) était principalement constituée de fibres de collagène bien organisées tandis que sur les sites non traités des fibres de collagène éparses et incomplètement formées étaient trouvées. Cette étude conclue que les EMD stimulent certains facteurs de la cicatrisation cellulaire et que ceci pourrait être dû aux propriétés anti-apoptotiques et/ou antiinflammatoires et/ou antibactériennes des EMD.

6.1.7. Création d'un milieu propice à la réparation tissulaire:

Les EMD agissent comme un facteur stimulant la matrice, créant un environnement favorable pour la prolifération, la différenciation, et la synthèse de matrice par les cellules (ostéoblastes et cémentoblastes) [40,136]. Les effets des EMD sur la synthèse de la matrice ont été étudiés en utilisant des cultures de cellules du ligament parodontal [40]. Les EMD agissent significativement sur les niveaux d'ARNm codant pour les protéoglycanes de la matrice et ils stimulent la synthèse d'acide hyaluronique. Ces résultats suggèrent que les EMD ont, in vitro, un potentiel pour moduler significativement la synthèse de matrice de manière conséquente par

rapport aux changements observés sur les tissus subissant une réparation et une régénération. [40]

D'après Tokiyasu et coll. en 2000 [132] les EMD régulent l'activité des cémentoblastes et des ostéoblastes. De plus, d'après Schwartz et coll. en 2000 [102] et Ohyama et coll en 2002 [84], les EMD peuvent réguler l'activité des cellules du follicule dentaire en augmentant la production de protéines matricielles et en stimulant leur différenciation en fibroblastes du ligament, en cémentoblastes ou en ostéoblastes. Ceci renforce l'hypothèse que des interactions épithélio-mésenchymateuses importantes existent lors du développement des tissus parodontaux [41]. Ceci conforte aussi l'hypothèse que les EMD peuvent influencer ce processus à différents stades de la différenciation. [61,84,102]

E effet, selon la review de Venezia et coll. en 2004, les EMD régulent de nombreux types cellulaires sur le site de cicatrisation et ils modulent la composition bactérienne. Les EMD améliorent le taux de prolifération, le métabolisme et la synthèse de protéines, le taux d'attache, et la formation de nodules minéraux de cellules du ligament parodontal. Ils présentent des effets similaires sur les cémentoblastes et les ostéoblastes matures. De plus, les EMD favorisent l'attachement des cellules du ligament parodontal. Par opposition à cet effet sur les cellules mésenchymateuses, les EMD inhibent la prolifération et la croissance des cellules épithéliales [136]. Cet ensemble d'évènements crée un milieu propice à la réparation tissulaire.

Selon Raluca Fulea en 2002 [94], l'amélioration habituellement observée de la cicatrisation des tissus mous pendant la première phase de cicatrisation post-opératoire serait due à un effet antibactérien des EMD. Dans le paragraphe suivant, nous allons étudier les effets des EMD sur les bactéries parodontales.

6.1.8. Inhibition de la croissance des pathogènes :

Les EMD peuvent promouvoir la régénération parodontale en réduisant la plaque. En effet, un modèle de plaque dentaire ex vivo a prouvé que les EMD inhibent la viabilité de la plaque dentaire [104]. Les effets des EMD sur la croissance des pathogènes parodontaux ont été évalués in vitro par Spahr et coll. en 2002 [125]: une préparation fraîche de EMD ou de ses substrats (PGA) seuls a été ajoutée à une suspension de microbes. Un fort effet d'inhibition de la croissance des pathogènes parodontaux

Gram- a été démontré ; les bactéries Gram+ n'ont pas été touchées. Selon Lafzi et coll. en 2007 [70] les EMD ont un effet antibactérien sur leur site d'application. Venezia et coll. [136] avaient déjà conclu dans leur review que les EMD ont un effet positif sur la composition des espèces bactériennes durant la phase post-chirurgicale de la cicatrisation parodontale en diminuant sélectivement la croissance des pathogènes qui peuvent entraver la cicatrisation et la régénération parodontale [136]; Cet effet antibactérien de l'Emdogain® sur la vitalité de la plaque dentaire pourrait selon eux être dû au pH acide (5,0) du propylène glycol alginate (PGA) et aux propriétés hydrophobes des EMD [94].

6.1.9. Limites :

La plupart des effets cellulaires des EMD ont lieu sur les cellules matures plutôt que sur les précurseurs multipotents [132]. Ceci suggère qu'ils n'ont pas la capacité de contrôler la totalité du processus régénérateur. A de très hautes concentrations, les EMD inhibent la différenciation terminale des cémentoblastes en respectant de la formation de nodules minéralisés [132]. Ceci soutient l'idée que la présence de EMD est importante pour augmenter la réserve de cellules requises lors de la régénération parodontale et pour stimuler le processus de différenciation précoce, mais d'autres facteurs environnants peuvent être utiles pour certains types de cellules afin de continuer in vivo le processus de régénération. [132]

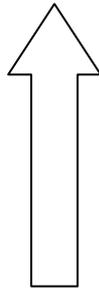
L'inhibition de la viabilité de la plaque par les EMD (cf. 6.1.8.) peut aussi contribuer aux bons résultats obtenus.

6.1.10. Schéma récapitulatif des modes d'action des protéines de la matrice de l'émail:

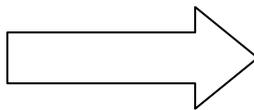
Stimulent :

- la régénération des cellules du cément, ligament et de l'os.
- la recolonisation de la surface radulaire par des cellules fibroblastes-like.
- la prolifération des cellules du ligament.
- les cellules mésenchymateuses au dépend des cellules épithéliales.

**Stimulent
les
facteurs
favorables
à la
régénération
parodontale.**



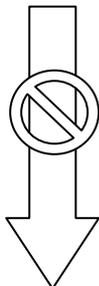
EMD



**Création d'un milieu propice à
la régénération parodontale.**



- rôle de matrice favorable à la prolifération, la cicatrisation et la synthèse de matrice par le ostéoblastes et les cémentoblastes
- inhibe la croissance des pathogènes
- augmente l'adhérence cellulaire
- améliore la cicatrisation cellulaire
- présence prolongée sur le site d'application.



Effets sur les cellules épithéliales :
(selon les auteurs)

- absence de stimulation
- ou
- effet cytotatique
- ou
- diminution de leur croissance
- ou
- inhibition de leur croissance et de leur prolifération.

**Inhibent
Les
Facteurs
favorables
à la
création
d'un
long
épithélium
de
jonction.**

6.2. Revue des effets des EMD sur la régénération ligamentaire, cémentaire et osseuse:

Deux choix s'offrent à nous pour présenter les propriétés des EMD. Le plus classique, qui décrit les résultats des études réalisées, a l'avantage de mettre en évidence la chronologie des découvertes concernant les EMD, mais il ne met pas en relief les propriétés en elles-mêmes. Nous allons donc reprendre chaque propriété connue à ce jour et décrire comment celles-ci ont été découvertes, prouvées et/ou redémontrées.

En 2003, Cochran et coll. [22] distinguent quatre propriétés essentielles des EMD:

- La régénération parodontale a été stimulée par les protéines de la matrice.
- Aucune réaction tissulaire secondaire n'est observée (ex. résorption radiculaire, ankylose, réaction à un corps étranger).
- La qualité et la quantité de ligament parodontal est similaire à celle du ligament initial, quelle que la profondeur du défaut osseux.
- L'os néoformé est à la même hauteur que le tissu osseux adjacent.

Toutes ces découvertes mises bout à bout suggèrent que les protéines de la matrice de l'émail stimulent une série de mécanismes aboutissant à la reconstitution morphologique d'un ligament parodontal associé à du néocément et du néos alvéolaire.

Il est donc difficile de dissocier le développement de l'os, du ligament et du ciment. En effet, en général, dans les études, la régénération du ciment est associée à celle du ligament parodontal et de l'os alvéolaire. Nous avons vu précédemment que ces trois tissus ne constituent pas seulement une unité fonctionnelle (qui ancre les dents à la mâchoire), mais qu'ils sont aussi liés par leur développement [128].

Cependant, pour plus de lisibilité, ces trois entités seront étudiées séparément.

Ainsi seront évoqués distinctement:

- La stimulation de la régénération ligamentaire.
- La stimulation de la régénération du ciment. Elle est en corrélation avec celle du ligament car sans lui, aucune attache ligamentaire n'est possible entre l'os et la dent.
- La stimulation de la régénération osseuse.

- La sécurité de l'utilisation clinique des EMD.

6.2.1. Stimulation de la régénération ligamentaire:

6.2.1.1. Etudes in vitro sur la stimulation de la régénération ligamentaire:

Un des facteurs les plus importants influençant la cicatrisation des tissus parodontaux, au delà du type de chirurgie effectuée, est la prolifération épithéliale le long de la surface radiculaire. Celle-ci est connue comme empêchant le rétablissement d'une architecture parodontale normale [16,82].

En 1997, Gestrelus et coll. [35] concluent de leur étude in vitro que les EMD n'auraient aucun effet sur les cellules épithéliales. La création d'un milieu favorable et la stimulation des cellules du ligament parodontal (PDL) permettraient à elles seules la recolonisation de la surface radiculaire par les cellules du PDL et donc la régénération ligamentaire. Cette hypothèse n'a jamais été confirmée. elle a plutôt été infirmée voir démentie par S. Gestrelus lui-même [46] en collaboration avec L. Hammarström grâce à une expérience in vivo chez le singe, selon laquelle les EMD diminueraient la prolifération épithéliale. Les deux études s'accordent cependant sur bonification du milieu par les EMD. Selon la métaanalyse de Venezia en 2004 [136] l'environnement biochimique au niveau de la surface radiculaire après l'application de EMD préviendrait la croissance des cellules épithéliales de la même manière que les barrières mécaniques que sont les membranes utilisées dans les procédures de régénération tissulaire guidée [37,81,83,136].

