

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2013

N° : 017

L'acide hyaluronique : intérêts et
perspectives au niveau de la sphère
buccale.

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire

Présentée

Et soutenue publiquement par

CHOUKROUN Elise

Née le 12 novembre 1987

Le 31 Janvier 2013 devant le jury ci-dessous

Président	Monsieur. le Professeur Assem SOUEIDAN
Assesseur	Monsieur. le Docteur François BODIC
Invité	Madame. le Docteur Nathalie SOUEIDAN-LE LEANNEC

Directeur de thèse : Monsieur. Le Docteur Saïd KIMAKHE

Co-directeur de thèse : Mademoiselle. Le Docteur Céline BORIES

SOMMAIRE

Introduction	4
1 Bases Histologiques et Physiologiques	5
1.1 L'articulation temporo-mandibulaire	5
1.1.1 <i>Présentation</i>	5
1.1.2 <i>Anatomie</i>	5
1.2 La peau	6
1.2.1 <i>L'épiderme</i>	6
1.2.2 <i>La jonction dermo-épidermique</i>	7
1.2.3 <i>Le derme</i>	8
1.2.4 <i>L'hypoderme</i>	9
1.3 La muqueuse orale	10
1.3.1 <i>Définition</i>	10
1.3.2 <i>Fonctions</i>	10
1.3.3 <i>Organisation</i>	10
1.3.4 <i>Étude histologique et ultrastructure</i>	11
2 L'acide Hyaluronique	19
2.1 L'acide hyaluronique intrinsèque	19
2.1.1 <i>Origine-Historique</i>	19
2.1.2 <i>Répartition dans l'organisme</i>	19
2.1.3 <i>Structure</i>	20
2.1.4 <i>Propriétés physico-chimiques</i>	20
2.1.5 <i>Métabolisme</i>	22
2.1.6 <i>Rôles Physiologiques</i>	24
2.2 L'acide hyaluronique de synthèse.....	28
2.2.1 <i>Production</i>	29
2.2.2 <i>Pharmacocinétique</i>	29
2.2.3 <i>Applications de l'acide hyaluronique dans le domaine médical</i>	29
2.2.4 <i>Les différentes formes galéniques</i>	30
3 Intérêts de l'acide hyaluronique en odontologie	31
3.1 Méthodologie de recherche bibliographique	31
3.2 En chirurgie buccale	33
3.2.1 <i>Action de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation muqueuse</i>	34
3.2.2 <i>Action de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation osseuse</i>	38
3.2.3 <i>Application en implantologie</i>	42
3.3 Diverses utilisations quotidiennes.	42
3.3.1 <i>Aphtes</i>	42
3.3.2 <i>Lichen oral</i>	45
3.3.3 <i>Substitut salivaire (Xérostomie)</i>	47
3.3.4 <i>Prévention et/ou traitement des effets secondaires des traitements des cancers</i>	47
3.4 Traitement des maladies parodontales	49
3.4.1 <i>Les gingivites</i>	49
3.4.2 <i>Les parodontites</i>	52
3.5 Place de l'acide hyaluronique dans le traitement des pathologies articulaires de l'ATM... 67	
3.5.1 <i>L'arthrose</i>	67
3.5.2 <i>Les luxations discales</i>	72
3.6 Place de l'acide hyaluronique dans la réhabilitation esthétique péri-orale.	76
3.6.1 <i>Réglementation</i>	76
3.6.2 <i>Avantages de l'acide hyaluronique</i>	79
3.6.3 <i>Vieillesse de l'étage inférieur du visage</i>	80

3.6.4	<i>Indications</i>	80
3.6.5	<i>Contre-indications</i>	81
3.6.6	<i>Bases fondamentales et prérequis au comblement</i>	81
3.6.7	<i>Protocole /séance</i>	83
3.6.8	<i>Effets secondaires et Complications</i>	89
3.6.9	<i>Suivi</i>	89
3.6.10	<i>Alternatives thérapeutiques</i>	89
	Conclusion	89

Introduction

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane retrouvé en grande quantité chez tous les vertébrés. C'est l'un des principaux constituants de la matrice extra-cellulaire de la peau, du cartilage et de la synovie, des yeux et d'autres tissus, notamment les tissus parodontaux. (28)

La fonction de l'acide hyaluronique, décrit depuis plusieurs décennies, est de servir d'agent de liaison entre les différents composants de la matrice extracellulaire. Cependant, au cours des dernières années, plusieurs rôles supplémentaires lui ont été attribués : notamment dans l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaire. Grâce à ces fonctions, l'acide hyaluronique semble jouer un rôle majeur dans le processus de cicatrisation (Weigel et coll 1986(110)), dans le processus inflammatoire (Vangelisti et coll. en 1997(107)) et dans la stimulation de l'ostéoinduction (Sasaki et coll 1995 (97)). Ainsi l'utilisation de cette molécule s'est largement développée dans le domaine de la dermatologie, l'orthopédie, l'ophtalmologie...

Après avoir effectué un bref rappel sur l'histologie de la peau, des muqueuses buccales et de l'articulation temporo-mandibulaire; nous étudierons l'acide hyaluronique : son origine, sa répartition dans l'organisme, ses propriétés physico-chimiques, son métabolisme et ses différents rôles physiologiques. Nous verrons comment l'acide hyaluronique est actuellement synthétisé, et ses différentes applications médicales.

À l'aide d'une analyse de la littérature, nous nous attacherons à étudier ses intérêts en odontostomatologie. Nous analyserons ses effets sur la cicatrisation, son utilisation en médecine et chirurgie-orale, en parodontologie, dans le traitement des pathologies articulaires, et sa place dans la réhabilitation esthétique péri-orale.

1 Bases Histologiques et Physiologiques

1.1 L'articulation temporo-mandibulaire

1.1.1 Présentation

Spécifique des mammifères, l'articulation temporo-mandibulaire ou ATM relie la mandibule au massif cranio-facial.

Il s'agit d'une articulation synoviale (ou diarthrose) bi condylienne à ménisque interposé. Les articulations synoviales unissent deux os qui sont entourés par une capsule articulaire. Cette capsule, crée la cavité articulaire, et est tapissée sur sa face interne de la membrane synoviale. (27)

1.1.2 Anatomie

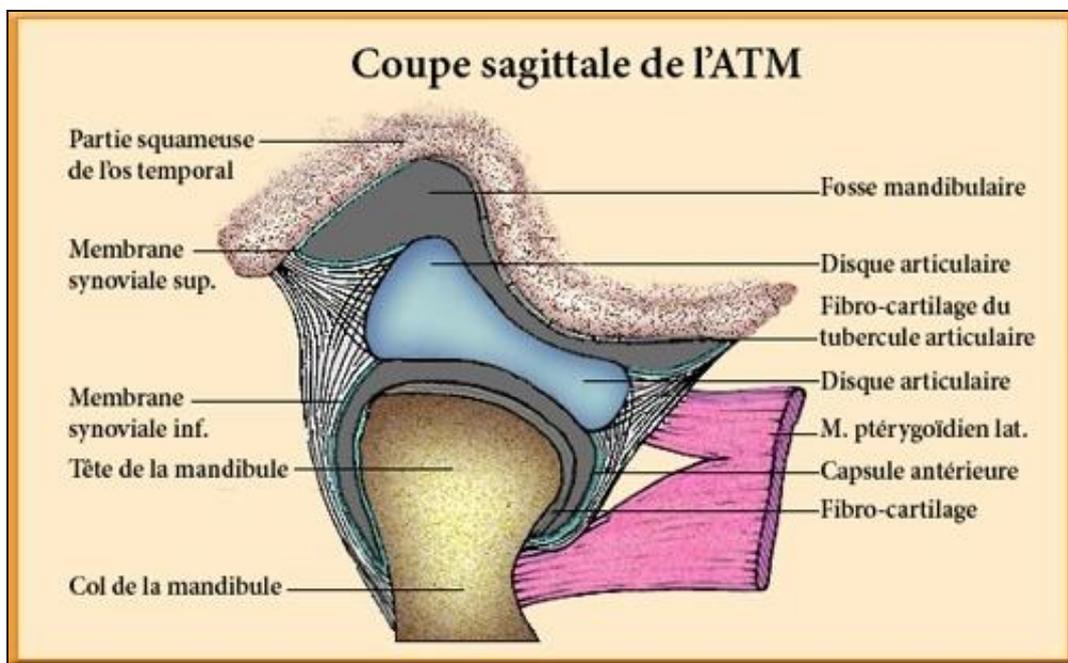


Figure 1 Anatomie de l'articulation temporo-mandibulaire.

L'articulation temporo-mandibulaire unit la fosse glénoïde de l'os temporal et le condyle mandibulaire.

La membrane synoviale élabore le liquide articulaire qui permet la lubrification et la nutrition du cartilage, régule la pression et la température locale. Elle a aussi un rôle dans la défense et la réponse immunitaire intra-articulaire. La membrane synoviale assure, à l'état normal, un mouvement indolore à l'articulation. (27)

1.2 La peau

Barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, la peau est un organe complexe.

Elle a 4 fonctions essentielles : protection, sensibilité, métabolique, thermo-régulation.

Chez l'Homme, elle est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m² pour 5 kilos de poids.

La peau se subdivise en 3 couches superposées qui sont de la superficie à la profondeur :

- l'épiderme
- le derme
- l'hypoderme (32)

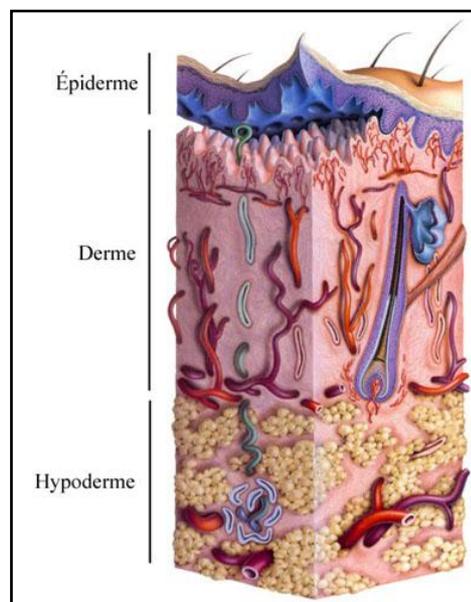


Figure 2 Coupe de la peau.

1.2.1 L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et le plus souvent orthokératosique.

Il est normalement constitué de 4 types cellulaires les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules immunocompétentes et les cellules de Merkel. (32)

- **Les kératinocytes**

Les kératinocytes représentent 80% de l'ensemble de ces cellules, qui en migrant, donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques.

En microscopie optique on distingue 4 couches : la couche basale, couche spinieuse ou épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée.

L'épaisseur des couches est variable suivant l'âge de l'individu et les régions du corps. (32)

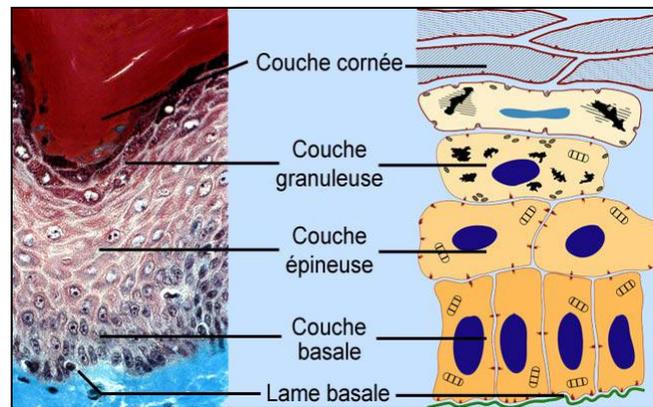


Figure 3 Schéma et photo de l'épiderme.

- **Les mélanocytes**

Deuxième grande population cellulaire de l'épiderme, leur fonction est la synthèse de la mélanine. (32)

- **Les cellules de Langerhans**

Elles appartiennent au groupe de cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales. (32)

- **Les cellules de Merkel**

Ce sont des cellules neuro-épithéliales qui sont des mécanorécepteurs. (32)

1.2.2 La jonction dermo-épidermique

C'est la région acellulaire qui sépare le derme et l'épiderme. Elle provient à la fois des kératinocytes de la couche basale et des fibroblastes du derme.

La jonction dermo-épidermique est constituée d'une lame basale (lamina lucida et lamina densa) à laquelle les cellules épidermiques adhèrent.

- En microscopie optique

La jonction dermo-épidermique apparaît comme une ligne ondulée, fine et homogène, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites « crêtes épidermiques » et les saillies du derme dans l'épiderme dites « papilles dermiques »

- En microscopie électronique

Examinée de l'épiderme vers le derme, elle comprend :

- La membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel),
- La lamina lucida (claire aux électrons),
- La lamina densa (dense aux électrons).

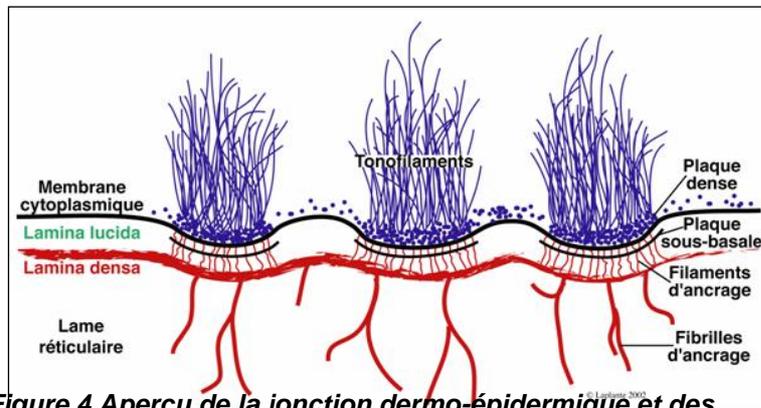


Figure 4 Aperçu de la jonction dermo-épidermique et des hémidesmosomes.

La jonction dermo-épidermique présente au niveau des kératinocytes basaux des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme. Ils sont constitués par des hémidesmosomes, des filaments d'ancrage, un épaissement de la lamina densa et des fibrilles d'ancrage et des plaques d'ancrage dermiques.

Les fonctions de la jonction dermo-épidermique sont de :

- Séparer le derme de l'épiderme (compartimentation pour éviter l'invasion cellulaire)
- Supporter le compartiment épidermique prolifératif;
- Générer une polarité essentielle à la différenciation des kératinocytes;
- Contrôler la perméabilité à diverses substances.

L'épiderme étant avasculaire, le passage de nutriments à travers la membrane basale revêt un caractère primordial. (26)

1.2.3 Le derme

Le derme est un tissu conjonctif de soutien richement vascularisé et innervé.

Son épaisseur est variable en fonction de sa localisation. Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche.