D'autres études in vitro réalisées en 1999 et 2000 [53,103,142] confirment ensuite que la régénération des tissus parodontaux est potentialisée par l'interaction des amélogénines avec les cellules du ligament parodontal suite au conditionnement par des EMD de la surface radiculaire.

Lyngstadaas et coll. en 2001 [77] prouvent aussi que les dérivés de la matrice de l'émail peuvent réguler l'activité cellulaire au niveau d'un site de régénération parodontale. Le processus imitera celui du processus du développement naturel du

ligament parodontal. En effet, des cellules humaines du ligament parodontal exposées en culture aux protéines de la matrice de l'émail voient leur taux d'attache, de croissance et leur métabolisme augmenter. Ces cellules vont aussi relarguer plusieurs facteurs de croissance (comme TGF- β 1 ou l'interleukine 6)[77].

Récemment, Lossdörfer et coll. (2007) [76] ont prouvé que, in vitro, les EMD stimulent la différenciation des cellules humaines du ligament parodontal. De plus, Rodrigues et coll. (2007) [98] ont montré que, in vitro sur des cellules humaines, les EMD stimulent la prolifération et la migration des fibroblastes du ligament parodontal ainsi que leur synthèse de protéines. Une autre étude in vitro sur des cellules humaines de Barkana et coll. [4] conclue que, au sein des cellules du ligament parodontal, les EMD stimulent l'expression génique responsable de la synthèse de protéines et de tissu minéralisé, et que, sur les clones de cellules fibroblastiques du ligament parodontal, les EMD stimulent les gènes relatifs à l'adhésion cellulaire, au métabolisme de l'acide nucléique et à la transduction du signal.

6.2.1.2. Etudes in vivo animal sur la stimulation de la régénération ligamentaire:

Dès 1997 Hammarström L., Gestreluis S et coll [46] montrent que les EMD ralentissent la prolifération épithéliale, ce qui laisse le temps aux cellules du ligament parodontal de recoloniser la surface radiculaire. Dans une autre étude, ils mettent en évidence la présence des EMD jusqu'à 2 semaines après leur application [34]. L'inhibition de la prolifération des cellules épithéliales est donc maintenue d'autant plus longtemps.

De plus, ils découvrent la présence d'une interaction cellule-matrice entre les amélogénines et les cellules du ligament parodontal, mécanisme qui semble être initiateur du processus de régénération [46]. Ils prouvent aussi que le recouvrement cellulaire des surfaces dentaires après un traitement aux EMD est significativement meilleur que celui des surfaces radiculaires non traitées aux EMD. Par ailleurs, ils remarquent que cet effet est potentialisé avec le temps [34]. Ils concluent qu'une couche de cellules fibroblastes-like commence à coloniser la surface radiculaire une semaine après un traitement aux EMD [34].

Hoang et al. ont prouvé en 2002 que les amélogénines ainsi que les protéines de la matrice de l'émail elles-mêmes, stimulent significativement le ligament parodontal. [54]

Enfin, Cochran DL et coll. en 2003 [22] suggèrent que les protéines de la matrice de l'émail stimulent une série d'évènements aboutissant à la reconstitution morphologique d'un ligament parodontal similaire à un ligament parodontal initial. L'orientation des fibres de Sharpey est oblique, ce qui est à nouveau identique au ligament natif. Cochran DL et coll. [22] concluent donc que la régénération parodontale est stimulée par les protéines de la matrice.

6.2.1.3. Etudes in vivo sur l'humain de la stimulation de la régénération ligamentaire:

En 1997, Heijl L [50] conclut qu'une cicatrisation parodontale - incluant donc une néoformation ligamentaire - a eu lieu sur un défaut osseux expérimental chez un humain après un traitement aux EMD. Dans un autre article, Heijl et coll. [51] mettent en évidence le gain significatif d'attache clinique des sites traités par de l'Emdogain® par rapport aux sites témoins (amélioration de 35% à 16 mois; 30% à 36 mois).

En 2001, Lyngstadaas SP et coll. [77] étudient les conséquences d'une culture de cellules humaines du ligament parodontal sur de l'Emdogain®. Leur taux d'attache cellulaire, la prolifération, la copie d'ADN et leur métabolisme sont suivis. Les niveaux d'AMP cyclique intracellulaires et la production autocrine de facteurs de croissance sélectionnés ont aussi été évalués par des essais immunologiques. En parallèle, des cultures contrôles de cellules du ligament parodontal et de cellules épithéliales sont effectuées. Le taux d'attache des cellules du ligament parodontal, leur croissance et leur métabolisme augmentaient de manière significative en présence de EMD dans les cultures. De même, les cellules exposées aux EMD possédaient davantage d'AMPc intracellulaire évoquant ainsi une production autocrine de TGF- β 1, IL-6 et PDGF AB.

En parallèle, les cellules épithéliales augmentaient aussi leur sécrétion d'AMPc et de PDGF-AB lorsque les EMD sont présents, mais leur prolifération et leur croissance étaient inhibées. [77]

Les EMD favorisent donc la croissance cellulaire mésenchymateuse sur l'épithélium. Les facteurs de croissance autocrine libérés par les cellules du ligament parodontal exposées aux EMD contribuent à la guérison parodontale et la régénération dans un processus semblable au développement radiculaire naturel. Dans cette étude, les protéines de la matrice de l'émail sous la forme d'un dérivé de la matrice de l'émail (EMDOGAIN®) ont été utilisées avec succès pour imiter la cémentogénèse naturelle à restaurer un ligament parodontal. [77]

Raluca Fulea en 2002 [94] réaffirme que les EMD ont le potentiel d'inhiber ou au moins retarder la croissance épithéliale. Les EMD agissent comme des agents cytostatiques sur les cellules épithéliales. Ainsi l'application de EMD supprime la croissance d'un long épithélium de jonction le long de la racine dentaire traitée (Il est donc, selon eux, nécessaire de réaliser une suture hermétique et propre pour être dans des conditions favorisant la régénération parodontale). [94]

En 2004, Sculean A et coll. [111] décrivent un cas clinique qui présentant histologiquement, des néoformations de ciment, de ligament parodontal et d'os lors de la cicatrisation de la composante intra-osseuse d'un défaut humain traité avec une combinaison de EMD associés à une régénération tissulaire guidée et une xénogreffe d'origine bovine.

Dans la review de 2004, Esposito M et coll. [26] concluent qu'un an après le traitement, les EMD sont à l'origine d'une amélioration statistiquement significative de la réduction de la profondeur de poche (1mm) et du niveau d'attache clinique, par rapport à une chirurgie de repositionnement coronaire du lambeau. Il y a pourtant, selon eux, peu d'évidence de différences majeures entre les EMD et la régénération tissulaire guidée, excepté une réduction plus légère de la profondeur de poche (0.6mm) due à l'augmentation de la récession gingivale par la technique de régénération tissulaire guidée [26]. De plus, Bosshardt DD, Sculean A et coll. en 2005 [8] montrent par des études cliniques contrôlées que l'application de EMD

conduit à une amélioration clinique mesurable du niveau d'attache comparé à une RTG (barrière membranaire) simple, elle-même meilleure qu'une simple chirurgie de repositionnement coronaire de lambeau.

Même si il est difficile de déterminer laquelle des deux techniques (RTG ou EMD) donne les meilleurs résultats du point de vue de l'attache clinique, le fait d'obtenir au moins des résultats comparables prouve la capacité des EMD à régénérer le ligament parodontal.

6.2.2. Stimulation de la régénération du ciment:

6.2.2.1. Etudes in vitro sur la stimulation de la régénération du ciment:

Les études in vitro réalisées par Hammarström en 1997 ont montré que les protéines de l'émail issues de fœtus de porc augmentent, sur les cellules animales et humaines, la formation d'une nouvelle couche de ciment acellulaire ayant des fibres de collagène s'insérant perpendiculairement et la formation de nouvel os alvéolaire. C'est d'ailleurs à partir de cette découverte que d'autres études ont vu le jour. [44,46]

L'étude de Hema L et coll. en 2003 [52] réaffirme que les EMD et les amélogénines stimulent, in vitro, la prolifération de cimentoblastes et d'autres types cellulaires.

Dans sa review de 2006, [105] Sculean précise qu'en présence de EMD (lors d'expériences in vitro), les fibroblastes parodontaux humains révélaient de changements morphologiques, les rendant plus semblables à des cimentoblastes qu'à des fibroblastes. Ceci laisse entendre un processus de différenciation cellulaire. D'autres études expérimentales (dont celle de Tokiasu et coll. en 2000 [132]) ont révélé que l'application de EMD pouvait réguler l'expression des gènes associés aux cimentoblastes qui, tour à tour, affectent de façon cruciale les processus de minéralisation.

6.2.2.2. Etudes in vivo sur l'animal de la stimulation de la régénération du ciment:

Les études histologiques menées par Hammarström L, Heijl L et Gestrelus S en 1997 examinant un modèle de déhiscence chez le singe ont mis en évidence une régénération des tissus parodontaux, 8 semaines après un traitement aux EMD dans du PGA. [46]

Hammarström démontre en 1997 [45] que, in vivo, l'exposition du follicule dentaire à la matrice de l'émail induit la formation d'un ciment acellulaire, collagèneux, de tissus dur à la surface radiculaire, identique à la formation initiale [45]. Dans cette étude, un type de cicatrisation remarquable est observé: une attache ferme est formée entre la surface dentinaire dénudée et le néocément sans résorption préalable. La formation de ciment acellulaire après l'application de matrice de l'émail sur une surface radiculaire dénudée prouve qu'il est possible d'induire une répétition du processus initial du développement de ciment radiculaire acellulaire [45]. La matrice de l'émail de porc pourrait donc induire la formation de ciment acellulaire lorsqu'elle est appliquée dans des cavités expérimentales sur des racines dentaires de singes. Aussi, dans une autre étude [44] Hammarström soutient l'idée que les protéines de la matrice de l'émail sont impliquées dans le développement du ciment et que ces protéines pourraient être utilisées pour régénérer du ciment acellulaire à fibres extrinsèques. [44]

Par la suite, en 1998, Araùjo MG et Lindhe J [3] réalisent une étude ayant pour but d'évaluer les effets des EMD sur la cicatrisation des atteintes de la furcation osseuse de classe III de la furcation chez des chiens. Leurs observations histologiques confirment que l'application d'EMD sur la surface dentinaire traitée par les instruments et mordancée par un acide peut créer un milieu favorable à la formation de ciment acellulaire. [3]

Puis, Cochran DL et coll. en 2003 [22] observent la formation de néocément sur des surfaces radiculaires traitées par des protéines de la matrice. Ceci n'a d'ailleurs pas été le cas au niveau des sites témoins, non traités par des EMD. Sur les sites traités

par les EMD, du néocément est formé le long de la surface radiculaire; sa largeur est légèrement plus importante lorsque le diamètre du défaut osseux augmente. Cette formation a même lieu lorsque les surfaces radiculaires sont exposés à la plaque. [22]

Récemment, il a été prouvé par une étude, publiée en 2007 par Shirakata et coll. [115], réalisée in vivo chez le chien que les défauts osseux traités par des EMD présentent une cicatrisation avec du néocément et du néo-os, tandis que ceux traités seulement par une chirurgie sous lambeau ne présentent qu'une néoformation très limitée de ces deux tissus. Une autre étude chez le chien a été réalisée en 2007 par Pimentel et coll. [90] comparant les résultats de différents traitements (EMD, RTG et Lambeau+débridement) de défauts osseux en présence de nicotine (administrée par des injections sous-cutanées). Les résultats ne montrent pas de différences significatives en terme de régénération ligamentaire entre la RTG et le lambeau, tandis que les sites traités par des EMD montrent une différence significative de néoformation cémentaire comparée au lambeau. Ceci pourrait ouvrir la voie pour d'autres recherche sur les traitements parodontaux chez les fumeurs.

6.2.2.3. Etudes in vivo sur l'humain de la stimulation de la régénération du ciment:

L'étude de Heijl L en 1997 [50] conclut qu' une cicatrisation parodontale a eu lieu chez l'humain sur un défaut osseux expérimental après un traitement par des EMD. Celle-ci était caractérisée par la formation de ciment acellulaire.

En 2005, Bosshardt DD, Sculean A et coll. [8] observent, chez l'humain, la formation sur la surface radiculaire d'un tissu apparenté à l'os ressemblant au C.C.F.I. après un traitement aux EMD. Il avait été suggéré que les protéines de la matrice de l'émail, en particulier les amélogénines, induisent spécifiquement la formation de C.A.F.E.. Cette étude démontre clairement que le tissu néoformé sur la surface radiculaire sous l'influence des EMD n'est pas du C.A.F.E.. Des observations similaires avaient effectivement déjà été faites lors d'études comparables chez

l'humain [107]. Des termes comme ciment mixte [106] ou ciment avec des fibres mixtes ou ciment avec des fibres s'y insérant [140] avaient été utilisés. Dans l'étude de Bosshardt et coll. [8], le tissu minéralisé néoformé sur la surface radiculaire était clairement dépourvu de fibres extrinsèques. Les caractéristiques morphologiques du tissu formé sur la surfaces radiculaire après application de EMD sont toutes similaires dans cette étude. Sur toutes les surfaces radiculaires sur lesquelles une nouvelle formation osseuse a eu lieu, la morphologie du tissu néoformé est identique. La présence de cellules incluses montre que le tissu nouvellement formé sur la surface radiculaire est soit du C.C.F.I. soit de l'os. Au lieu du développement de C.A.F.E., un tissu conjonctif partiellement minéralisé incluant plein de cellules mais aucune fibre extrinsèque s'est formé. Ce tissu peut donc être classé comme du pseudo-os ou du pseudo-ciment ressemblant au C.C.F.I.. De plus, l'espace observé entre le tissu néoformé et la surface radiculaire traitée n'est pas produit artificiellement par le protocole chirurgical mais plutôt par une solide union entre le nouveau tissu et la surface radiculaire traitée aux EMD. Le lien entre les deux interfaces (c'est à dire le lien néocément-dentine radiculaire) paraît être fort après 6 semaines de cicatrisation [6]. Le type de ciment reformé n'est donc peut-être pas si important que cela.

Cette observation a aussi été réalisée par Sculean et coll en 2004 [111]. Ils ont en effet déjà publié sur un cas clinique où des coupes histologiques montraient des néoformations de ciment, de ligament parodontal et d'os lors de la cicatrisation de la composante intra-osseuse d'un défaut humain traité avec une combinaison EMD associée à une régénération tissulaire guidée et une xéno greffe d'origine bovine. Le néocément était aussi de forme cellulaire et il s'était formé sur l'ancien ciment et la dentine. Il semble donc que chez l'homme, le type du néocément se formant après ce type de traitement est essentiellement de type cellulaire [111] . Cette observation est en adéquation avec les résultats d'autres études [11,14,15,37,78,79,83,106,113,142] sur la cicatrisation de défauts intra-osseux chez l'homme après un traitement utilisant de l'os autogène, la régénération tissulaire guidée, une xéno greffe d'origine bovine, les EMD ou différentes combinaisons de ces matériaux.

6.2.3. Stimulation de la régénération osseuse:

6.2.3.1. Etudes in vitro sur la stimulation de la régénération Osseuse:

Dès 1997, les études in vitro de Lars Hammarström ont montré que les protéines de l'émail issues de foetus de porc augmentent, chez l'animal et chez l'humain, la formation d'un nouvel os alvéolaire. [44,46]

Schwartz et coll. prouvent en 2000 [102] que les EMD peuvent aussi réguler l'activité des cellules du follicule, qui dans des conditions appropriées peuvent, entre autre, se différencier en ostéoblastes. Cependant les résultats de leur étude montraient que les EMD stimulent la prolifération mais pas la différenciation des cellules pre-ostéoblastiques 2T9. Selon cette étude, les EMD inhibent la prolifération et stimulent la différenciation des cellules ostéoblaste-like MG63, et ils augmentent la prolifération et la différenciation des ostéoblastes humains. [102]

Raluca Fulea [94] précise que les EMD ne sont ni ostéoconductrices (propriété d'un biomatériau à autoriser la croissance des vaisseaux et de cellules ostéoprogénitrices), ni ostéoinductrices (capacité d'un biomatériau à induire la différenciation des cellules mésenchymateuses de son hôte), mais lorsqu'elles sont utilisées en association avec un matériau ostéoinducteur (par exemple du DFDBA-demineralized freeze dried human bone allografts- avec du rhBMP-2 –recombinant human bone morphogenetic protéine-2) elles deviennent ostéoconductives. Cependant, d'autres études cliniques doivent être menées pour confirmer ces résultats.

Récemment, Lossdörfer et coll. (2007) ont prouvé que les EMD stimulent in vitro la production d'ostéoprotégérine par les cellules humaines [76]. L'ostéoprotégérine est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse. Selon Narukawa et coll. (2007) les EMD stimulent même l'ostéogénèse [80]. Des études réalisées en 2007 par Barkana et coll. [4] montrent en effet que, sur des clones de cellules formant du tissu minéralisé, les EMD stimulent le métabolisme protéique et le signal de transduction des gènes associés. D'autres études réalisées par Jiang et coll. (2007) concluent que l'Emdogain® stimule in vitro la prolifération cellulaire des ostéoblastes sans

nécessité d'un contact direct entre l'Emdogain® et les cellules [60]. Cette dernière affirmation reste à confirmer.

6.2.3.2. Etudes in vivo sur l'animal de la stimulation de la régénération osseuse:

L'os alvéolaire est régénéré aussi longtemps que la viabilité des cellules autour de la surface cémentaire est maintenue [2].

Les études histologiques menées par Hammarström L, Heijl L et Gestrelus S en 1997 [46] examinant un modèle de déhiscence chez le singe ont mis en évidence la régénération des tissus parodontaux, dont celle du cément, du ligament parodontal et de l'os alvéolaire 8 semaines après un traitement aux EMD dans du PGA [46]. Dans cette étude, l'os alvéolaire est non seulement régénéré, mais aucun effort physique n'a été nécessaire pour recréer l'espace parodontal. Ceci peut être interprété comme une autre preuve qu'il résulte de l'application de protéine de la matrice de l'émail une répétition du développement normal des tissus parodontaux. [46]. Dans l'étude de Cochran et coll. en 2003 [21], l'os néoformé après un traitement aux EMD semble être à la même hauteur que le tissu osseux adjacent.