Le derme se subdivise en 2 sous-régions :

- La zone superficielle (ou «derme papillaire»), entre les crêtes épidermiques, et est formée :

- De tissu conjonctif lâche dont les fibres de collagène, fines, isolées,
- De l'arborisation terminale du réseau élastique
- Et des anses capillaires terminales et terminaisons nerveuses.

- La zone plus profonde (ou «derme réticulaire») formée par :

- Un tissu conjonctif dense dont les fibres de collagène sont plus épaisses et regroupées en faisceaux,
- Des fibres élastiques qui s'entrecroisent dans toutes les directions,
- Des petites artérioles et veinules
- Des nerfs et follicules pilo-sébacés, les canaux excréteurs des glandes sudorales. (92)

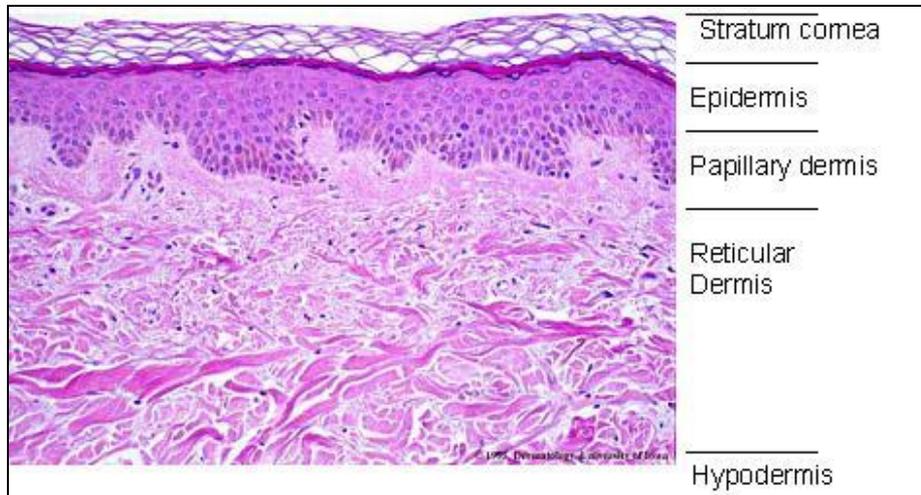


Figure 5 Coupe du derme.

1.2.4 L'hypoderme

L'hypoderme est principalement composé de tissu adipeux. Il est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules adipeux séparés par des septums inter-lobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme. Cette couche hypodermique a essentiellement un rôle de protection thermique et mécanique.

On trouve dans le derme et l'hypoderme tous les éléments du tissu conjonctif. Ce dernier est essentiellement composé de fibroblastes et de matrice extracellulaire. (92)

- **Les cellules**

Elles sont plus nombreuses au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire.

Elles englobent :

- Des cellules fixes : les fibroblastes, les cellules associées aux structures retrouvées dans le derme (follicules pileux, tissu adipeux, vaisseaux sanguins) : adipocytes, cellules musculaires, nerveuses...
- Des cellules mobiles qui sont d'origine hématopoïétique : les mastocytes, les macrophages, neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes... (92)

- **La matrice extra-cellulaire**

La matrice extracellulaire est composée d'un réseau fibreux et de substance fondamentale. Ce réseau complexe et organisé remplit l'espace entre les cellules et les relie.

Il s'agit d'une structure dynamique qui fait l'objet d'un remodelage en fonction de diverses circonstances.

Elle a de multiples fonctions :

- Fonction mécanique : résistance aux forces de compression et d'étirement
- Adhérence et migration cellulaire
- Prolifération et différenciation cellulaire
- Signalisation (récepteur ou corécepteur)
- Régulation de la diffusion des molécules (eau, sels, métabolites, facteurs de croissance)

Il y a 3 familles de composants de la MEC :

- Eau + sel (représentant 70% de la composition de la MEC)
- Protéines (protéines fibreuses structurales, glycoprotéines adhérentes)
- Polysaccharides : GAG dont l'AH, protéoglycane. (92)

1.3 La muqueuse orale

1.3.1 Définition

C'est la muqueuse qui revêt la paroi interne des lèvres et de la cavité buccale. Les muqueuses sont de minces couches de tissus d'origine ectodermique ou endodermique constituées de cellules épithéliales, et de tissu conjonctif sous-jacent. (6)

1.3.2 Fonctions

La muqueuse buccale a pour principaux rôles :

- La protection des tissus musculaires et osseux sous-jacents.
- L'information dans la transmission de sensations : chaud/froid, sécheresse/humidité, texture des aliments, le goût.
- D'intervenir dans les processus de régulations thermiques et hydriques. (6)

1.3.3 Organisation

- **Anatomique**

On distingue 2 portions :

- Le vestibule externe bordé par les lèvres et les joues

- La cavité buccale proprement dite, séparée du vestibule par l'alvéole avec les dents et la gencive. En haut la muqueuse revêt le palais dur et le palais mou ; en bas elle tapisse le plancher buccal et la base de la langue. (6)

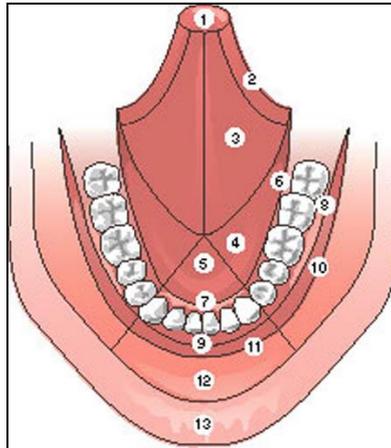


Figure 6 Schéma de la cavité buccale.

1. Pointe de la langue. 2. Bord de la langue. 3. Face ventrale de la langue. 4. Plancher buccal latéral gauche. 5. Plancher buccal antérieur. 6. Crête alvéolaire mandibulaire postérieure latérale gauche. 7. Crête alvéolaire mandibulaire postérieure région antérieure. 8. Crête alvéolaire mandibulaire antérieure latérale gauche. 9. Crête alvéolaire mandibulaire antérieure. 10. Vestibule inférieur latéral gauche. 11. Vestibule inférieur antérieur. 12. Face interne de la lèvre inférieure. 13. Lèvre inférieure.

- **Histologique**

Il est classique de décrire trois types de muqueuse buccale en fonction de sa topographie.

- La muqueuse masticatrice qui tapisse le palais dur et la gencive. Elle est kératinisée en surface.
- La muqueuse de recouvrement incluant la face ventrale de la langue, la face interne des lèvres, le plancher buccal, et la muqueuse alvéolaire. Elle est non kératinisée.
- La muqueuse spécialisée ne concerne que la face dorsale de la langue. Elle est kératinisée et est pourvue de papilles gustatives. (6)

1.3.4 Étude histologique et ultrastructure

La muqueuse recouvre la sous-muqueuse qui elle même protège le tissu sous-jacent osseux ou musculaire. La sous-muqueuse est parfois absente en fonction des régions.

La muqueuse est constituée d'un épithélium et d'un tissu conjonctif dénommé lamina propria ou chorion. L'épithélium et le chorion sont séparés par une interface épithélio-conjonctive.

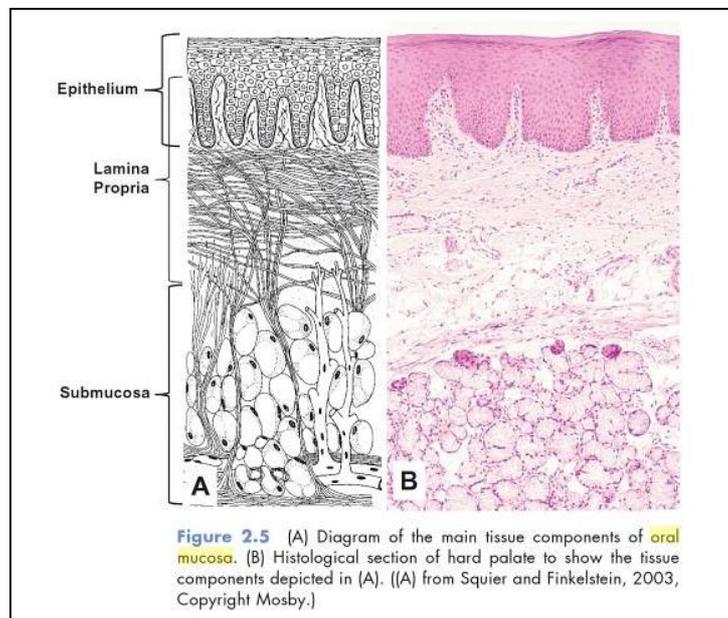


Figure 7 Schéma et coupe histologique des principaux composants de la muqueuse orale.

- **L'épithélium oral**

L'épithélium oral est de type malpighien. Il est relativement semblable à l'épiderme, cependant il présente un degré de kératinisation variable. Seule la muqueuse masticatrice est kératinisée.

Comme dans la peau, l'intégrité de cet épithélium est maintenue grâce au renouvellement permanent des cellules par l'intermédiaire des divisions mitotiques des assises profondes. La migration vers la surface des cellules ainsi formées remplacent régulièrement les cellules vieilles et desquamées. (6)

- **Les kératinocytes**

L'aspect histologique varie selon que se produit en surface une kératinisation ou non.

- *Le stratum germinativum (ou couche basale)

Les kératinocytes reposent sur la membrane basale. Les cellules sont cubiques ou cylindriques, et sont disposées en une ou deux assises. Elles sont le siège de nombreuses mitoses.

Les kératinocytes basaux comprennent 3 populations qui ne sont pas distinguables morphologiquement mais différentes fonctionnellement :

- Les cellules souches,
- Les cellules amplificatrices se divisant avant d'entrer dans le compartiment de différenciation,
- Les cellules post-mitotiques qui restent en position basale.

- * Le stratum spinosum (ou couche squameuse)

Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux. La rétraction du cytoplasme due à des artéfacts de préparation en microscopie optique donne un aspect épineux à ces cellules d'où le nom de couche spineuse. Les épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

- *Le stratum granulosum (ou couche granuleuse)

Progressivement, le cytoplasme et le noyau des cellules s'aplatissent. C'est l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme qui définit cette couche.

*Le stratum corneum (ou couche kératinisée)

Cette couche est constituée de fines squames acidophiles de kératine.

Dans les zones non kératinisées, la couche granuleuse est absente. Les cellules conservent jusqu'en surface un noyau rond. (6)

- **Les cellules non kératinocytes**

- Les mélanocytes
- Les cellules de Langerhans
- Les cellules de Merkel (6)

- **La Jonction épithélium-chorion**

Cette zone, où les papilles conjonctives alternent avec les crêtes épithéliales, est une zone fondamentale dans les échanges épithélio-conjonctifs.

La membrane basale sert d'attache aux kératinocytes et contrôle leur différenciation et leur renouvellement. De plus, elle intervient comme un filtre sélectif. (6)

- **Lamina propria ou chorion**

C'est le tissu conjonctif qui sert de support à l'épithélium. Comme dans le derme, on le divise en 2 zones :

- Superficielle (papilles associées aux crêtes épithéliales)
- Profonde avec arrangement des fibres de collagène en réseau.

C'est un tissu conjonctif dense composé d'éléments cellulaires et d'une matrice conjonctive extracellulaire. (6)

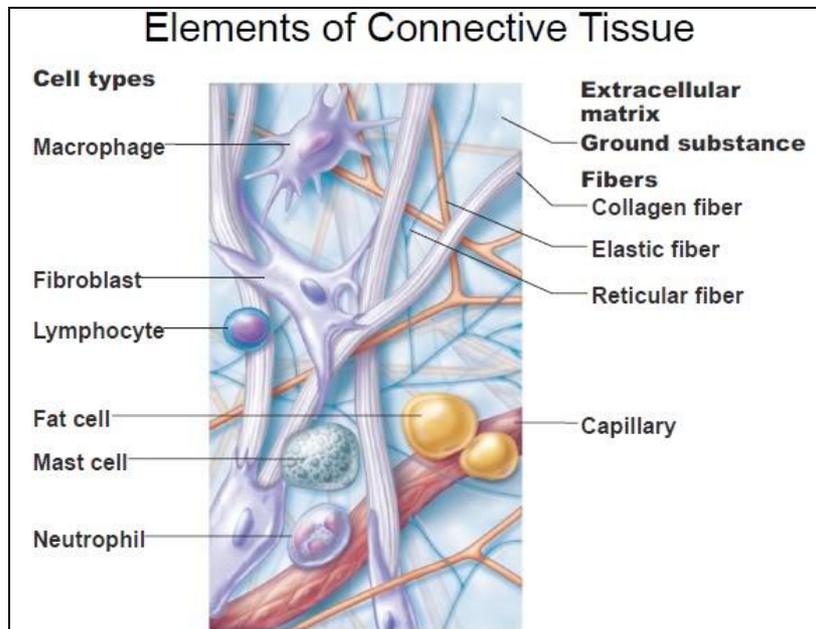


Figure 8 *Éléments de la matrice extra-cellulaire.*

○ **Les éléments cellulaires**

* Les fibroblastes

Ce sont les cellules les plus nombreuses.

Les fibroblastes sont responsables de la production, de la dégradation et de la maintenance de la plupart des composants de la matrice conjonctive extracellulaire. Ils sont capables de synthétiser tous les composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire.

Les fibroblastes gingivaux peuvent migrer après une agression ayant engendrée une perte de substance dans la MEC. Dans ce cas, ils sont activés et se déplacent en direction du site lésé afin de réparer la lésion en synthétisant de nouveaux composants matriciels. (77)

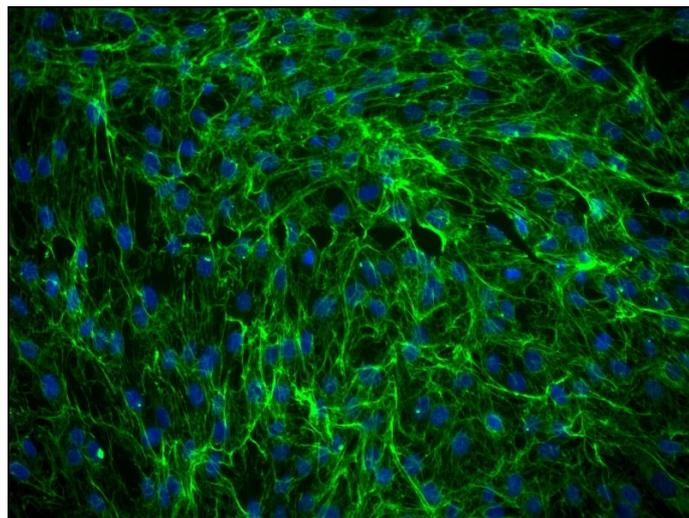


Figure 9 *Fibroblastes gingivaux humains observés grâce à l'immunofluorescence liée à la fibronectine 20X.*

*Les mastocytes

*Les cellules immunocompétentes diverses

Les macrophages assurent la phagocytose des tissus nécrosés. Ils stimulent la prolifération fibroblastique dans la cicatrisation.