La régénération parodontale est stimulée en présence des protéines de la matrice extracellulaire de l'émail. Ces protéines donnent des résultats différents des efforts antérieurs de stimulation par des peptides. Par exemple, un agent de différenciation de cellules osseuse, Bone morphogenetic protein (BMP), stimule la formation d'os autour de la dent; mais une ankylose et une résorption radiculaire sont ensuite observées. La stimulation par un peptide connecté à un matériau bovin inorganique minéralisé chez les humains donne une formation tissulaire, mais l'étude histologique montre une régénération seulement au niveau de la fente sans aucun appareil d'attache autour de celle-ci. La question se pose alors de savoir pourquoi les protéines de la matrice et non les facteurs de croissance induisent une telle régénération parodontale. Une explication repose sur les effets cellulaires des protéines de la matrice de l'émail versus ceux des facteurs de croissance. Les facteurs de croissance n'ont typiquement qu'un seul mécanisme d'action, comme celui de la prolifération, de la différenciation ou de la maturation cellulaire. Les

Page 102 sur 130

protéines de la matrice, au contraire, peuvent prendre en charge la promotion de la prolifération et en même temps celle de la différenciation. Ceci rend ces protéines uniques comme agent thérapeutique. [54]

Hoang et al. ont prouvé en 2002 que les amélogénines ainsi que les protéines de la matrice de l'émail elles-mêmes, stimulent significativement l'attachement des cellules osseuses [54]. De plus le mécanisme d'attachement paraît être unique du fait que les protéines ne font pas partie des classes de protéines d'adhésion connues. Donc les protéines de la matrice ont des propriétés qui les distinguent d'autres agents ayant été utilisés pour la régénération parodontale; en fait, elles ont de multiples effets qui consistent à promouvoir la formation de tissus durs et mous. Ces propriétés peuvent expliquer partiellement l'augmentation de la régénération parodontale observée avec les protéines de la matrice de l'émail. [54]

Un autre aspect intéressant de la formation tissulaire est la quantité d'os régénéré horizontalement. Un défaut osseux horizontal de 4 ou 6 mm représente une grosse déhiscence osseuse. Mais Cochran et coll. en 2003 [22] observent qu'en présence de protéines de la matrice une forte quantité d'os est nouvellement formée. En outre, l'ajout de protéines de la matrice de l'émail stimule la formation histologique de tissu parodontal en comparaison avec les défauts osseux exposés à la formation de plaque dentaire [22]. Cette stimulation a eu lieu sur plusieurs tailles de défauts: de 1 à 6mm de diamètre. De plus, dans cette étude [22], aucune barrière membranaire ou autre mainteneur volumétrique d'espace n'a été utilisé, pourtant une grosse quantité de nouveau tissu a été observée. Cette observation ne s'est pas seulement faite à l'intérieur du défaut, mais aussi bien au dessus, au niveau des entailles placées à la base du défaut. Au niveau des sites traités, l'os a rempli le défaut osseux de manière à ce que le néoligament formé ait les mêmes dimensions que le ligament original. [54]

6.2.3.3. Etudes in vivo sur l'humain de la stimulation de la régénération osseuse:

Dès 1997, Heijl L. [50] prouve qu'une cicatrisation parodontale caractérisée par la formation de ciment acellulaire associé avec son ligament et son os a eu lieu sur un défaut osseux expérimental chez un humain après un traitement aux EMD. Puis, l'étude de Heijl et coll. [51] réalisée sur l'humain prouve que le gain de niveau osseux sur les sites traités avec l' Emdogain® est croissant. Les sites témoins ont un niveau osseux inchangé, voire une perte osseuse (cf. **figure 26**). D'un point de vue osseux, l'analyse radiographique de l'amélioration des sites traités est de 31% à 16 mois et 36% à 36 mois. Ceci constitue une amélioration clinique significative comparée aux résultats des sites contrôles, où une simple chirurgie a été effectuée. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que les sites traités n'avaient qu'une seule ou deux parois.

Citons à nouveau Sculean et coll. 2004 [111] dont le cas clinique montre histologiquement , des néoformations de ciment, de ligament parodontal et d'os lors de la cicatrisation de la composante intra-osseuse d'un défaut humain traité avec une combinaison EMD associée à une régénération tissulaire guidée et une xéno greffe d'origine bovine.

6.2.4. Sécurité de l'utilisation clinique des EMD:

La formule commerciale des EMD (Emdogain®) est composée de dérivés de porcs. Il est donc important d'étudier son potentiel à déclencher une réaction immunitaire chez l'humain.

Les protéines de la matrice de l'émail sont similaires entre les différents mammifères [12,123]. L'exposition à ces protéines a lieu pendant la petite enfance, lors du développement dentaire. La tolérance à ces protéines devrait exister et le système immunitaire doit reconnaître ces protéines comme des protéines du « soi ». Il est donc raisonnable de supposer qu'elles ne sont pas antigéniques. [136]

Lors de leur étude de 1997 Heijl L. et coll. [51] notent déjà qu'aucun effet secondaire sérieux n'est apparu chez les patients traités avec l' Emdogain®. En 2005, l'étude de

Bosshardt et coll. [8] confirme cette théorie. Ils précisent qu'aucune réaction adverse aux EMD n'a été observée, ni de résorption radiculaire ou d'ankylose.

Les études in vitro de Zetterström O et coll. en 1997 [143] ont montré que, malgré leur origine animale, les protéines de la matrice de l'émail ont un potentiel immunologique très faible. La présence de EMD n'a pas significativement modifié les réponses immunitaires (cellulaire et humorale). L'absence de réaction immunologique a été prouvée par le taux normal d'IgG, IgE, IgA. Une étude plus récente de Heard RH et coll. 2000 [49] confirme ces résultats. Elle évalue l'effet d'une application répétée de EMD. Ceci peut-il affecter la cicatrisation des déficits osseux en stimulant une réaction immunitaire contre une substance étrangère ? La conclusion de cette étude est que l'utilisation d'EMD est possible pour le traitement de déficits intraosseux, même en utilisation répétée. [49]

L'étude de Peteinaki et coll. en 1998 [88] montre qu'une concentration très élevée de EMD induit une sensible augmentation de la prolifération de lymphocytes CD25+ et une fraction des CD4+ humains. En parallèle, une diminution des lymphocytes B est observée, tandis que d'autres fractions cellulaires ne varient pas (CD8+, cellules T, cellules B, et cellules NK). La production d'immunoglobuline et de cytokines (IL-2 et IL-6) n'est pas modifiée. [88]

Dans la review de 2004, Marco Esposito et coll. [26] indiquent que l'utilisation des EMD est plus simple que le protocole de la RTG. De plus, aucune infection post-opératoire, ni de réaction secondaire n'a été observée après l'utilisation de EMD alors que des cas d'infection (dont le nombre n'est cependant pas statistiquement significatif) ont eu lieu sur les sites traités par la technique de régénération tissulaire guidée (RTG). Ainsi, leur utilisation ne nécessite pas de couverture antibiotique, ni une deuxième intervention chirurgicale (si l'on compare avec la mise en place de barrières non résorbables). [26]

Nous venons de voir les différents modes d'action et les propriétés des EMD. Il reste néanmoins intéressant de comparer les résultats des différents traitements actuels des maladies parodontales. Dans le chapitre suivant, nous aborderons les différentes

études comparatives des techniques de régénération parodontale, puis nous verrons dans quels autres domaines l'utilisation des EMD pourrait aussi s'avérer utile.

7. Comparaison des résultats, chez l'homme, des différentes techniques de régénération parodontale:

7.1. Données actuelles sur l'utilisation des EMD en parodontologie:

Des études comparatives sont fournies ainsi qu'une fine analyse comparant les différentes techniques de régénération parodontale. Il est résumé ci après ses conclusions. La thèse d'Anne-Sophie Bouyer-Bel "régénération des lésions parodontales intra-osseuses avec l' Emdogain®: analyse des résultats cliniques de 1997 à 2006 " [10] offre une approche de l'utilisation clinique des EMD en parodontologie, complétant ainsi notre analyse des propriétés fondamentales des EMD.

- *EMD versus lambeau+débridement:*

Selon le review de Venezia et coll. [136], un traitement aux EMD permet d'obtenir de meilleurs résultats cliniques qu'une chirurgie simple sous lambeau. Le gain de niveau d'attache clinique après un traitement aux EMD est supérieur de 1,5 mm par rapport à une chirurgie simple. De plus, un traitement aux EMD augmente les chances d'obtenir un gain d'attache clinique supérieur ou égal à 4 mm et diminue la probabilité d'obtenir un gain d'attache clinique nul ou inférieur à 2 mm. Une étude réalisée par Pillonni et coll. en 2007 redémontre que l'ajout de EMD à une technique de lambeau est bénéfique d'un point de vue du recouvrement radiculaire, du gain d'attache clinique et de l'augmentation des dimensions apico-coronaires du tissu kératinisé [89].

La cicatrisation clinique est plus rapide après un traitement aux EMD et les signes d'inflammation sont moindres. Les études de Brett et coll. en 2002 et celles de Tonetti et coll. en 2004 confirment ce dernier point. Elles s'accordent sur le fait que les fibroblastes du ligament parodontal exposés aux EMD expriment moins les gènes associés à l'inflammation et plus ceux des facteurs de croissance.

De plus, une étude comparative réalisée en 2007 par Ozceliko et coll. [87] conclue que du point de vue des patients, les suites opératoires après un traitement aux EMD sont beaucoup plus confortables qu'après un traitement non chirurgical ou qu'après

un traitement par lambeau et débridement. Une autre étude récente réalisée par Cortellini P. et Tonetti MS. En 2007 [23] visant à décrire un protocole clinique des EMD précise en effet que les patients n'ont ressenti aucune douleur post-chirurgicale après un traitement aux EMD.