A ces macrophages s'associent des lymphocytes B et des lymphocytes T, T4 et T8, des plasmocytes sécrétant des IgA, Ig G, IgM. (6)

o **La matrice extra-cellulaire**

Longtemps considérée comme inerte, on sait actuellement que les rôles de la MEC sont nombreux :

- Soutien
- Défense
- Information
- Nutrition

Le renouvellement de la MEC est déterminant dans la croissance, le développement ou la réparation des tissus. Elle intervient aussi dans de nombreux processus pathologiques telles que l'inflammation et la cancérogénèse.

Les composants de la MEC sont organisés en un réseau hautement structuré formé d'un échafaudage de protéines fibrillaires maintenues dans un gel viscoélastique. Glycosaminoglycanes (GAG), protéoglycanes et glycoprotéines sont en concentration variable selon le tissu. (81)

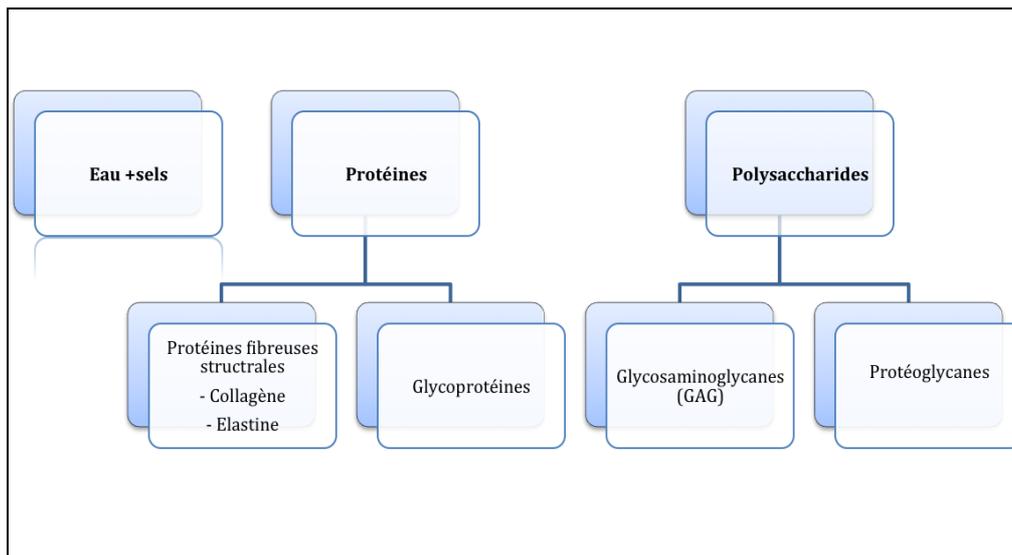


Figure 10 Les différents composants de la MEC.

*Les protéines

- Les protéines fibreuses

Elles forment une trame insoluble.

- Le collagène

La gencive étant un tissu conjonctif dense, le collagène est le principal composant fibrillaire et représente 60% de l'ensemble des composants protéiques de la matrice.

Ce sont les collagènes de type I et III, dits collagènes interstitiels, qui représentent 98% de l'ensemble des collagènes gingivaux. Ils sont produits par les fibroblastes et sont dégradés par des enzymes spécifiques. (77)

- L'élastine

Sa présence confère au tissu gingival son élasticité et favorise le processus de cicatrisation des plaies opératoires.

Il semblerait que les fibroblastes gingivaux soient la principale source de production d'élastine.

L'élastine et les fibres du système élastique sont dégradées par une enzyme, l'élastase. Cette élastase est produite par différents éléments tels que des cellules inflammatoires, les cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux ou les fibroblastes. (105)

- Les protéines non fibreuses

Les glycoprotéines sont des chaînes protéiques portant de nombreux GAG liés de façon covalente.

Elles permettent la liaison entre les cellules et la MEC. Il en existe de nombreux types : laminine, fibronectine et autres glycoprotéines.

Dans le tissu conjonctif, la fibronectine est principalement retrouvée. (105)

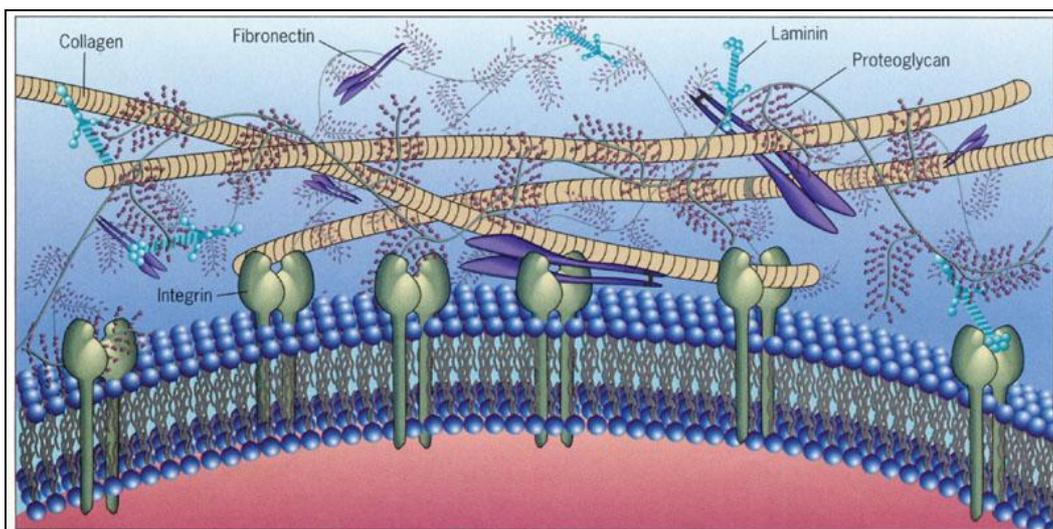


Figure 11 Organisation macromoléculaire de la matrice extracellulaire.

*Les polysaccharides : GAG + Protéoglycanes

Les rôles des polysaccharides au sein de la MEC sont variés :

- Remplissage de l'espace intercellulaire,
- Formation de gels hydratés,
- Signalisation,
- Contrôle des activités péricellulaires.

- Les glycosaminoglycanes

Les GAG sont des polysaccharides linéaires, très longs. Ils sont très hydrophiles, et ont une organisation de type gel. Parmi les GAG, on retrouve la chondroïtine sulfate, la dermatane sulfate, la kératane sulfate et l'Héparane sulfate.

L'acide hyaluronique se distingue des autres GAG car il n'est pas sulfaté. (105)

L'acide hyaluronique aussi appelé hyaluronate ou sel de hyaluronate, est présent sous forme ionisée.

Il est isolé ou associé à des protéoglycanes par des liaisons non covalentes.

L'acide hyaluronique a été identifié dans tous les tissus parodontaux, particulièrement dans les tissus non minéralisés, tels que la gencive et le ligament. Il a aussi été décelé dans les tissus minéralisés comme le ciment et l'os alvéolaire, mais en moins grande quantité. (74)

L'acide hyaluronique joue un rôle majeur en raison de ses propriétés rhéologiques, viscoélastiques et hygroscopiques remarquables. Il est apparu plus récemment que ce polymère exerce des activités biologiques sur les cellules non seulement par sa reconnaissance via des récepteurs membranaires et l'activation de voies de signalisation, mais également par sa translocation à l'intérieur de la cellule. (81)

L'AH de haut PM subit une dégradation extracellulaire par clivage chimique ou mécanique, et une dégradation intracellulaire par les hyaluronidases au sein des lysosomes. (81)

- Les protéoglycanes

Un protéoglycane est l'association d'une protéine et d'un glycosaminoglycane. (105).

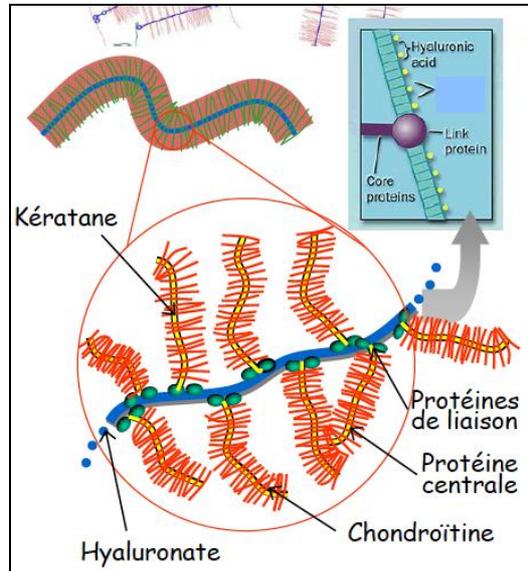


Figure 12 Composition des protéoglycanes. (105)

L'acide hyaluronique, de part sa présence dans de nombreux tissus, a un rôle clef dans divers processus tels que l'inflammation, l'angiogenèse, la cicatrisation... Dans cette deuxième partie, nous présenterons l'acide hyaluronique : ses propriétés, son métabolisme et ses fonctions.

2 L'acide Hyaluronique

2.1 L'acide hyaluronique intrinsèque

2.1.1 Origine-Historique

L'acide hyaluronique a été isolé pour la première fois en 1934, à partir de l'humeur vitrée de l'œil bovin, par Karl Meyer et son assistant John Palmer.

Ils proposèrent donc le nom acide hyaluronique combinant le mot *hyaloid*, signifiant vitreux en grec, et *uronic acid*.

Ce polysaccharide n'est pas physiologiquement présent sous forme d'acide mais sous forme d'un sel de hyaluronate.

En 1986 le terme *hyaluronan* a été proposé en accord avec la nouvelle nomenclature des polysaccharides. (94)

2.1.2 Répartition dans l'organisme

L'acide hyaluronique a été identifié dans tous les tissus des vertébrés. C'est un des éléments essentiels de la matrice extracellulaire.

Il est présent en plus ou moindre grande concentration selon la région de l'organisme. C'est au niveau du derme, des yeux, et des articulations que l'on retrouve le plus d'acide hyaluronique. Un corps humain de 60 Kg contient environ 12 g d'acide hyaluronique. (94)

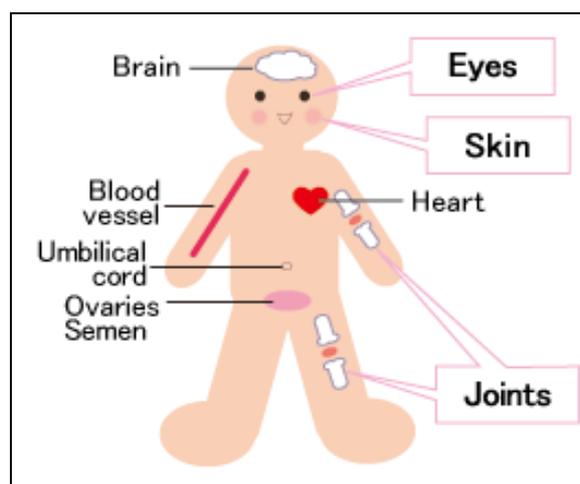


Figure 13 Répartition de l'acide hyaluronique dans l'organisme.

Dans le règne animal, c'est dans la crête du coq et dans le cartilage du museau du bœuf que les concentrations les plus fortes sont retrouvées. Il est retrouvé dans la paroi de certaines bactéries, comme les streptocoques. Cependant il est absent des champignons, des plantes et des insectes. (43)

2.1.3 Structure

L'acide hyaluronique appartient à la famille des glycosaminoglycanes eux mêmes faisant partie des polysaccharides.

Ce polysaccharide linéaire est composé de l'association alternée de deux molécules de base : l'acide D-glucuronique et le N-acétyl-glucosamine. Ces deux molécules sont unies entre elles par une liaison β (1-3) pour former un disaccharide. Ces unités sont associées entre elles par une liaison β 1-3-glucosaminidique pour former l'acide hyaluronique.

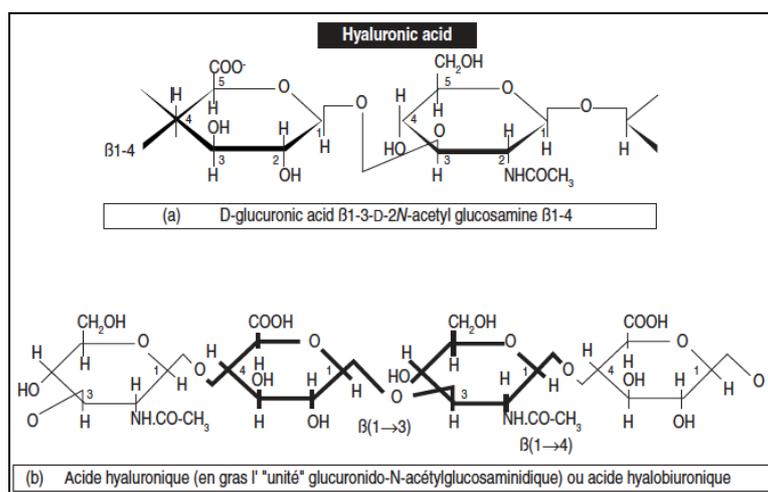


Figure 14 Structure de l'acide hyaluronique.

Il peut atteindre une très grande taille : son poids moléculaire (PM) avoisine les 8 à 10 millions de daltons pour une longueur de 2,5 à 6,5 μ m. Il existe aussi physiologiquement des fragments plus courts de 100 000 à 1 000 000 de daltons. (43)

2.1.4 Propriétés physico-chimiques

- **Propriété hygroscopique**

Sa structure, de taille considérable et sa configuration hélicoïdale, permettent de retenir une grande quantité d'eau et d'ions ; il attire et fixe jusqu'à 1000 fois son poids en eau. Le grand volume ainsi occupé lui permet de retenir en plus de l'eau, des nutriments et facteurs de croissance. Ceci permet de maintenir l'hydratation et la turgescence des tissus. (69)

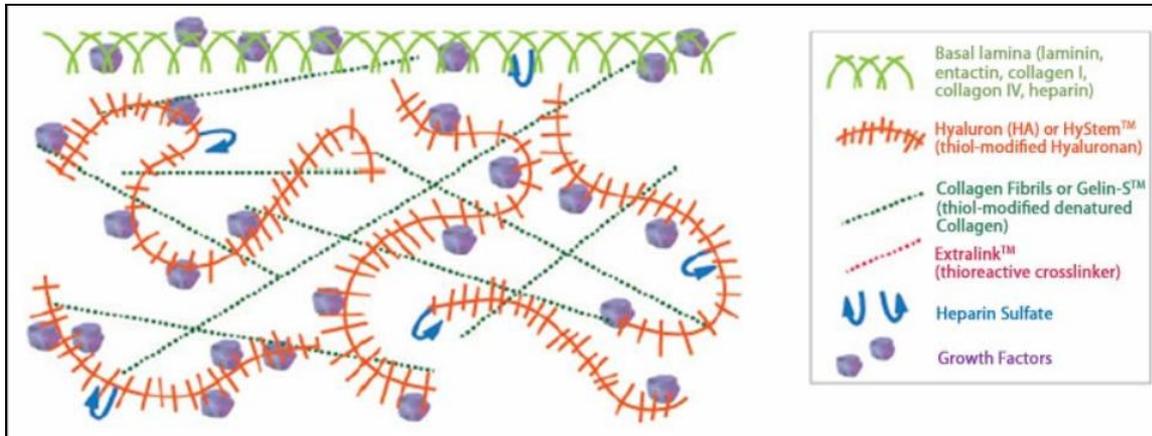


Figure 15 Environnement extra-cellulaire, L'acide hyaluronique retenant les facteurs de croissance.

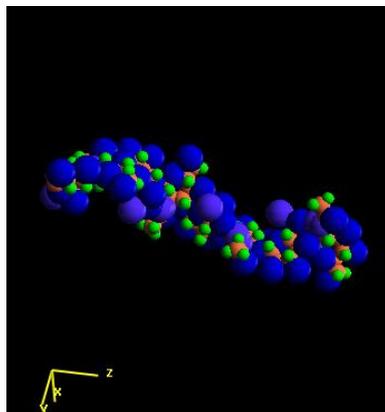


Figure 16 Conformation de l'acide hyaluronique.

- **Propriétés viscoélastiques**

En s'assemblant les molécules forment avec l'eau un gel visqueux aux propriétés viscoélastiques et rhéologiques remarquables.

Ce gel à un rôle d'amortissement et de lubrification.

Cette propriété est retrouvée à l'état physiologique dans les articulations. (43)

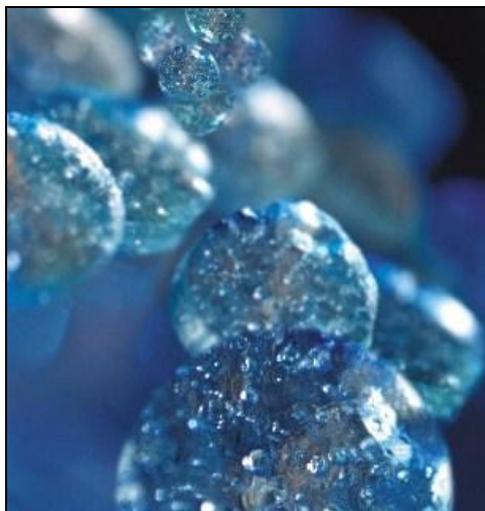


Figure 17 Copolymère d'acide hyaluronique.

- **Propriétés anti radicalaire et antioxydante**

L'acide hyaluronique, molécule très ionisée à l'état physiologique, piège les oxydants et radicaux libres. (41)

2.1.5 Métabolisme

La biosynthèse et le catabolisme sont uniques.

- **Biosynthèse**

Le mécanisme de synthèse de l'acide hyaluronique est unique, rapide et efficace. Le processus a été découvert récemment, il y a une quinzaine d'années par Weigel et coll. (111)

Contrairement aux autres glycosaminoglycanes, il est produit au niveau de la face interne de la membrane plasmique et non dans l'appareil de Golgi, et ne se lie à aucune protéine pendant sa synthèse.

Sa biosynthèse s'effectue par polymérisation grâce aux enzymes transmembranaires : les AH polymérasases ou synthétases (HAS). (69)

La synthèse commence dans le réticulum endoplasmique et se poursuit au niveau de la membrane plasmique.

Les HAS synthétisent les deux unités saccharidiques, et les additionnent alternativement à la chaîne d'acide hyaluronique à l'intérieur de la cellule.

L'acide hyaluronique est ensuite extrudé à la surface de la cellule, dans la matrice extracellulaire.

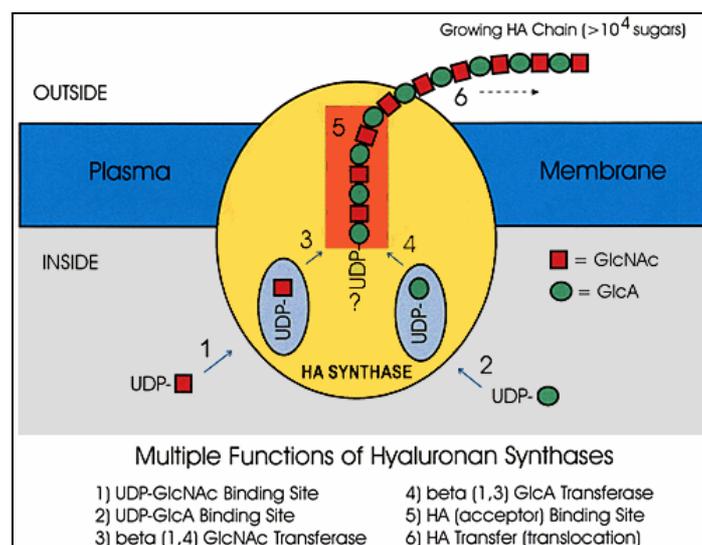


Figure 18 Synthèse de l'acide hyaluronique.

Plusieurs groupes ont réussi à cloner et caractériser chez les mammifères trois gènes distincts ayant une activité HAS.

Les trois HAS se distinguent par leur expression temporelle au cours du développement, par leur activité spécifique et par la taille des polymères d'acide hyaluronique qu'elles génèrent :

- HAS 1 : est la moins active mais elle fabrique l'AH de façon physiologique.
- HAS 2 : est la plus impliquée au cours du développement embryonnaire. Intervient en cas de stress important (hémorragie, plaie, brûlure) et au cours de la cicatrisation.

HAS 1 et 2 synthétisent l'AH à longue chaîne qui est la molécule de base de la MEC.

- HAS 3 est la plus efficace, elle produit des fragments plus courts intervenant surtout au niveau péri-cellulaire. (43, 81)

- **Catabolisme**

Le turn-over de l'acide hyaluronique est très rapide comparé à d'autres composants extracellulaires comme le collagène ou l'élastine.

Dans la plupart des tissus la demi-vie de l'acide hyaluronique varie entre 12 heures et quelques jours. (88)

Physiologiquement un tiers de la composition totale d'acide hyaluronique est renouvelé quotidiennement.

Six hyaluronidases, enzymes lysosomales intracellulaires, clivent de manière spécifique la longue chaîne d'acide hyaluronique.

Environ 85 % de l'acide hyaluronique sont dégradés dans les vaisseaux lymphatiques, les 15% restants qui atteignent la circulation sont rapidement éliminés.

Dans un premier temps, des hyaluronidases coupent la liaison β (1-4) et génèrent des oligosaccharides de taille variable. Cette première cassure endolytique est suivie par le clivage des sucres.

Par ailleurs, l'acide hyaluronique peut également être dégradé de manière non-enzymatique par les radicaux libres et constitue un piège pour ces ions réactionnels. (81)

Les produits de dégradation ont des fonctions biologiques très différentes en fonction de la longueur des chaînes d'AH.

Les fragments de poids moléculaires inférieur à 10^4 Da sont appelés o-AH (hyaluronane oligosaccharides), ils induisent des programmes d'activation génique impliqués dans la prolifération, la migration cellulaire et l'inflammation. (61)

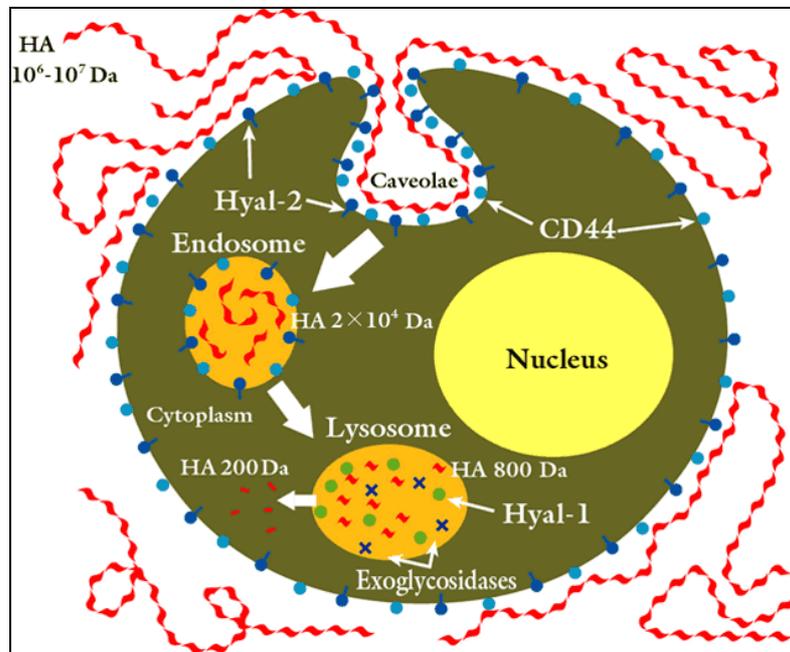


Figure 19 Catabolisme de l'acide hyaluronique.

Deux chromosomes différents, le 3 et le 7, portent les gènes codants pour les hyaluronidases. Les gènes de ces enzymes ont vraisemblablement un rôle suppresseur de tumeurs car une dérégulation de ces gènes s'observe dans de nombreux cancers. (106)

2.1.6 Rôles Physiologiques

Les activités de l'acide hyaluronique dépendent de la taille de la chaîne et de sa masse moléculaire :

- Si la chaîne est longue, avec un poids moléculaire élevé : il est impliqué dans la **structure** du micro-environnement cellulaire ; où il conditionne les propriétés mécaniques des tissus et influence indirectement le comportement des cellules.
- Si la chaîne est courte, ou qu'il se présente sous forme d'oligomère il a une **fonction métabolique**. En se liant à son récepteur CD-44, il déclenche la production d'une cascade de protéines de signal intracellulaire. Cette cascade est à l'origine de la libération de cytokines inflammatoires et de molécules d'adhésion intervenant dans la mobilité cellulaire. (61)

L'acide hyaluronique agit via différents récepteurs cellulaires transmembranaires. Le plus étudié aujourd'hui est ce récepteur CD-44.

De très nombreuses cellules expriment le CD-44, mais seuls certains types cellulaires ou états cellulaires produisent un récepteur susceptible de lier l'acide hyaluronique avec une affinité suffisante pour permettre une réponse biologique.

En effet la molécule CD44 possède une grande variabilité moléculaire grâce à l'épissage alternatif de l'ARN pré-messager et des modifications post-traductionnelles. (29)

- **Rôle Structural**

Dans l'espace extracellulaire, l'acide hyaluronique joue un rôle fondamental dans le maintien de la structure et des fonctions des tissus, grâce à ses capacités à :

- Créer un volume;
- Lubrifier les tissus;
- Affecter l'intégrité des cellules, la mobilité, et la prolifération. (94)

L'acide hyaluronique participe à l'hydratation des tissus et à la régulation de la balance osmotique, notamment au niveau cutané où il est présent dans l'épiderme et le derme.

Par ses propriétés viscoélastiques, il joue le rôle d'amortisseur au niveau des articulations et de régulateur de tension au niveau de la peau. Il protège des chocs pour réduire les dommages cellulaires.

De plus, du fait de ses nombreux sites de liaison dont il dispose et des multiples sites anioniques, l'AH de grande taille peut capturer ou libérer des cytokines et molécules de signalisation, jouant un rôle de réservoir. (43)

- **Rôle dans l'inflammation**

L'acide hyaluronique intervient dans le processus inflammatoire. Il exerce des effets opposés selon sa taille : les polymères de haut poids moléculaire sont anti-inflammatoires tandis que les oligomères de faibles poids moléculaire sont pro-inflammatoires.

L'acide hyaluronique peut se lier à d'autres récepteurs que le CD-44 : RHAMM (Receptor for Hyaluronan Mediated Motility), TLR (toll like receptors) 1 et 4, HARE, LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronic acid receptor).

Les récepteurs TLR sont surtout présents sur les cellules inflammatoires. (29)

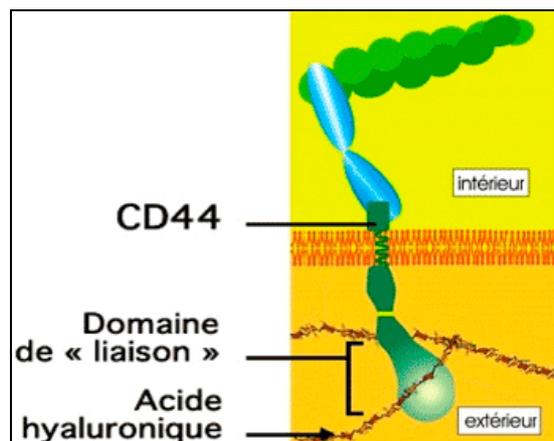


Figure 20 Récepteur transmembranaire CD 44.

- **Les oligomères de faible PM : un rôle pro-inflammatoire**

Après un traumatisme ou au cours d'un phénomène inflammatoire les hyaluronidases fragmentent l'acide hyaluronique en oligomères de faible poids moléculaire. Ces derniers ont un rôle antigénique, immunostimulant et pro-inflammatoire.

Les petits fragments d'acide hyaluronique interagissent via les Toll-Like receptors des leucocytes et cellules dendritiques. Cette interaction entraîne une activation de la fonction de certains leucocytes cytotoxiques, et des macrophages avec production de substances pro-inflammatoires.

Ils stimulent la synthèse de molécules d'adhésion et de cytokines pro-inflammatoires notamment l'IL 1- β et TNF- α .

Dans ce cas, l'acide hyaluronique se comporte comme un des médiateurs essentiels du déclenchement d'une réaction inflammatoire en cas de lésion tissulaire.

De plus, lors des premiers stades de l'inflammation, les plaquettes peuvent se lier à l'acide hyaluronique. Cette liaison entraîne la sécrétion de hyaluronidases qui va générer des fragments d'AH pro-inflammatoires.

L'acide hyaluronique intervient également très probablement dans la pérennisation du phénomène inflammatoire. Les enzymes protéolytiques produites par les cellules inflammatoires, et les fragments de petits poids moléculaires d'AH forment un cercle vicieux entraînant la poursuite de l'inflammation.