- *EMD versus RTG:*

Selon la review de Venezia et coll. [136], en ce qui concerne les résultats cliniques, il n'y a pas de différences significatives entre ces deux techniques lorsque la profondeur de poche initiale est comprise entre 6 et 8 mm. La RTG se révèle plus efficace lorsque la perte d'attache initiale est supérieur à 8 mm (due à une nécessité de soutien du lambeau). Histologiquement, il y a dans les deux cas néoformation d'un système d'attache, mais, selon eux, les résultats de la RTG sont plus prévisibles en ce qui concerne la régénération osseuse.

Une autre étude réalisée par Sculean et coll. en 2006 [109] comparant les résultats cliniques des deux techniques à long terme (8ans) ne permet pas de déterminer de différence statistique. De plus, pour les deux techniques, les résultats cliniques sont maintenus pendant ces 8 années.

En pratique, le protocole utilisant les EMD est plus simple que celui de la RTG [136]. Les résultats esthétiques après un traitement aux EMD sont meilleurs et plus reproductibles. Ceci est principalement dû aux complications post-opératoires de la RTG: infections locales et expositions de la membrane qui altèrent les tissus mous environnants [136].

La review d'Esposito et coll. en 2004 [27] confirme ces affirmations et précise que la diminution de la profondeur de poche est meilleure après une RTG (en moyenne supérieure de 0,58 mm).

La review d'Esposito, Grusovin et coll. en 2005 prend en compte 5 études pour donner ces résultats. Elle confirme aussi les affirmations précédentes. Elle précise qu'il n'y a pas eu de complications post-opératoires après un traitement aux EMD tandis que le groupe traité par RTG a présenté 2 abcès et des expositions de membrane.

- *EMD versus EMD+RTG:*

L'association EMD+ RTG ne paraît pas intéressante car il n'y a pas de différences significatives entre les résultats des deux groupes mis à part un inconfort ressenti par les patients traités par une membrane. [136]

- *EMD versus greffes et greffes versus EMD+greffes :*

De meilleurs résultats sont obtenus quand les EMD sont utilisés seuls. Sur le plan du remplissage des défauts, les greffes améliorent les résultats des EMD mais la réciproque n'est pas vraie. Le taux de comblement osseux est en effet augmenté si des matériaux de greffe sont ajoutés. [136]

- *Conclusions :*

concernant les gains de niveau d'attache clinique, il peut donc être retenu que:

Emdogain® = Lambeau + Débridement + 1.5 mm

Emdogain® = Lambeau + Débridement + 1.31 mm

Emdogain® = Lambeau + Débridement + 1.2 mm

Emdogain® = RTG

Emdogain® = RTG + 0.4 mm [10]

Selon la review de Venezia et coll. [136], de meilleurs résultats sont obtenus quand la lésion traitée est à trois parois et quand la profondeur de poche initiale se situe entre 6 et 8 mm. Il faut préférer les techniques de comblement ou la RTG lorsque le défaut osseux est supérieur ou égal à 8 mm. En 2004, Venezia et coll. [136] ne concluaient pas sur la profondeur de poche minimum à partir de laquelle les EMD apportent un bénéfice. Depuis, une étude de Harris et coll. réalisée en 2007 [47] a permis de préciser que l'utilisation de EMD peut être considérée comme un traitement à part entière pour améliorer la situation clinique, à condition que le défaut osseux n'atteigne pas la furcation radiculaire.

Il est important de noter que les résultats obtenus après un traitement aux EMD sont stables sur le long terme (certaines études ont à ce jour un recul clinique de 9 ans) si le patient maintient un bon niveau d'hygiène bucco-dentaire [69,108,110].

7.2. Intérêts des EMD par rapport à la RTG, selon la review de Marco Esposito et ses collaborateurs en 2004: [26]

Il n'y a que peu d'évidence de différences majeures entre les EMD et la régénération tissulaire guidée mis à part une réduction plus légère de la profondeur de poche (~0.6mm) due à l'augmentation de la récession gingivale par la technique de régénération tissulaire guidée.

L'utilisation des EMD semble plus simple, ne nécessite pas de couverture antibiotique, ni d'une deuxième intervention chirurgicale (si l'on compare avec la mise en place de barrières non résorbables). De plus, contrairement à la RTG, aucune infection post-opératoire, ni de réaction adverse n'a été observée après l'utilisation de EMD.

8. Perspectives d'utilisation:

8.1. En implantologie:

Une étude a prouvé que les amélogénines et des protéines dentinaires solubles ont une activité ostéoinductrice. Comme les BMP, elles pourraient induire la différenciation de cellules mésenchymateuses du muscle en chondrocyte ou en ostéocyte. [138]

Une autre étude a été réalisée [96] pour tester si l'utilisation d'amélogénines peut améliorer l'attachement des implants à l'os. Cette étude a été faite chez le lapin. Nous allons la décrire:

Juste avant leur implantation certains implants sont traités en surface par des EMD (groupe test), d'autres non (groupe témoin). Après 8 semaines de cicatrisation des tests d'arrachement des implants sont réalisés.

Les résultats de cette étude montrent que les forces nécessaires pour détacher les implants de l'os sont comprises entre 0,2 Newton et 2,9 Newton. Il existe peu de différence significative entre le groupe témoin (traité au PGA seulement) et le groupe test (traité aux EMD ou aux amélogénines dans du PGA). Cependant, les implants perdus sont plus fréquents dans le groupe témoin. L'activité en lactate déshydrogénase (LDH), un marqueur de cytotoxicité, était plus forte sur les sites traités aux amélogénines et EMD comparées aux groupes contrôles.

Il est conclu que les EMD et les amélogénines n'améliorent pas significativement l'attachement de l'os aux implants à la concentration et avec le mode d'application utilisé dans cette étude. Cependant, les implants traités avec des amélogénines se desserrent moins que ceux du groupe test, malgré l'augmentation de la cytotoxicité. Ceci suggère que l'application d'amélogénines a un effet positif sur la liaison os-implant. D'autres études sont nécessaires pour savoir si ces effets sont dus aux propriétés intrinsèques des protéines ou si ils sont dus à aux effets secondaires de la réponse cellulaire au traitement. [96]

8.2. En endodontie : [141]

L. Ye et coll. 2006 ont réalisé une étude pour comprendre l'expression et la fonction des amélogénines sur le complexe humain dentine-pulpe:

Les effets des amélogénines sur la pulpe et la prolifération cellulaire de bourgeons dentaires humains en développement ont été mesurés par des analyses immunologiques.

Ces analyses ont détecté la présence d'amélogénines dans la matrice de la dentine en formation. De plus, de l'ARNm de l'amélogénine était localisé dans la dentine, vraisemblablement dans le procès de tomes (odontoblaste). La prolifération des cellules de la papille était augmentée par le recombinant humain amélogénines rH72. Ces études suggèrent que l'activité de synthèse des odontoblastes, leur sécrétion de protéines de la matrice lors du développement dentaire de l'humain et que les amélogénines de faible poids moléculaire peuvent augmenter la prolifération de cellules pulpaire.

8.3. En dermatologie et en vasculaire : [137]

Malgré l'efficacité des traitements actuels, des recherches sont réalisées, pour améliorer leur efficacité ou découvrir des nouveaux traitements. Des recherches sur l'utilisation d'amélogénines sur les ulcérations veineuses sont réalisées.

Une formule à base d'amélogénines appelée XelmaTM a été testée. Elle a été appliquée au contact de la plaie sur le groupe test. Le groupe contrôle a été traité par une formule au propylène glycol alginate 7%. Cette étude a été réalisée en double aveugle.

Les résultats ont montré que la réduction de la taille de la cicatrice a été meilleure pour le groupe traité par les amélogénines (33,8 vs 25,6%, $n=117$). Cette différence est d'autant plus importante que les ulcères sont larges (25 vs. 7,9% pour des ulcères supérieurs à 10cm², $n=61$) ainsi que lorsque les ulcères sont plus anciens (29,3 vs. 10,9% pour des ulcères datant de plus d'un an, $n=61$).

Les amélogénines pourraient donc être cliniquement utiles dans le traitement des ulcères veineux de la jambe.

CONCLUSION:

Les dérivés de la matrice de l'émail sont dotés d'un fort potentiel régénératif. Leurs bénéfices connus sont en constante augmentation. Les investigations réalisées poussent toujours à approfondir nos connaissances sur ces protéines.

Le fait que les protéines de la matrice amélaire aient un effet sur les tissus durs et mous est unique (les cellules osseuses et celles du ligament) [21]. Comme la régénération parodontale implique l'os, le ciment, la muqueuse gingivale et le ligament parodontal, cet effet est particulièrement intéressant et il distingue largement les EMD des facteurs de croissance en tant qu'agent thérapeutique pour la régénération parodontale. En effet, les facteurs de croissance ne stimulent pas l'attachement cellulaire qui est une propriété nécessaire pour induire la régénération parodontale [21]. De plus, le mécanisme d'adhésion des EMD paraît être unique du fait que ces protéines ne font pas partie des classes de protéines d'adhésion connues [21]. Les protéines de la matrice ont donc des propriétés qui les différencient d'autres agents ayant déjà été utilisés pour la régénération parodontale: elles ont de multiples effets qui consistent à promouvoir à la fois la formation de tissus durs et mous [21]. Ces propriétés peuvent expliquer partiellement la régénération parodontale *ad integrum* observée avec les protéines de la matrice de l'émail.