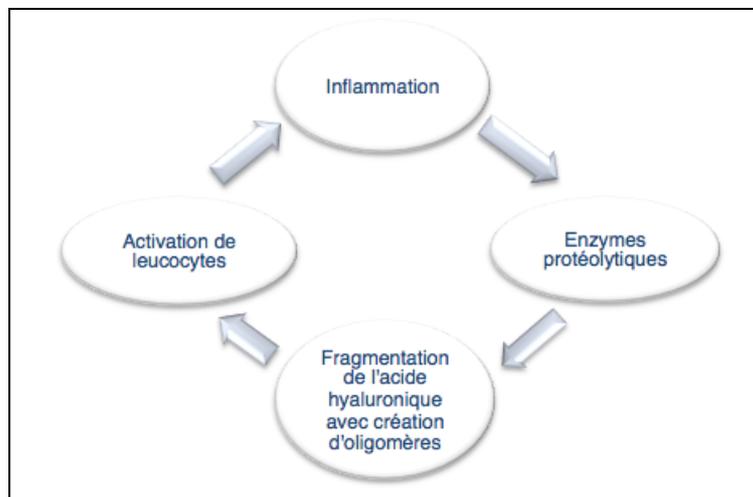


Figure 21 Cercle vicieux du phénomène inflammatoire.

Dans cette perspective, l'utilisation d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acide hyaluronique empêchant l'interaction entre l'acide hyaluronique et certaines cellules impliquées dans la réaction inflammatoire pourrait représenter une voie d'avenir intéressante dans les maladies inflammatoires chroniques. (16)

- **Les polymères de haut PM : un rôle anti-inflammatoire**

Contrairement aux oligomères de faible poids moléculaire, les macromolécules sont anti-inflammatoires et immunosuppressives.

Les longues chaînes d'AH entourent les membranes des cellules impliquées dans l'inflammation et ainsi s'opposent à leur liaison avec les ligands activateurs.

Les fragments de haut PM maintiennent les cellules impliquées dans l'inflammation dans un état quiescent.

De plus les formes plus volumineuses d'acide hyaluronique se lient directement aux lymphocytes T via le récepteur CD-44. Cette interaction inactive la voie de signalisation

dépendante des Toll-like receptors, ce qui aboutit à un arrêt de la réaction inflammatoire immunitaire adaptative.

Le signal destiné aux cellules inflammatoires et immunitaires indiquant qu'une réparation adéquate est obtenue, et que la réaction inflammatoire doit cesser est donc transmis par l'acide hyaluronique. Ce signal est transmis par la réapparition de polymères de grandes tailles, témoin de la disparition de l'activité protéolytique contemporaine des dégâts tissulaires, et du retour d'une phase de synthèse. (16, 29)

- **Rôle dans l'angiogenèse.**

L'angiogenèse joue un rôle fondamental au cours de la croissance, de la réparation et de la régénération des tissus endommagés chez l'adulte. Elle implique les cellules endothéliales locales et les progéniteurs endothéliaux (PEC) mobilisés à partir de la moelle osseuse

Comme dans le processus inflammatoire, l'acide hyaluronique a un rôle ambivalent en fonction de la taille de sa chaîne.

Les longues chaînes d'acide, en se liant au récepteur CD-44 des cellules endothéliales, bloquent la signalisation cellulaire qui conduit à la prolifération. Cette interaction met donc les cellules en quiescence. Les longues chaînes d'acide hyaluronique (N-AH) ont donc un rôle anti-angiogénique.

Les oligomères d'acide hyaluronique (o-AH) induisent au contraire la prolifération des cellules endothéliales.

La liaison entre les o-AH et le CD-44 provoque une réponse mitotique. Puis induit l'expression de molécules qui entraîne la formation de branchements vasculaires et la croissance de nouveaux capillaires. Ils ont donc des propriétés angiogéniques.

De plus, l'interaction des o-AH avec les RHAMM induits un remodelage du cytosquelette qui favorise la migration des cellules. (61)

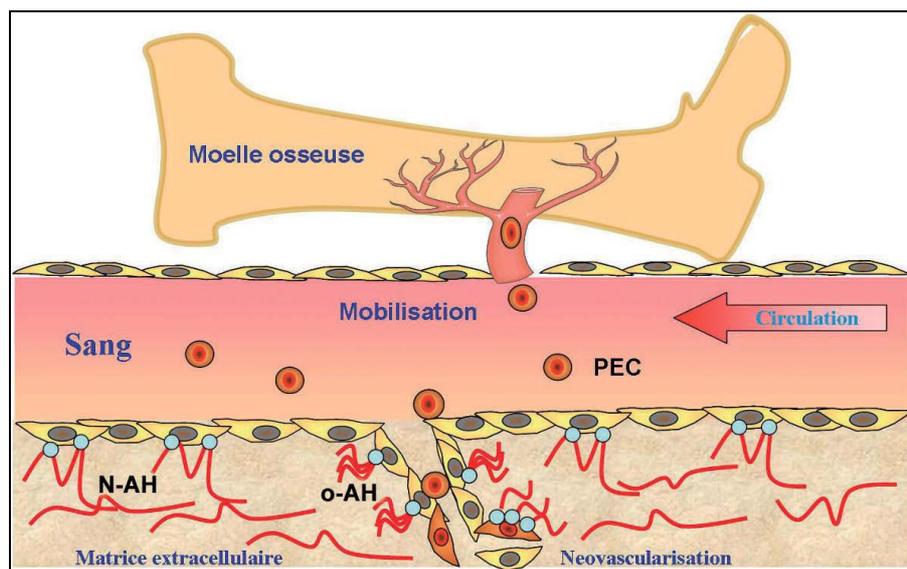


Figure 22 Rôles des acides hyaluronique dans l'angiogenèse.

- **Rôle dans la cicatrisation**

L'acide hyaluronique, structure fondamentale de la matrice extracellulaire, semble être une molécule pivot du processus de cicatrisation. Elle intervient dans les trois phases du processus de cicatrisation. (43)

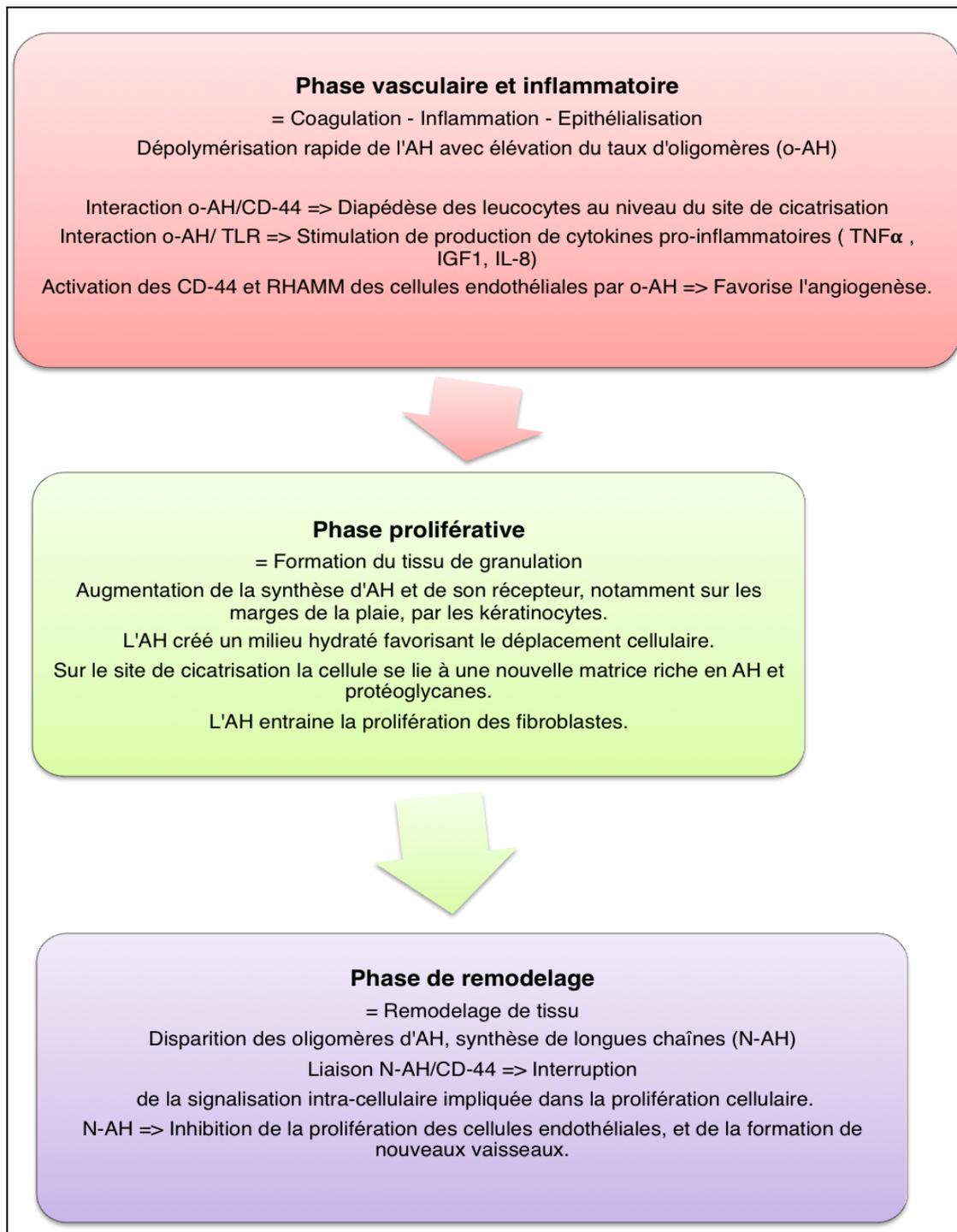


Figure 23 Rôles des différents fragments d'acide hyaluronique dans la cicatrisation.

2.2 L'acide hyaluronique de synthèse

2.2.1 Production

L'acide hyaluronique peut être obtenu par deux méthodes : soit par extraction tissulaire soit par biotechnologie.

- **Extraction Tissulaire**

L'acide hyaluronique était initialement extrait des tissus où il était présent en grande quantité comme les crêtes de coq. Cependant il comportait des impuretés du tissu originel : ce procédé a laissé place à la biotechnologie. (94)

- **Biotechnologie : la fermentation bactérienne**

Certaines bactéries, comme le *Streptococcus zooepidemicus*, produisent de grande quantité d'acide hyaluronique. Ces espèces sont cultivées dans un milieu contenant de l'eau et des substances nutritives. Les molécules d'AH sont excrétées dans le support pour faciliter leur manipulation et purification. Il est ensuite soumis à une modification chimique (stabilisation ou réticulation) qui permet d'augmenter sa longévité dans l'organisme. (88)

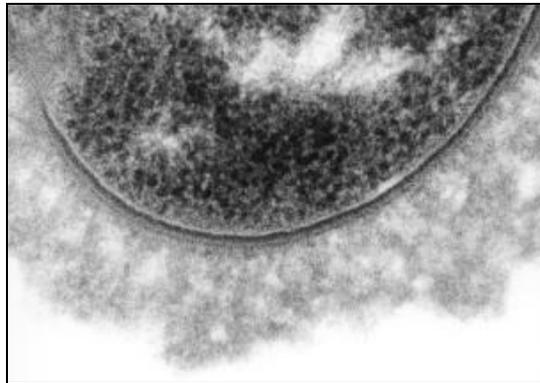


Figure 24 *Streptococcus zooepidemicus* entouré d'une capsule d'acide hyaluronique.

Les fragments de hauts poids moléculaires ayant les effets anti-inflammatoires, l'acide hyaluronique à usage médical est produit à un poids moléculaire standard de $1,2 \times 10^6$ daltons. Ce poids moléculaire n'est pas retrouvé à l'état naturel. (42)

2.2.2 Pharmacocinétique

L'acide hyaluronique appliqué sur une plaie reste concentré sur celle-ci, sa dégradation se fait en 5 à 6 heures. Les concentrations plasmatiques sont faibles après application locale. L'acide hyaluronique est labile dans l'organisme.

Afin de limiter sa résorption, les molécules d'acide hyaluronique peuvent être liées entre elles grâce à un réactif chimique : ceci correspond au phénomène de réticulation. Plus l'acide hyaluronique est réticulé plus il devient visqueux passant de l'état liquide à celui de gel. (96)

2.2.3 Applications de l'acide hyaluronique dans le domaine médical

Cette molécule a d'abord été utilisée en ophtalmologie pour la production de larmes artificielles et pour la chirurgie de corps vitrée, de cornée...(7)

Puis la rhumatologie a mis au point des injections à base d'acide hyaluronique pour traiter l'arthrose du genou. Progressivement son utilisation s'est étendue à d'autres localisations d'arthrose comme la hanche. (28)

En chirurgie otologique, il est utilisé après perforation de la membrane tympanique pour ses propriétés régénératrices. (103)

En dermatologie, il apporte une aide dans le traitement des ulcères liés au diabète. (42)
Depuis quelques années, il est utilisé en dermatologie comme produit de comblement de rides.

2.2.4 Les différentes formes galéniques

L'acide hyaluronique se présente sous trois formes : bain de bouche, gel gingival ou spray buccal. Le Hyalugel[®] est un dispositif médical de classe II a contenant de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire. (37)

L'acide hyaluronique à 0,8 % est réservé à l'utilisation professionnelle, des seringues sont disponibles (gamme Gengipro[®]). (34)

Les seringues d'acide hyaluronique utilisées pour les comblements des rides sont des dispositifs médicaux de classe II b. (1)

Toutefois l'acide hyaluronique utilisé comme viscosupplément dans l'arthrose fait partie de la classe des médicaments, et est donc soumis à une AMM (autorisation de mise sur le marché).



Figure 25 Gamme de produits Hyalugel[®]

3 Intérêts de l'acide hyaluronique en odontologie

3.1 Méthodologie de recherche bibliographique

Une recherche bibliographique électronique a été effectuée sur les bases de données Pubmed et Cochrane.

Cette recherche s'est limitée aux dix dernières années, car peu d'articles traitent de l'application d'acide hyaluronique en odontostomatologie avant cette date, et dans le but d'étudier les données actuelles.

Les mots clefs utilisés sont « periodontitis », « periodontal », « periodontics », « oral wound healing », « oral bone healing », « aphthous », « mucositis or radiotherapy », « oral lichen », « salivary » et « TMJ disease ».

La lecture des titres et résumés a permis d'identifier différents types d'articles :

- Méta-analyse
- Revue de la littérature
- Études cliniques humaines
- Études cliniques animales
- Études *in vitro*

A l'issue de cette recherche nous avons sélectionné:

- 19 études correspondantes à l'application de l'acide hyaluronique en parodontologie. Parmi ces 19 articles nous avons pu identifier :

- 4 Séries de cas,
- 1 Étude comparative,
- 2 Études clinique contrôlées,
- 11 Études cliniques randomisées et contrôlées (dont 5 par un placebo, et une en double-aveugle),
- 1 Revue de la littérature.

- 9 études en rapport avec l'utilisation de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation muqueuse, osseuse. Parmi ces 9 études nous avons identifié :

- 6 Études cliniques animales,
- 1 Étude clinique contrôlée,
- 1 Étude clinique randomisée et contrôlée par un placebo,
- 1 Revue de la littérature.

- 6 études en rapport avec l'application de l'acide hyaluronique sur diverses pathologies : les aphtes, le lichen oral, la xérostomie. Parmi ces 6 études nous avons identifié :

- 2 études *in vitro*,
- 1 Étude comparative,
- 2 Études randomisées contrôlées par un placebo en double aveugle,
- 1 Méta-analyse.

- 7 études correspondantes à l'application de l'acide hyaluronique dans le traitement et la prévention des effets secondaires du traitement des cancers. Parmi ces 7 études nous avons identifié :

- 2 Études cliniques contrôlées (dont 1 randomisée),
- 1 Étude clinique randomisée contrôlée par un placebo en double aveugle,
- 1 Revue de la littérature,
- 1 Méta-analyse.

- 21 articles correspondants aux mots clefs "hyaluronic acid" OR "hyaluronan" and "TMJ disease" indexés entre 2001 et 2012. Parmi ces 19 articles nous avons identifié :

- 1 Série de cas,
- 1 Étude clinique animale,
- 9 Études cliniques humaines (dont 4 randomisées et contrôlées et une randomisée contrôlée en double aveugle par un placebo datant de 1997),
- 5 Études comparatives (dont 4 randomisée, et 2 randomisée et contrôlée),
- 3 Revues de la littérature,
- 2 Méta-analyses.

À partir des articles sélectionnés, une recherche manuelle ascendante a été réalisée.

Tableau 1 Tableau récapitulatif de la méthodologie de recherche bibliographique.

Mots clefs	Limites Ajoutées						
	Aucune	Date de publication entre 2001 et 2012	Langue Anglais et français	Types d'articles série de cas, <i>In vitro</i> , Etude comparative Etude clinique, RCT, Review, méta-analyse	Articles sélectionnés après lecture des titres et résumés	Recherche manuelle ascendante	Total d'articles pour la rubrique
Hyaluronan OR Hyaluronic acid AND Periodontal OR Periodontitis OR Periodontics	122	64	60	60	19	1	19
Hyaluronan OR Hyaluronic acid AND Periodontal healing OR oral wound healing OR bone oral healing	60	43	42	40	5	4	9
Hyaluronan OR Hyaluronic acid AND Oral aphthous	4	3	3	3	1	1	2
Hyaluronan OR Hyaluronic acid AND Mucositis OR radiotherapy	97	80	72	70	6	1	7
Hyaluronan OR Hyaluronic acid AND Oral lichen	2	2	2	2	1	1	2
Hyaluronan OR Hyaluronic acid AND Salivary	57	17	17	17	1	1	2
Hyaluronan OR Hyaluronic acid AND TMJ disease	83	58	52	51	19	2	21

Au total nous avons sélectionné 62 articles. La parodontologie et les pathologies de l'ATM sont les domaines dans lesquels les articles sont les plus nombreux.

3.2 En chirurgie buccale

3.2.1 Action de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation muqueuse

De nombreuses études ont démontré les bénéfices de l'application d'acide hyaluronique sur la cicatrisation de plaies cutanées : brûlures, plaies chirurgicales, ulcères liés au diabète, ulcères veineux...

Dans une méta-analyse huit études sur les dix sélectionnées, montrent une amélioration significative de la vitesse de cicatrisation grâce à l'acide hyaluronique. (108)

Ces résultats encourageants ont conduit certains auteurs à évaluer l'effet de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation au niveau de la muqueuse buccale.

En effet de nombreuses études ont été menées dans le but de trouver un agent topique qui favoriserait la cicatrisation orale et diminuerait les complications post-opératoires.

Maintenir un bon contrôle de plaque après une chirurgie semble un des facteurs déterminants du succès de la cicatrisation. Ceci est d'autant plus important lorsqu'il s'agit d'une cicatrisation de seconde intention. Ce phénomène se produit notamment au niveau du site donneur palatin lors d'une greffe épithélio-conjonctive.

Grâce à ses propriétés anti-microbiennes, la chlorhexidine est d'abord apparue comme le gold standard des agents topiques utilisés après une chirurgie.

Puis l'utilisation de molécules, comme l'acide hyaluronique a été introduite comme alternative à la chlorhexidine.

En 2011, Hammad et coll. (52) mènent une étude dont le but est d'évaluer et comparer l'influence de trois agents topiques (la chlorhexidine, l'acide hyaluronique et l'allantoïne) sur la cicatrisation orale.

L'étude est réalisée sur 125 rats, une incision circulaire de trois millimètres est effectuée au niveau de la muqueuse palatine mettant l'os à nu.

Cinq animaux ont été sacrifiés immédiatement afin de constituer le groupe contrôle de base.

Les cent vingt autres ont été divisés en cinq groupes : dans 4 groupes, un agent topique est appliqué chaque jour, et dans un groupe contrôle rien n'est appliqué.

Les produits topiques utilisés sont les suivants :

- Le Gengigel[®] composé d'acide hyaluronique à 0,2 %,
- Le PerioKin[®] composé de chlorhexidine 0,2 %,
- L'allantoïne (agent auquel des propriétés cicatrisantes sont attribuées, mais insuffisamment étudié. C'est le produit final du métabolisme des acides uriques dans la plupart des organismes, y compris certaines bactéries, plantes et animaux.),
- Un gel placebo.

L'utilisation d'un antibiotique systémique dans les groupes témoins et expérimentaux est un inconvénient de cette étude. Ce point a pu réduire l'influence bactérienne sur la cicatrisation des plaies, et/ou interférer avec le processus de cicatrisation normale.

Six animaux de chaque groupe sont sacrifiés au 3^{ème}, 7^{ème}, 14^{ème} et 21^{ème} suivant l'incision. Une photographie est prise à distance constante de la lésion, puis la préparation pour observation histologique est réalisée.

Concernant l'observation clinique les résultats obtenus sont les suivants :

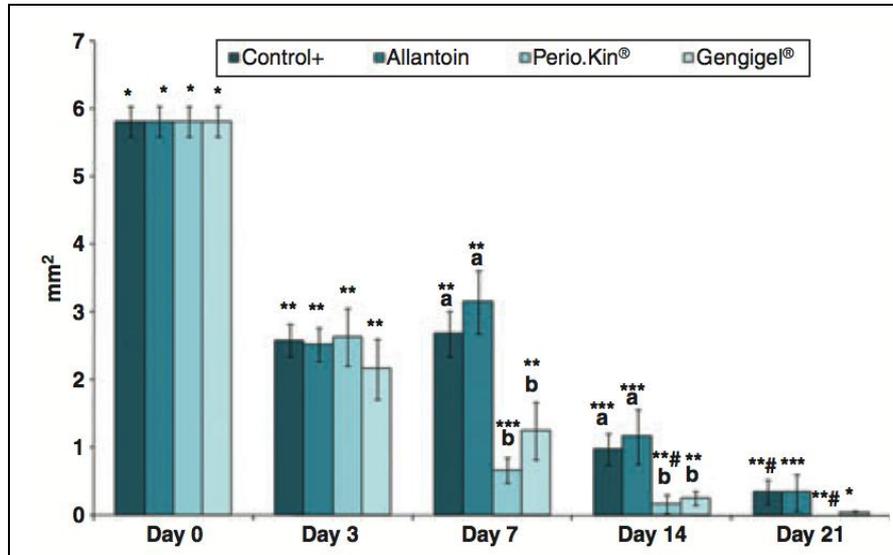


Figure 26 Moyenne de la surface de la lésion en mm² à quatre temps (J+3, J+7, J+14 et J+21), observée sur les photographies. (52)

À J+3 : Tous les groupes ont une diminution significative de la taille de la lésion, cependant il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

À J+7 : La réduction de la taille de la lésion de J3 à J7 est uniquement significative pour le groupe PerioKin®. De plus, la taille de la lésion est significativement plus petite dans les groupes PerioKin® et Gengigel® par rapport aux groupes contrôle et allantoïne.

À J+14 : La taille de la lésion continue à diminuer dans les différents groupes. Cependant la taille de la lésion est toujours significativement plus petite pour les groupes PerioKin® et Gengigel® par rapport aux deux autres groupes.

À J+21 : La taille de la lésion devient très faible dans les deux groupes PerioKin® et Gengigel®.

Ces résultats ne permettent pas de mettre en évidence de différence clinique entre le Gengigel® (acide hyaluronique) et le PerioKin® (Chlorhexidine).

Concernant l'étude Histologique :

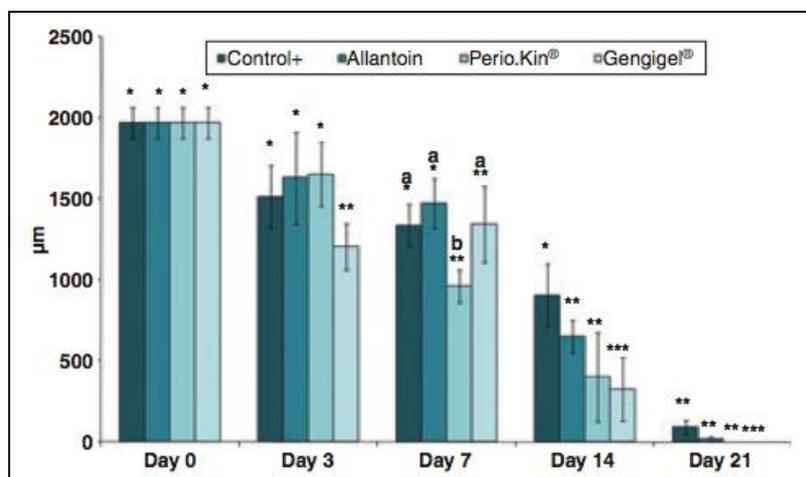


Figure 27 Résultats de l'observation histomorphométrique : Largeur moyenne de la lésion en micromètres évaluée à quatre temps différents (J+3, J+7, J+14 et J+21). Les plaies sont observées en microscopie optique grâce à un grossissement x40. La distance entre les deux berges épithéliales bordant la plaie mesurée à l'aide d'un micromètre oculaire. (52)

Au 3ème jour, un tissu nécrotique apparaît ainsi qu'un tissu de granulation inflammatoire et un épithélium se reforme aux bords de la lésion. Avec le temps, il y a prolifération progressive vers le centre de l'épithélium afin de refermer le défaut. Une guérison complète est observée dans certains cas, à l'examen du 21ème jour, tandis que dans d'autres, des petits défauts étaient encore observés.

La largeur de la lésion diminue significativement avec le temps dans chaque groupe.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes, excepté à J+7 où la largeur de la lésion est significativement plus petite pour le groupe PerioKin® par rapport aux autres groupes.

Au 3ème jour, le groupe Gengigel® est le seul groupe à avoir une diminution significative de la largeur de la lésion par rapport à J0. Et au 7ème jour, la réduction de la largeur de la plaie par rapport au 3ème jour est significative uniquement pour le groupe PerioKin®.

La plaie palatine, chez le rat dans cette étude, représente une blessure reproductible qui peut être suivie cliniquement et histologiquement. Les résultats de cette étude confirment l'effet positif de la chlorhexidine. Le gel PerioKin® a entraîné une amélioration significative des résultats cliniques et histologiques par rapport aux groupes contrôle et allantoïne.

Dans cette étude, l'acide hyaluronique (Gengigel®) a nettement amélioré la cicatrisation des plaies au niveau clinique par rapport aux groupes contrôle et allantoïne. Ce résultat était attendu compte tenu des multiples fonctions attribuées à cette molécule lors de la cicatrisation. Cependant au niveau histologique, les résultats sont plus mitigés. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'évaluation clinique prend en compte deux dimensions, contrairement à l'évaluation histomorphométrique qui ne prend en compte qu'une dimension.

L'allantoïne n'a pas eu ici d'effet sur la cicatrisation des plaies.

Il semble que PerioKin® (la chlorhexidine) ait eu légèrement une meilleure action que Gengigel® (l'acide hyaluronique), ce qui peut être attribué à l'effet rémanent de la

chlorhexidine. Avec une seule application quotidienne de chaque agent, il est raisonnable de voir un meilleur effet du PerioKin[®], tandis que plusieurs applications quotidiennes de Gengigel[®] (l'AH) peuvent augmenter son effet. Par conséquent, d'autres études dans ce domaine sont recommandées.

Une étude menée par Galli et coll. en 2008 (44), a pour but de comparer l'efficacité d'une application d'acide hyaluronique et d'une application de placebo sur la cicatrisation d'incisions chirurgicales au niveau de la cavité buccale. Les différentes chirurgies prises en compte dans l'étude sont les suivantes : extraction dentaire, chirurgie parodontale, mise en place de membrane résorbable, mise en place d'implant et comblement de sinus.

En tout 72 patients participent à l'étude, 36 patients sont inclus dans le groupe placebo, et 36 dans le groupe test. L'application du gel (placebo ou 0,2 ml d'acide hyaluronique à 0,8 %) est réalisée à l'aide d'une seringue, puis le praticien masse la zone au niveau des sutures durant deux minutes.

Après dix jours de cicatrisation, aucune différence significative n'est mise en évidence, et aucun effet indésirable n'est survenu.

L'absence de résultat peut s'expliquer par le fait que l'observation de la cicatrisation ait été réalisée à un seul temps de la cicatrisation (J +10) et trop tard pour observer l'effet de l'acide hyaluronique. De plus aucun critère de douleur, de gonflement n'a été relevé. Le système d'évaluation trop subjectif, l'application unique du gel, l'absence d'analyse histologique peuvent aussi expliquer ce résultat.

En 2008 Favia et coll. (38), étudient les effets d'un gel à base d'acide hyaluronique combiné à 4 acides aminés (AMINOGAM[®]) sur la cicatrisation des tissus mous oraux. 120 patients sont intégrés à l'étude.

Les patients sont divisés en 3 sous-groupes suivant leur chirurgie (chaque sous-groupe est à nouveau réparti en 2 groupes : un groupe contrôle et un groupe test appliquant le gel 3 fois par jour jusqu'à cicatrisation complète) :

- Le sous-groupe A : les patients subissent l'extraction d'une molaire de chaque côté de la mâchoire,
- Le sous-groupe B: chaque patient reçoit une chirurgie implantaire avec élévation d'un lambeau,
- Le sous-groupe C : les patients subissent un traitement par laser pour l'ablation d'une tumeur bénigne de la muqueuse buccale, aucune suture n'est réalisée. (les tissus mous sont exposés sur un diamètre d'environ 20 mm).