Le fait que les traitement à base de EMD donnent au moins les mêmes résultats qu'une autre technique de régénération parodontale (la RTG) en fait un outil thérapeutique à part entière. De plus, en parodontologie, l'utilisation des EMD est plus simple qu'une chirurgie de régénération tissulaire guidée. En effet, le protocole utilisant l'Emdogain® (seul produit à base de EMD disponible sur le marché) ne demande pas de réintervention chirurgicale - ce qui diminue d'autant plus les risques d'effets indésirables (infections post-opératoires, esthétique)- ni de prescription d'antibiotique. Du point de vue du patient, le traitement par EMD est plus confortable (l'inflammation post-opératoire est moindre et les patients ne ressentent pas de douleur, aucune gêne fonctionnelle n'est ressentie car il n'y a pas de gêne fonctionnelle générée par la présence d'une membrane). La présence des EMD dans notre arsenal thérapeutique représente donc une avancée dans le traitement des atteintes parodontales.

Actuellement, les protocoles cliniques pour l'utilisation des EMD sont bien établis. La possibilité de combiner plusieurs techniques pour optimiser les traitements parodontaux doit être envisagée. Il reste donc encore à préciser les indications des différentes thérapeutiques régénératives.

TABLEAU DES ABREVIATIONS:

ARN= acide ribonucléique

ARNm = acide ribonucléique messenger

BMP = bone morphogenetic protein

CAFE = ciment acellulaire à fibres extrinsèques

CAFI = ciment acellulaire à fibres intrinsèques

CCFI = ciment cellulaire à fibres intrinsèques

CCMS = ciment cellulaire mixte stratifié

EMD = dérivés de la matrice de l'émail

PDL =ligament parodontal

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. AL-TALBANI NG et SMITH CJ.

Continued development of 5-day old toothgerms transplanted to syngenic hamster (Mesocricetus auratus) cheek pouch.
Arch Oral Biol 1978;**23**:1069-1976.

2. ANDREASEN JO.

Interrelation between alveolar bone an periodontal regeneration.
Anat Record 1981;**235**:361-373.

3. ARAUJO MG et LINDHE J.

GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs.
J Clin Periodontol 1998;**25**:524-530.

4. BARKANA I, ALEXOPOULOU E, ZIV S et coll.

Gene profile in periodontal ligament cells and clones with enamel matrix proteins derivative.
J Clin Periodontol 2007;**34**(7):599-609.

5. BJÖRN H, HOLLENDER L et LINDHE J.

Tissue regeneration in patients with periodontal disease.
Odontologisk Revy 1965;**16**:317-326.

6. BOSSHARDT DD et SCHRÖDER HE.

Initiation of acellular extrinsic fiber cementum on human teeth. A light and electron-microscopic study.
Cell Tissue Res 1991;**263**:311-324.

7. BOSSHARDT DD et SCHRÖDER HE.

Cementogenesis reviewed. A comparison between human premolars and rodent molars.
Anat Record 1996;**245**:267-292.

8. BOSSHARDT DD, SCULEAN A, WINDISCH P et coll.

Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth.
J Periodont Res 2005;**40**:158-167.

9. BOSSHARDT DD et SELVIG KA.

Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root.
Periodontol 2000 1997;**13**:41-75.

10. BOUYER-BEL AS

Régénération des lésions parodontales intra-osseuses avec l'Emdogain®: analyse des résultats cliniques de 1997 à 2006.
Thèse: 3^e cycle Sci Odontol, Nantes, 2007.

11. BOWERS GG, CHADROFF B, CARNEVALE R et coll.

histologic evaluation of new human attachment apparatus formation in humans:
part II.

J Periodontol 1989;**60**:675-682.

12. BROOKS SJ, ROBINSON C, KIRKHAM J et BONASS WA.

Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing enamel.
Arch Oral Biol 1995;**40**:1-14.

13. CAFFESSE RG, NASJLETI CE, ANDERSON GB et coll.

Periodontal healing following guided tissue regeneration with citric acid and
fibronectin application.

J Periodontol 1991;**62**:21-29

14. CAMELO M, NEVINS ML, SCHENK R et coll.

Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated
with Bio-Oss and Bio-Gide.

Int J Periodont Rest Dent 1998;**18**:321-331.

15. CAMELO M, NEVINS ML, LYNCH S et coll.

Periodontal regeneration with an autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a
Bio-Gide membrane.

Int J Periodont Rest Dent 2001;**21**:109-119.

16. CATON JG, NYMAN S et ZANDER H.

Histometric evaluation of periodontal surgery (II). Connective tissue attachment levels
after four regenerative procedures.

J Clin Periodontol 1980;**7**:224-231.

17. CERNY R, SLABY I, HAMMARSTRÖM L et WURTZ T.

A novel gene expressed in rat ameloblasts codes for proteins with cell binding
domains.

J Bone Miner Res 1996;**11**:883-891.

18. CHARTIER C.

La néocémentogénèse est-elle possible après chirurgie parodontale?

Thèse, 3^e cycle Sci Odontol, Nantes, 1997.

19. CHO MI et GARANT P.

Development and general structure of the periodontium.

Periodontol 2000 2000;**24**:9-27.

20. CLERGEAU GUERITHAULT S.

Le cément.

Encycl Med Chir (Paris), stomatologie, 22007c¹⁰, 1983, **22**.

21. COCHRAN DL.

Amelogenin is a cell adhesion protein.

J Dent Res 2002;**81**:497-500.

22. COCHRAN DL, KING GN, SCHOOLFIELD J et coll.

The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses.

J Periodontol 2003;**74**(7):1043-1055.

23. CORTELLINI P et TONETTI MS.

A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity.

J Clin Periodontol 2007;**34**(1):87-93.

24. DAVENPORT DR, MAIHOT JM, WATAHA JC et coll.

Effects of enamel matrix protein application on the viability, proliferation, and attachment of human periodontal ligament fibroblasts to diseased root surfaces in vitro.

J Clin Periodontol 2003;**30**:125-131.

25. DEUTSCH D, PALMON A, FISHER LW et coll.

Sequencing of Bovin Enamelin ("tuftelin") a novel acidic enamel protein.

J Biol Chem 1991;**266**:16021-16028.

26. ESPOSITO M, COULTHARD P, THOMSEN P et WORTHINGTON HV.

Enamel Matrix Derivative for Periodontal Tissue Regeneration in Treatment of Intrabony Defects: A Cochrane Systematic Review.

J Dent Educ 2004;**68**(8):834-844..

27. ESPOSITO M, GRUSOVIN MG, COULTHARD P et WORTHINGTON HV.

Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Review).

Cochrane Database Syst Rev 2005;**19**(4):1-34.

28. FINCHAM A, MORADIAN-OLDAK J, SIMMER JP et coll.

Self-Assembly of a recombinant amelogenin protein generates supramolecular structures.

J Structur Biol 1994;**112**:103-109.

29. FONG DC, SLABY I et HAMMARSTRÖM L.

Amelin: an enamel related protein transcribed in the cells of the periodontal root sheath.

J Bone Miner Res 1996;**11**:892-898.

30. FREEMAN E et TEN CATE AR.

Development of the periodontium: An electron microscopic study.

J Periodontol 1971;**42**:387-395.

31. FREEMAN E et GOMEZ C.

Development of a gomphosis by tooth germ implants in the parietal bone of the mouse.

Archi Oral Biol 1975;**20**:139-140.

32. FUKAE M et TANABE T.

Nonamelogenin components of porcine enamel in the protein fraction free from enamel crystals.
Calcif Tissue Int 1987;**40**:286-293.

33. FUKAE M, TANABE T, UCHIDA T et coll.

Enamelysin (matrix metalloproteinase-20): localization in the developping tooth and effects of pH and calcium on the amelogenin hydrolysis.
J Dent Res 1998;**77**:1580-1588.

34. GESTRELIUS S, ANDERSSON C, JOHANSSON AC et coll.

Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization.
J Clin Periodontol 1997;**24**:678-684.

35. GESTRELIUS S, ANDERSSON C, LIDSTROM D et coll.

In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative.
J Clin Periodontol 1997;**24**:685-692.

36. GOTTLow J et NYMAN S.

Barrier membranes in the treatment of periodontal defects.
Current Opin Periodontol 1996;**3**:140-148.

37. GOTTLow J, NYMAN S, LINDHE J et coll.

New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports.
J Clin Periodontol 1986;**13**:604-616.

38. GRZESIK WJ et NARAYANAN AS.

Cementum and periodontal wound healing and regeneration.
Crit Rev Oral Biol Med 2003;**13**(6):474-484.

39. GUIDA L, ANNUNZIATA M, BELARDO S et coll.

Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects.
J Periodontol 2007;**78**(2):231-8.

40. HAASE HR et BARTOLD PM.

Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells.
J Periodontol 2001;**72**:341-348.

41. HAKKI SS, BERRY JE et SOMERMAN MJ.

The effect of enamel matrix derivative on follicule cells in vitro.
J Periodontol 2001;**72**:679-687.

42. HAMAMOTO Y, KAWASE N, JARNBRING F et HAMMARSTRÖM L.

Effect and distribution of the enamel matrix derivative Emdogain in the periodontal tissues of rat molars transplanted to the abdominal wall.
Dent Traumatol 2002;**18**:12-23.

43. HAMAMOTO Y, NAKAJIMA T, OZAWA H et UCHIDA T.

Production of amelogenin by enamel epithelium of Hertwig's root sheath.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1996;**81**:703-709.

44. HAMMARSTRÖM L.

Enamel matrix, cementum development and regeneration.
J Clin Periodontol 1997;**24**:658-668.

45. HAMMARSTRÖM L.

the rôle of enamel matrix in the development of cementum and periodontal tissues.
Ciba Foundation Symposium 1997;**205**:246-55; discussion 246-260.

46. HAMMARSTRÖM L, HEIJL L et GESTRELIUS S.

Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins.
J Clin Periodontol 1997;**24**:669-677.

47. HARRIS RJ, HARRIS LE, HARRIS CR et HARRIS AJ.

Clinical evaluation of a combined regenerative technique with enamel matrix derivative, bone grafts, and guided tissue regeneration.
Int J Periodontics Restorative Dent. 2007;**27**(2):171-9.

48. HAUTE AUTORITE DE SANTE.

Parodontopathies : diagnostic et traitements.
<http://www.has-sante.fr>

49. HEARD RH, MELLONIG JT, BRUNSVOLD MA et coll.

Clinical evaluation of wound healing following multiple exposure to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects.
J Periodontol 2000; **71**(11):1715-1721.

50. HEIJL L.

Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report.
J Clin Periodontol 1997;**24**:693-696.

51. HEIJL L, HEDEN G, SVARDSTROM G et OSTREN A.

Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects.
J Clin Periodontol 1997; **24**:705-714.

52. HEMA L, BERRY J, BRIAN L, et coll.

Amelogenin : a potential regulator of cementum-associated genes.
J Periodontol 2003;**74**:1423-1431.

53. HOANG AM, OATES TW et COCHRAN DL.

In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative.
J Periodontol 2000;**71**:1270-1278.

54. HOANG AM, KLEBE RG, STEFFENSEN B et coll.

Amelogenin is a cell adhesion protein.
J Dent Res 2002;**81**:497-500.

55. HOFFMAN RL.

Formation of periodontal tissues around subcutaneously transplanted hamster molars.

J Dent Res 1960;**36**:781-798.

56. HOFFMAN RL.

Bone formation and resorption around developing teeth transplanted into the femur.
Am J Anat 1966;**118**:91-102.

57. HOFFMAN RL.

Tissue alterations in intramuscularly transplanted developing molars.

Arch Oral Biol 1967;**12**:713-720.

58. HU CC, BARTLETT JD, ZHANG CH et coll.

Cloning, cDNA sequence, and alternative splicing of porcine amelogenin mRNAs.
J Dent Res 1996;**75**:1735-1741.

59. IWATA T, MOROTOME Y, TANABE T et coll.

Noggin blocks osteoinductive activity of porcine enamel extracts.

J Dent Res 2002;**81**:387-391.

60. JIANG J, GOODARZI G, HE J et coll.

Emdogain-gel stimulates proliferation of odontoblasts and osteoblasts.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;**102**(5):698-702.

61. JIANG J, SAFAVI KE, SPANGBERG LS et ZHU Q.

Enamel matrix derivative prolongs primary osteoblasts growth.

J Endod 2001;**27**:110-112.

62. KARRING T, NYMAN S, GOTTLAW J et LAURELL L.

Development of the biological concept of guided tissue regeneration: animal and human studies.

Periodontol 2000 1993;**1**:26-45.

63. KAWASE T, OKUDA K, YOSHIE H et BURNS DM.

Cytostatic action of enamel matrix derivative (Emdogain) on human oral squamous cell carcinoma-derived SCC25 epithelial cells.

J Periodont Res 2000;**35**:291-300.

64. KAWASE T, OKUDA K, MOMOSE M et coll.

Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells.

J Periodont Res 2001;**36**:367-376.

65. KELLNER E.

Das Verhältnis der Zement- und Periodontalbreiten zur funktionellen Beanspruchung der Zähne.
Z Stomatol 1931;**29**:44-62.

66. KREBSBACH PH, LEE SK, MATSUKI Y et coll.
Full-length sequence, localization and chromosomal mapping of ameloblastin.
J Biol Chem 1996;**271**:4431-4435.

67. KRONFELD R.
Die Zementhyperplasien an nicht-funktionierenden Zähnen.
Z Stomatol 1927;**25**:1218-1228.

68. KRONFELD R.
The biology of cementum.
J Am Dent Assoc 1938;**25**:1451-1461.

69. KURU B, YILMAZ S et NOYAN U.
Treatment of gingival recession using enamel matrix proteins: a case report with 4-year follow-up.
Quintessence Int 2007 May;**38**(5):254-62.

70. LAFZI A, FARAHANI RM, TUBBS RS et coll.
Enamel matrix derivative Emdogain as an adjuvant for a laterally-positioned flap in the treatment of gingival recession: an electron microscopic appraisal.
Folia Morphol 2007;**66**(2):100-3.

71. LINDHE J.
Clinical periodontology and implant dentistry. 4^e ed.
Oxford: Blackwell Publishing, 2003.

72. LINDSKOG S.
Formation of intermediate cementum I: Early mineralization of aprismatic enamel and intermediate cementum.
J Craniofac Genet Dev Biol 1982a;**2**:147-160.

73. LINDSKOG S.
Formation of intermediate cementum II: a scanning electron microscopic study of the epithelial root sheath of Hertwig.
J Craniofac Genet Dev Biol 1982b;**2**:161-169.

74. LINDSKOG S. et HAMMARTRÖM L.
Formation of intermediate cementum III: 3H-proline and 3H-tryptophan uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro.
J Craniofac Genet Dev Biol 1982;**2**:171-177.

75. LISTGARTEN MA.
Electron microscopic study of the junction between surgically denuded root surfaces and regenerated periodontal tissues.
J Periodont Research 1972;**7**:68-90.

76. LOSSDÖRFER S, SUN M, GÖTZ et coll.

Enamel matrix derivative promotes human periodontal ligament cell differentiation and osteoprotegerin production in vitro.

J Dent Res 2007;**86**(10):980-5.

77. LYGSTADAAS SP, LUNDBERG E, EKDAHL H et coll.

Autocrine growth factor in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative.

J Clin Periodontol 2001; **28**:181-188.

78. MELLONIG JT.

Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery. Technique and clinical histologic case report.

Int J Periodont Rest Dent 1999;**19**:9-19.

79. MELLONIG JT.

Human histologic evaluation of a bovine-derived xenograft in the treatment of periodontal osseous defects.

Int J Periodont Rest Dent 2000;**20**:19-29.

80. NARUKAWA M, SUZUKI, TAKAYAMA T et coll.

Enamel matrix derivative stimulates osteogenesis- and chondrogenesis-related transcription factors in C3H10T1/2 cells.

Acta Biochim Biophys Sin 2007;**39**(1):1-7.

81. NYMAN S, GOTTLAW J, KARRING T et LINDHE J.

The regenerative potential of the periodontal ligament.

J Clin Periodontol 1982;**9**:257-265.

82. NYMAN S, LINDHE J et KARRING T.

Healing following surgical treatment and root demineralization in monkeys with periodontal diseases.

J Clin Periodontol 1981;**8**:249-258.

83. NYMAN S, LINDHE J, KARRING T et RYLANDER H.

New attachment following surgical treatment of human periodontal disease.

J Clin Periodontol 1982;**9**:290-296.

84. OHYAMA M, SUZUKI N, YAMAGUCHI et coll.

Effect of enamel matrix derivative on the differentiation of C2C12 cells.

J Periodontol 2002;**73**:543-550.

85. OWENS PDA.

Ultrastructure of Hertwig's epithelial root sheath during early root development in premolar teeth in dogs.

Arch Oral Biol 1978;**23**:91-104.

86. OWENS PDA.

A light and electron microscopic study of the early stages of root surface formation in molar teeth in the rat.

Arch Oral Biol 1980;**24**:901-907.

87. OZCELIK O, HAYTAC MC et SEYDAOGLU G.

Immediate post-operative effects of different periodontal treatment modalities on oral health-related quality of life: a randomized clinical trial.
J Clin Periodontol 2007;**34**(9):788-96.

88. PETEINAKI E, NIKILOPOULOS S et CASTANAS E.

Low stimulation of peripheral lymphocytes following in vitro application of Emdogain.
J Clin Periodontol 1998;**25**:715-720.

89. PILLONNI A, PAOLANTONIO M et CAMARGO PM.

Root coverage with a coronally positioned flap used in combination with enamel matrix derivative: 18-month clinical evaluation.
J Periodontol 2006;**77**(12):2031-9.

90. PIMENTEL SP, SALLUM AW, SALDANHA JB et coll.

Enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration in the presence of nicotine: a histomorphometric study in dogs.
J Clin Periodontol 2006;**33**(12):900-907.

91. PROETAKIS G, SÖDERHOLM G, BRATTHALL G et coll.

Gingivectomy versus flap surgery: the effect of the treatment of intrabony defects. A clinical and radiographic study.
J Clin Periodontol 1992a;**19**:497-508.

92. PROETAKIS G, SÖDERHOLM G, BRATTHALL G et coll.

Guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects on maxillary premolars.
J Clin Periodontol 1992b;**19**:766-773.

93. PROYE MP et POLSON AM.

Effect of root surface alterations on periodontal healing. (I) . surgical denudation.
J Clin Periodontol 1982; **9**: 428-440.

94. RALUCA FULEA.

Enamel matrix derivative - a new approach in periodontal regeneration.
Roum Biotechnol Lett 2002; **7**(4) 837-846.

95. RENVERT S, NILVEUS R et EGELBERG J.

Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. V. Effect of root planing versus surgery.
J Clin Periodontol 1985;**12**:619-629.

96. RIKSEN EA, BERNTSEN CS, ELLINGSEN JE et coll.

the effect of EMD and rhAmelogenin on titanium Implant Attachment in Cortical Bone.
Oral Implant and Improvements. 3:45 PM-5:00 PM, Friday, 27 June 2003 Svenska Massan Exhibition Hall B.