La cicatrisation est significativement plus rapide dans chaque groupe test par rapport au contrôle.

- Pour le sous-groupe A, les auteurs observent une kératinisation plus précoce. Aucune complication n'est recensée dans le groupe test, tandis que des alvéolites, complications infectieuses sont constatées dans le groupe contrôle. Une biopsie a été réalisée, celle-ci montre une augmentation significativement supérieure de la densité microvasculaire pour le groupe test.

- Pour le sous-groupe B, des résultats similaires sont remarqués : l'ablation des sutures a été réalisée significativement plus tôt dans les groupes tests, et la cicatrisation gingivale y a été significativement plus rapide. Aucune complication n'a été observée ni dans le groupe expérimental, ni dans le groupe contrôle.

- Pour le sous-groupe C : aucune complication n'a été détectée dans le groupe test, contrairement au groupe contrôle dans lequel des infections fongiques ont été décelées.

Les auteurs concluent que l'AMINOGAM® réduit le délai de cicatrisation, et limite les complications post-chirurgicales. Ce gel permet de plus, d'apporter une protection mécanique. Cependant dans cette étude, l'acide hyaluronique est combiné à 4 acides aminés. Il est difficile de conclure sur le réel effet de l'acide hyaluronique seul.

L'acide hyaluronique, associé à ces acides aminés, semble améliorer le processus de cicatrisation. Les auteurs suggèrent que ce gel, pourrait être utilisé dans le traitement de nombreuses pathologies orales, et permettrait d'accélérer la cicatrisation orale post-opératoire.

Au niveau cutané, la place de l'acide hyaluronique pour améliorer la guérison des plaies paraît incontestable. Au niveau de la muqueuse buccale l'acide hyaluronique semble aussi améliorer la cicatrisation de seconde intention. Concernant la cicatrisation de première intention d'autres études doivent être menées.

3.2.2 Action de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation osseuse

- **Action de l'acide hyaluronique sur l'os**

Actuellement, des efforts considérables sont faits non seulement pour maintenir le niveau osseux et prévenir la perte osseuse, mais aussi pour augmenter et régénérer l'os autour des dents et des implants.

Ces moyens sont mis en oeuvre dans le traitement des maladies parodontales, la cicatrisation des alvéoles après extraction, et la mise en place des implants.

Les greffes osseuses autogènes sont utilisées dans les chirurgies parodontales et implantaires et restent la référence pour la reconstruction de défauts osseux. Cependant ces greffes présentent quelques inconvénients comme la nécessité d'un second site donneur.

Ainsi d'autres méthodes doivent être trouvées pour fournir de bons taux de guérison osseuse et éviter les complications liées au second site chirurgical. (23)

L'acide hyaluronique ayant des effets bénéfiques sur la cicatrisation cutanée et muqueuse, a ainsi été testé pour évaluer son effet sur la cicatrisation osseuse.

La cicatrisation osseuse comprend physiologiquement quatre phases :

- Inflammation post-opératoire
- Prolifération et la migration de cellules ostéogéniques
- Production d'une matrice osseuse
- Remodelage osseux.

Dès 1995, Sasaki et coll. (97), montrent que l'acide hyaluronique est capable d'accélérer la formation d'os nouveau lors de la cicatrisation osseuse. Cette étude est menée sur des rats, dont le fémur a été perforé et les cavités creusées ont été remplies d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire. Ils observent dès le 4^{ème} jour, grâce à la microscopie électronique, des ostéoblastes synthétisant une nouvelle matrice osseuse au niveau de la surface de l'os cortical existant des sites tests. Cet épisode n'est constaté qu'à partir du 6^{ème} jour au niveau des sites contrôles.

L'acide hyaluronique de haut poids moléculaire semble capable d'accélérer la formation d'os nouveau lors de la cicatrisation osseuse en stimulant la différenciation des cellules

ostéogéniques. L'acide hyaluronique ne modifie pas la séquence de cicatrisation décrite ci-dessus.

Une étude dont le but est d'évaluer l'impact d'implant d'acide hyaluronique au niveau des cavités naso-sinusiennes a été effectuée sur des souris par Jacob et coll. en 2002 (55).

Les cavités expérimentales traitées avec de l'acide hyaluronique estérifié présentent une augmentation de la surface osseuse significativement supérieure par rapport aux cavités de contrôles. Ce potentiel ostéogénique doit être confirmé par d'autres études au niveau de sinus humain. En effet si cette propriété se confirme, l'acide hyaluronique pourrait être utilisé lors des comblements de sinus.

Huang et coll. en 2003 (54), étudient l'effet de l'application d'acide hyaluronique de différents poids moléculaires sur les ostéoblastes ainsi que sur la prolifération et différenciation de cellules issues de la calvaria de rats.

Les récepteurs CD-44 connus de l'acide hyaluronique, sont présents à la surface des ostéoblastes. Ainsi ils émettent l'hypothèse que l'acide hyaluronique seul, à un certain poids moléculaire et une concentration optimale pourrait induire la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse.

Dans cette étude l'acide hyaluronique a augmenté la prolifération et la différenciation des précurseurs ostéogéniques en ostéoblastes. Ces effets sont dose et concentration dépendantes.

L'acide hyaluronique de haut poids moléculaire améliore significativement tous les paramètres observés : la prolifération cellulaire, l'activité de la phosphatase alcaline intracellulaire (marqueur de la différenciation des cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes), l'expression de l'ostéocalcine (marqueur de la formation osseuse), et la minéralisation de la matrice. Cependant l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire n'a pas d'influence sur l'ostéocalcine et la minéralisation.

Les auteurs concluent que l'acide hyaluronique exerce in vitro des effets variables sur les ostéoblastes, en fonction de la concentration et du poids moléculaire utilisés.

Différents auteurs ont associé l'acide hyaluronique à une autre substance afin d'améliorer les résultats de la cicatrisation osseuse.

Aslan et coll. en 2006 (5), mènent une étude expérimentale sur des lapins. Deux cavités de 3mm sont créées dans chaque tibia, une des cavité est remplie d'acide hyaluronique associé à de l'os, l'autre cavité servant de contrôle remplie uniquement avec la greffe osseuse. Au 30ème et 40ème jour suivants la chirurgie, les cavités tests sont remplies d'os, tandis que les cavités contrôles sont comblées par du fibrocartilage et un tissu fibreux. Les auteurs ont montré que l'association greffons osseux/HA améliore le taux de formation osseuse au 30ème et 40ème jours d'évaluation. L'acide hyaluronique semble présenter des caractéristiques d'induction osseuse. (5)

L'association greffe osseuse et acide hyaluronique peut être recommandée : la quantité d'os autologue moins importante diminuerait la morbidité associée à ce type de greffe, et le gel d'AH améliorerait la cicatrisation osseuse.

Une autre étude de Brito Bezerra et coll. en 2012 (23), utilise l'acide hyaluronique associé à une éponge de collagène pour évaluer la cicatrisation osseuse. Le but de l'étude est d'estimer l'effet de l'acide hyaluronique à 1%, associé ou non à un support sur la cicatrisation d'un défaut osseux.

Contrairement aux études de Sasaki et coll. (97), Jacob et coll. (55) et Huang et coll. (54), l'acide hyaluronique seul ne montre pas d'effet statistiquement significatif sur la cicatrisation par rapport aux groupes contrôles. Les mêmes résultats ont été obtenus par Brazao et coll. en 2010 (22) dans une évaluation radiographique, où les mêmes traitements ont été évalués.

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les défauts créés sont de taille plus importante que dans les autres études. En effet les cavités créées dans les études de Brito Bezerra et coll. (23) et Brazao et coll. (22) sont des défauts osseux de taille critique (5 mm chez le rat). Cependant l'acide hyaluronique associé à l'éponge de collagène présente une quantité d'os formé significativement supérieure au groupe contrôle et au groupe traité avec l'éponge de collagène seule.

L'AH semble avoir besoin d'un échafaudage ostéoconducteur pour être efficace. (23)

Idéalement, une greffe osseuse doit fournir trois éléments :

- Un facteur ostéoconducteur, qui est un échafaudage propice à la colonisation osseuse.
- Des facteurs ostéoinducteurs, qui sont des agents chimiques qui induisent les différentes étapes de la régénération osseuse et de réparation.
- Des cellules ostéogéniques, qui ont la capacité de se différencier et de faciliter les différentes étapes de la régénération osseuse et de l'intégrité structurelle. (5)

L'acide hyaluronique semble posséder des caractéristiques ostéoinductrices (5), pour améliorer son effet il peut être associé à une matrice telle qu'une éponge de collagène qui sert d'échafaudage. Cependant ces données sont à confirmer grâce à des études effectuées sur l'Homme.

- **Action de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation post-extractionnelle**

Ces propriétés de l'acide hyaluronique, ont amené certains auteurs à évaluer l'effet de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation après une extraction.

En 2004, Baysse et coll. (12) mènent une étude dont le but est de comparer la cicatrisation osseuse post-extractionnelle en fonction du traitement ou non des alvéoles par un gel d'acide hyaluronique à 0,8%.

L'étude est réalisée sur 15 lapins, dont la première molaire mandibulaire est extraite de chaque côté. Une alvéole, servant de contrôle, est simplement suturée, et l'autre alvéole est comblée d'acide hyaluronique à l'aide d'une seringue, puis suturée.

Les techniques histologiques ont permis d'analyser le déroulement de la cicatrisation alvéolaire à 3, 7, 13, 20 et 30 jours.

L'hémolyse du caillot et son remplacement par le tissu de granulation ont été observés plus précocement au niveau des sites traités.

La comparaison des moyennes générales de comblement alvéolaires, par de l'os, entre les sites témoins et les sites expérimentaux révèlent une différence significative, en faveur de l'acide hyaluronique.

De plus le comblement par l'os néoformé pourrait débuter très tôt dès le 7ème jour et augmenter plus vite que dans les sites témoins.

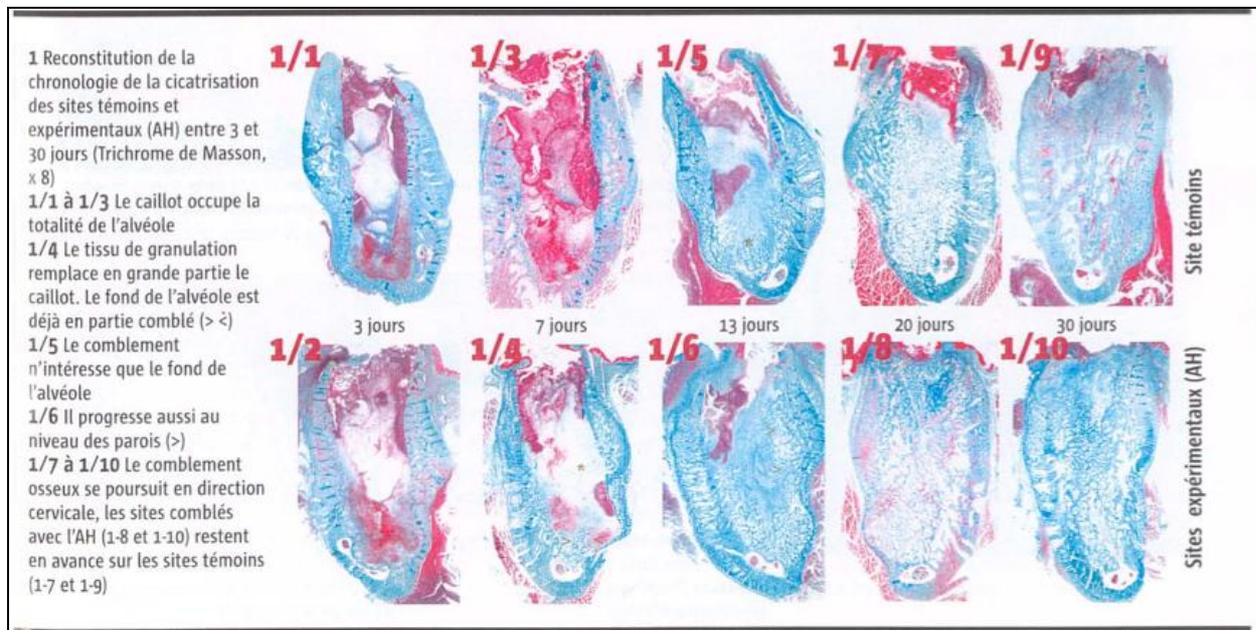


Figure 28 Chronologie de la cicatrisation de l'ensemble des sites entre 3 et 30 jours. Observation histologique technique Trichrome de Masson X 8. (11)

Une autre étude menée sur des rats en 2008 par Mendes et coll. (71) confirment ces résultats. Immédiatement après l'extraction des premières molaires maxillaires, une alvéole est laissée vide servant de contrôle, l'autre alvéole est traitée avec 0,1 mL d'acide hyaluronique à 1% de haut poids moléculaire. Un groupe témoin est de plus ajouté pour évaluer l'effet mécanique de l'application d'un gel.

Au 7^{ème} jour suivant l'extraction la quantité de trabécules osseuses est significativement supérieure dans le groupe traité avec l'acide hyaluronique, dans le tiers apical et median de l'alvéole, et au 21^{ème} jour cette différence significative s'observe dans le tiers apical et median. Après 21 jours, il n'y a plus de changement significatif observé. Le groupe placebo, n'a pas induit de changement significatif.

Les auteurs concluent que l'acide hyaluronique accélère le processus de cicatrisation osseuse après extraction.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ceci :

Ils observent un plus grand nombre de vaisseaux dans les alvéoles traitées par rapport aux alvéoles contrôles, qui pourrait être due à la capacité de la molécule de stimuler la migration et la prolifération des cellules endothéliales, ce qui accélère la néoformation de vaisseaux sanguins.

Les propriétés biologiques de l'acide hyaluronique qui lui confèrent un rôle régulateur sur la migration et la prolifération cellulaire. L'acide hyaluronique d'après l'étude de Huang et coll. (54), serait capable de faciliter en culture, la différenciation des cellules ostéoprogénitrices et la formation de tissus osseux.

De plus, l'analyse immunohistochimique montre que les taux des deux protéines BMP2 et ostéopontine sont augmentés dans les alvéoles expérimentales. Ces deux protéines sont impliquées dans la cicatrisation osseuse. L'acide hyaluronique pourrait stimuler leur expression. (71)

Cependant aucune étude ne s'attache à évaluer la qualité de l'os formé. De plus après un certains temps l'écart de comblement des alvéoles témoins et expérimentales se réduit. Dans les deux cas le niveau osseux de tous les sites présente un léger déficit osseux par rapport au niveau initial.