97. ROBINSON C, LOWE NR et WEATHERELL JA.

Amino acid composition, distribution and origin of "tuft" protein in human and bovine enamel.

Arch Oral Biol 1975;**33**:159–161.

98. RODRIGUES TL, MARCHESAN JT, COLETTA RD et coll.

Effects of enamel matrix derivative and transforming growth factor-beta1 on human periodontal ligament fibroblasts.

J Clin Periodontol 2007;**34**(6):514-22.

99. SANTE MEDIA.

La maladie parodontale: novembre 1999.

http://www.santemedica.com/mag/1_1999_11/1_parodontale.htm - 17k -

100. SASAKI S et SHIMOKAWA.

the amelogenin gene.

Int J Dev Biol 1995;**39**:127–133.

101. SCHRÖDER HE.

Oral structural biology.

New York: Thieme Medical Publishers, 1991.

102. SCHWARTZ Z, CARNES DL, PULLIAM R et coll.

Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre- osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NOHst cells.

J Periodontol 2000; **71**(8):1287-1296.

103. SCULEAN A.

Treatment of advanced intrabony defects with enamel matrix protein derivative. A pilot study in one monkey and a tow year report of twenty human cases.

J Parodontol Implantol Orale1999;**18**(4):377-391.

104. SCULEAN A, AUSCHILL TM, DONOS N et coll.

Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain®) on ex vivo dental plaque vitality.

J Clin Periodontol 2001;**28**:1074-1078.

105. SCULEAN A et BRECX.

The application of an enamel matrix derivative (Emdogain®) in regenerative periodontal therapy. A Review . Part I.

Journal de Parodontologie & d'Implantologie Orale 2006;**26**(2):95-104.

106. SCULEAN A, CHIANTELLA GC, WINDICH P et DONOS N.

Clinical and histologic evaluation of human intrabony defect treated by enamel matrix derivative (Emdogain).

Int J Periodont Rest Dent 2000; **20**:374-381.

107. SCULEAN A, DONOS N, WINDISCH P et coll.

Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration.
J Periodont Res 1999;**34**:310-322.

108. SCULEAN A, PIETRUSKA M, ARWEILER NB et coll.

Four-year results of a prospective-controlled clinical study evaluating healing of intrabony defects following treatment with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass.
J Clin Periodontol 2007;**34**(6):507-13.

109. SCULEAN A, SCHWARTZ F, MILIAUSKAITE A et coll.

Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: an 8-year follow-up split-mouth study.
J Periodontol 2006;**77**(11):1879-86.

110. SCULEAN A, SCHWARZ F, CHIANTELLA GC et coll.

Nine-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative: report of 26 cases.
Int J Periodontics Restorative Dent 2007;**27**(3):221-9.

111. SCULEAN A, WINDISH P et CHIANTELLA GC.

Evaluation histologique du traitement chez l'homme d'un défaut intra-osseux avec des protéines dérivées de la matrice de l'émail, un xéno greffe et une RTG.
Parodont Dent Rest 2004;**24**:326-333.

112. SCULEAN A, WINDISH P, KEGLEVISH T et coll.

Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery.
Clin Oral Invest 2002;**6**:183-187.

113. SCULEAN A, WINDISH P, KEGLEVICH T et coll.

Clinical and histologic evaluation of human intra-bony defects treated with enamel matrix derivative combined with a bovine -derived xenograft.
Int J Periodont Rest Dent 2003;**23**:47-55.

114. SHAPIRO JL, WEN X, OKAMOTO CT et coll.

Cellular uptake of amelogenin, and its localization to CD63, and Lamp1-positive vesicles.
Cell Mol Life Sci 2007;**64**(2):244-56.

115. SHIRAKATA Y, YOSHIMOTO T, GOTO H et coll.

Favorable periodontal healing of 1-wall infrabony defects after application of calcium phosphate cement wall alone or in combination with enamel matrix derivative: a pilot study with canine mandibles.
J Periodontol 2007;**78**(5):889-98.

116. SIMMER JP, FUKAE M, TANABE T et coll.

Purification, characterization, and cloning of enamel matrix serine proteinase 1.
J Dent Res 1998;**77**:377-386.

117. SIMMER JP et SNEAD ML.

Molecular biology of the amelogenin gene.

In: ROBINSON C., KIRKHAM J. & SHORE R., eds. Dental enamel Formation to destruction.

Londres: CRC Press,1995:59–84.

118. SKILLEN WG et LUNDQUIST GR.

An experimental study of peridental membrane reattachment in healthy and pathological tissues.

J Am Dent Assoc 1937;**24**:175–184.

119. SLAVKIN HC.

Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: Cementogenesis revisited.

J Periodontol 1976;**47**:249-255.

120. SLAVKIN HC, BESSEM C, FINCHAM AG et coll.

Human and mouse cementum proteins are immunologically related to enamel proteins.

Biochem Biophys Acta 1989;**991**:12-18.

121. SLAVKIN HC et BOYDE A.

Cementum: an epithelial secretory product?

J Dent Res 1975;**53**:157(abstr.409)

122. SLAVKIN HC, BRINGAS P, BESSEM C et coll.

Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long -term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically-defined medium.

J Periodont Res 1988;**23**:28-40.

123. SLAVKIN HC et DIEKWISCH T.

Evolution in the tooth developmental biology: of morphology and molecules.

Anat Rec 1996;**235**:131-160.

124. SLAVKIN HC et DIEKWISCH T.

Molecular strategies of tooth enamel formation are highly conserved during vertebrate evolution.

Ciba Found Symp 1997;**205**:73-80.

125. SPAHR A, LYGSTADAAS SP, BOECKH C et coll.

Effect of enamel matrix derivative Emdogain on the growth of periodontal pathogens in vitro.

J Clin Periodontol 2002;**29**:62-72.

126. STAHL SS, FROUM S et TARNOW D.

Human histologic responses to guided tissue regenerative techniques in intrabony lesions. Cases reports on 9 sites.

J Clin Periodontol 1990;**17**:191-198.

- 127. SUZUKI S, NAGANO T, YAMAKOSHI Y et coll.**
Enamel matrix derivative gel stimulate signal transduction of BMP and TGF-Bêta.
J Dent Res 2005;**84**(6):510-514.
- 128. TEN CATE.**
Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure and Function. 6^e ed.
St Louis: Mosby, 2003.
- 129. TEN CATE AR et MILLS C.**
The development of the periodontium. The origin of alveolar bone.
Anat Records 1972;**173**:69-78.
- 130. TEN CATE AR, MILLS C et SOLOMON G.**
The development of the periodontium. A transplantation and autoradiographic study.
Anat Records 1971;**170**:365-380.
- 131. THOMAS HF et KOLLAR EJ.**
Tissue interactions in normal murine root development.
In: DAVIDOVITCH Z, ed. Biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. An international conférence 145-151, 1988.
- 132. TOKYASU Y, TAKATA T, SAYGIN E et SOMERMAN M.**
Enamel factors regulate expression of genes associated with cementoblastes.
J Periodontol 2000;**71**:1829-1839.
- 133. TONETTI MS, FOURMOUSIS I, SUVAN J et coll.**
Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects.
J Clin Periodontol 2004;**31**:1092-1098.
- 134. UNIVERSITE ODONTOLOGIQUE DE RENNES 1**
Questions d'internat en parodontologie: le cément.
<http://www.odonto.univ-rennes1.fr>
- 135. UNIVERSITE ODONTOLOGIQUE DE RENNES 1**
Questions d'internat en parodontologie: l'espace biologique.
<http://www.odonto.univ-rennes1.fr>
- 136. VENEZIA E, GOLDSTEIN M, BOYAN BD et SCHWARTZ Z.**
The use of enamel Matrix Derivative in the treatment of periodontal defects : a literature review and meta-analysis.
Crit Rev Oral Biol Med 2004;**15**(6):382-402.
- 137. VOWDEN P, ROMANELLI M, PETER R et coll.**
The effect of amelogenins (XelmaTM) on hard-ti-heal venous leg ulcers.
Wound Repair Regener 2006;**14**(3):240-246.
- 138. WANG W.**
Ectopic bone induction by fetal enamel proteins.

Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi1993;**28**(6):362-364, 384.

139. WEB DENTAIRE.

L'élongation coronaire: Quand? Pourquoi?
<http://www.web-dentaire.com/index.php?cat=art&id=68>

140. WINDISCH P, SCULEAN A et KLEIN F.

Comparison of clinical, radiographics, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects.

J Periodontol 2002;**73**:409-417.

141. Ye L, Le TQ, Zhu L, Butcher K et coll.

Amelogenins in Human Developing and Mature Dental Pulp.

Dent Res 2006; **85**(9):814-818.

142. YUKNA RA et MELLONIG JT.

Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series.

J Periodontol 2000;**71**(5):752-759.

143. ZETTERSTROM O, ANDERSSON C, ERIKSSON L et coll.

Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal defects.

J Clin Periodontol 1997;**24**:697-704.

RESUME :

La recherche actuelle sur les thérapeutiques parodontales a, entre autres, comme objectif d'obtenir une régénération tissulaire, c'est à dire une reconstitution *ad integrum* des tissus parodontaux. L'arsenal thérapeutique actuel comprend plusieurs techniques, notamment l'utilisation de protéines dérivées de la matrice de l'émail (EMD). L'utilisation des protéines de l'émail est une technique récente et innovante. Dans ce travail, nous faisons un rappel approfondi sur la formation et la structure du parodonte, puis, les circonstances de découverte des protéines de l'émail, le fondement biologique de leur utilisation et leurs mécanismes d'action, ont été passés en revue selon les dernières données de la littérature.