Les mécanismes d'action de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation osseuse restent encore flous, mais il semble malgré tout favoriser la cicatrisation osseuse post-extractionnelle. Ce qui permettrait de réduire le délai nécessaire à la mise en place d'implants sur des sites extractionnels.

3.2.3 Application en implantologie.

La phase de maintenance joue un rôle aussi important que la phase chirurgicale, et influence le succès implantaire, et ceci est encore plus vrai pour les mises en fonction immédiates des implants.

En 2007 de Araujo et coll. (30), réalisent une étude pilote dont le but est de comparer les effets d'un gel à base d'Acide hyaluronique et un gel à base de Chlorhexidine au cours de la période de cicatrisation implantaire. Trente patients édentés complets, avec quatre implants immédiats mandibulaires, ont été divisés en deux groupes. Un groupe appliquant une fois par jour un gel à base de chlorhexidine (à 0,2%), tandis que l'autre groupe applique un gel à base d'acide hyaluronique (à 0,2%). Les deux groupes sont suivis sur 6 mois. Durant cette période quatre rendez-vous (au 10^{ème} jour, 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} mois) permettent de relever les indices cliniques suivants : indice de plaque, indice de saignement, profondeur de sondage, suppuration et mobilité implantaire. Au 2^{ème} mois, une différence significative de l'indice de saignement en faveur de l'acide hyaluronique a été observée. Les auteurs ont évalué la corrélation entre l'indice de plaque et l'indice de saignement, et observent une tendance à l'association entre les deux indices. Ce coefficient révèle un meilleur résultat pour la chlorhexidine au 6^{ème} mois. Cette étude montre que ces deux molécules peuvent être bénéfiques dans la phase de maintenance implantaire. Les auteurs suggèrent qu'il peut être avantageux d'utiliser l'acide hyaluronique dans les deux premiers mois dans la période de cicatrisation, puis la chlorhexidine entre le 2^{ème} et 6^{ème} mois véritable période de maintenance.

3.3 Diverses utilisations quotidiennes.

3.3.1 Aphtes

L'aphte est une ulcération de la muqueuse buccale évoluant spontanément vers la guérison sans séquelles cicatricielles en 7 à 10 jours.

Ce sont des lésions localisées, rondes à ovales, douloureuses, peu profondes, recouvertes d'un enduit fibro-membraneux, entourées d'un halo érythémateux, situées sur la muqueuse buccale et/ou labiale.

L'acide hyaluronique semble améliorer la cicatrisation de la muqueuse buccale.

Ainsi des études ont été menées pour évaluer son effet sur la cicatrisation de lésion de la muqueuse buccale notamment sur les aphtes.

Lorsque les aphtes reviennent périodiquement, ils sont appelés aphtes récidivants ou stomatite aphteuse récidivante.

Une étude en 2006 réalisée par Nolan et coll. (80) a pour but d'évaluer l'efficacité de l'acide hyaluronique à 0,2% sur la prise en charge des aphtes récidivants.

But de l'étude	Type d'étude	Nombre de patients	Protocole	Résultats			
				Effet de l'AH par rapport au placebo			
Evaluer l'efficacité de l'application topique d'AH sur les aphtes récurrents.	Étude randomisée contrôlée par un placebo en double-aveugle	116 60 AH 56 placebo	Première application par le praticien, (instructions d'application du gel) Application du gel (AH 0,2% ou placebo) 2 à 3 fois par jour pendant 7 jours.	Douleur E.V.A	Nombre d'aphte	Incidence de survenue de nouvel ulcère	Évaluation du traitement par le patient.
				= Diminution identique de la douleur dans les 2 groupes	À J + 5 : ↘	À J + 4 : ↘	= Pas de différence significative entre les 2 traitements

Tableau 2 Résultats de l'étude de Nolan et coll : The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent ulceration 2006. (80)

Légende : = : pas de différence statistiquement significative entre le groupe test et placebo ↘ : diminution significative du groupe test par rapport au groupe placebo. J = jour

Ils observent une réduction immédiate et durable des scores de la douleur, identique dans les deux groupes après l'application du gel. Dans les deux préparations, seule diffère la présence ou non d'acide hyaluronique. Ceci suggère que l'effet antalgique est lié à la fonction de protection ou de barrière du gel et non à la molécule d'acide hyaluronique en elle-même. Les effets semblent durer trente minutes sans différence entre les deux groupes. Cette fonction de barrière encourage l'utilisation des médicaments topiques dans le traitement des stomatites aphteuses récidivantes.

Au 5ème jour, le nombre d'aphte a significativement diminué dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Grâce à ses nombreuses propriétés biologiques (angiogenèse, action sur la migration et la prolifération cellulaire), l'acide hyaluronique semble contribuer à la guérison des aphtes. De plus l'incidence est significativement diminuée au 4ème jour.

D'autres agents topiques sont utilisés dans le traitement de la stomatite aphteuse récurrente comme la chlorhexidine, des corticostéroïdes ou l'amlexanox.

L'amlexanox (5%), est un agent qui combine des propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques. Il semble accélérer la guérison des aphtes en diminuant leur durée d'environ 2 jours, et améliorer les scores de douleur. De plus, appliqué au stade des prodromes il semble éviter leur développement.

L'effet de la chlorhexidine semble ne pas modifier l'incidence des aphtes, mais réduirait la sévérité grâce à ses propriétés antimicrobiennes qui diminueraient l'infection secondaire. Cependant cet agent n'a pas d'action significative sur le soulagement immédiat de la douleur. (90)

L'application topique de corticostéroïdes semble diminuer la douleur, mais ne modifie pas la fréquence d'apparition des aphtes.

Ainsi il semblerait :

- Que la chlorhexidine réduise la sévérité de l'aphte, mais ne soulage pas la douleur, et entraîne quelques effets secondaires.
- Que les stéroïdes diminuent la douleur mais n'aient pas d'influence sur l'incidence des aphtes et leur cicatrisation. De plus ils sont contre-indiqués chez certains patients comme les enfants, femmes enceintes...
- Que l'amlexanox réduise le délai de cicatrisation, et la douleur.
- Que l'acide hyaluronique à 0,2%, réduise dès son application la douleur grâce à l'effet barrière de sa formulation en gel, et accélère la cicatrisation de l'ulcère. Il peut être utilisé chez tous les patients, aucun effet secondaire n'a été observé dans cette étude.

Cependant, un groupe contrôle sans placebo aurait été utile dans cette étude pour comparer avec la cicatrisation physiologique.

En 2008, Lee et coll. (63) comparent les effets d'un gel d'acide hyaluronique entre les patients atteints d'aphtes récurrents et les patients atteints de la maladie de Behçet. La maladie de Behçet est une vascularite systémique, chronique et récidivante, dont une des manifestations principales est une aphtose buccale récidivante. Les aphtes semblent identiques aux aphtes récurrents en apparence, mais ils ont tendance à être plus fréquents.

But de l'étude	Type d'étude	Nombre de patients	Protocole	Résultats Effets de l'application du gel					
				Résultats Subjectifs			Résultats Objectifs		
					Nombre	Durée de cicatrisation	EVA	Nombre et aire	Signes inflammatoires
Comparaison des effets de l'acide hyaluronique entre les patients atteints d'aphtes récurrents et les patients atteints de la	Étude prospective	17 patients atteints de la maladie de Behçet (groupe BD)	Application par le patient, du gel d'AH à 0,2% 2 fois par jour pendant 2 semaines.						
		16 patients ayant des		B D	=	↘	↘	Aire ↘ Nbre □	=

maladie de Behçet.		aphtes récurrents (groupe RAU)		RAU	↘	↘	↘	↘	↘
--------------------	--	--------------------------------	--	-----	---	---	---	---	---

Tableau 3 Résultats de l'étude de Lee et coll. (63) 2008 : The efficacy of topical 0,2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcer : comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease.

Légende : = : pas de différence statistiquement significative du groupe test par rapport à J0. ↘: diminution significative du groupe test par rapport à J0, groupe **BD** : maladie de behçet, groupe **RAU** : aphtose buccale récidivante

Cette étude confirme les résultats précédents, concernant le traitement des aphtes récidivants : l'acide hyaluronique permet une diminution de la douleur, de l'inflammation locale une réduction de leur apparition et favorise la cicatrisation.

Cependant son application sur les aphtes liés à la maladie de Behçet semble moins efficace. Certes la douleur et la durée de cicatrisation sont réduites de manière significative, mais le nombre d'aphtes et les signes inflammatoires ne sont pas diminués.

Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que le nombre d'aphtes soit associé à l'activité de la maladie. Ainsi un agent topique ne peut pas prévenir leur développement.

Même si cette étude confirme les résultats de l'étude de Nolan et coll. (80), elle aurait eu plus d'intérêt avec un groupe placebo, et un groupe témoin sans placebo. Une étude devrait être réalisée à l'aveugle avec les différents produits topiques utilisés dans le traitement des ulcères buccaux dans la maladie de Behçet.

L'acide hyaluronique peut être utilisé dans le traitement symptomatique des aphtes récidivants : il réduit l'inflammation, son effet barrière diminue la douleur, et accélère la cicatrisation. Cependant il ne semble pas adapté dans le traitement de la maladie de Behçet.

3.3.2 Lichen oral

Le lichen plan oral est une maladie chronique auto-immune de la muqueuse buccale. Il est douloureux et sa guérison est incomplète.

Sa prise en charge est complexe car il existe un risque de dégénérescence maline.

Des immunosuppresseurs peuvent être prescrits, mais ils semblent impliqués dans des transformations malines. Il est donc nécessaire de trouver des alternatives thérapeutiques.

En 2009, Nolan et coll. (79) étudient l'effet de l'application d'un gel d'acide hyaluronique, contre un placebo sur le lichen. L'étude et ses résultats sont présentés dans le tableau 4.

But de l'étude	Type d'étude	Nombre de patients	Protocole	Résultats		
				Effets de l'AH par rapport à J0		
Évaluer l'efficacité de l'application topique d'acide hyaluronique dans la gestion du lichen plan.	Étude randomisée contrôlée par un placebo en double-aveugle	113 patients	Première application par le praticien, (instructions d'applications) Application du gel (AH 0,2% ou placebo) 4 à 5 fois par jour pendant 28	Douleur E.V.A	Taille de la lésion	Score de la fonction orale
				↘ P□□□□□□ □ h□□□□s.	↘	=
				□□□□□s□□□'AH par rapport au placebo		

			jours.	=	=	=
--	--	--	--------	---	---	---

Tableau 4 Résultats de l'étude de Nolan et coll 2009 : The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. (79)

Légende : = : pas de différence statistiquement significative entre le groupe test et placebo

↘ : diminution significative du groupe test par rapport au groupe placebo.

Une diminution significative de la douleur est observée dans le groupe test pendant 4 heures, par rapport à la douleur avant application. Le soulagement de la douleur est immédiat mais ne dure pas dans le temps.

Dans le groupe placebo une diminution est aussi observée mais elle n'est pas significative. Pendant les 28 jours suivants, aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes.

Les auteurs estiment que cet effet antalgique est du à l'effet barrière du gel, de la même manière que dans le traitement des aphtes.

Une diminution significative de la taille de l'ulcère a été constatée chez les patients du groupe test au 29^{ème} jour par rapport au début de l'étude. Le placebo a aussi entraîné une diminution de la taille mais non significative. Aucune différence significative n'est observée avec le groupe placebo.

Le placebo et l'acide hyaluronique n'ont pas eu d'effet sur l'étendue du lichen.

Aucune amélioration significative des scores de la fonction orale (difficulté pour manger, pour boire...) n'est remarquée dans les deux groupes.

De nombreux médicaments topiques sont utilisés dans la gestion du lichen, notamment les stéroïdes et inhibiteurs de la calcineurine. Il existe actuellement peu de preuve d'efficacité de ces traitements. De plus un phénomène de tachyphylaxie a été observé suite à une utilisation chronique des stéroïdes, et il existe des contre-indications à la prescription de ces agents.

Dans cette étude, l'action de l'acide hyaluronique a été évaluée, comme alternative thérapeutique de ces agents topiques.

Mais ses effets sont décevants, l'action antalgique est brève et liée à un effet barrière du gel ; et n'entraîne pas d'amélioration de la fonction orale. La taille de la lésion semble diminuer, mais pas de façon significative par rapport au placebo. Ceci peut s'expliquer par la nature diffuse du lichen au niveau de la muqueuse buccale.

En effet les patients ont appliqué le gel uniquement sur la lésion visible, un bain de bouche à base d'acide hyaluronique à 0,2% aurait peut être été plus efficace. Il est regrettable que dans la majorité des études, les auteurs ne prennent en compte que la formule galénique de gel.

Des études comparant les agents topiques utilisés dans la gestion du lichen sont nécessaires. Si l'acide hyaluronique semble avoir une action limitée, sa facilité d'utilisation, son absence de contre-indication, et d'effet secondaire en font une molécule intéressante. Il peut être prescrit en parallèle avec les agents topiques classiques.

Une méta-analyse réalisée en 2011 par Thongprasom et coll. (104), incluant 28 essais randomisés et contrôlés, a comparé différents agents topiques dans la gestion du lichen. Elle inclut l'étude de Nolan et coll. (79) et différentes études sur les stéroïdes, inhibiteurs de la calcitonine et divers agents topiques.

Cette étude montre qu'il n'existe pas de preuve véritable de l'efficacité des stéroïdes, car aucune étude ne compare l'action des stéroïdes à un placebo. Les inhibiteurs de la calcineurine sont à éviter : ils entraîneraient un risque de cancer (lymphome, et carcinome spino-cellulaire). Les auteurs concluent qu'il n'existe actuellement pas de preuve suffisante pour prouver qu'un traitement est supérieur.

3.3.3 Substitut salivaire (Xérostomie)

La xérostomie est un état de sécheresse buccale, due à une sécrétion salivaire insuffisante (hyposialie) ou nulle (asialie).

Une xérostomie prolongée peut être liée à une maladie auto-immune (par exemple le syndrome de Gougerot-Sjögren), à la prise de certains médicaments ou à une radiothérapie cervico-faciale...

Cette xérostomie est un problème fréquent qui entrave la qualité de vie des patients, elle engendre des difficultés à mastiquer, à avaler, des problèmes de rétention des prothèses dentaires, une irritation des tissus mous et une prédisposition aux infections.

Lorsque le traitement de la cause n'est pas possible, des médicaments sialogogues et/ou des substituts salivaires sont prescrits.

L'acide hyaluronique contenu physiologiquement dans la salive semble contribuer à ses propriétés lubrifiantes, protectrices et cicatrisantes.

Grâce à ses propriétés l'acide hyaluronique semble être un bon candidat dans les substituts salivaires.

Un bon substitut salivaire doit présenter les mêmes propriétés biochimiques et rhéologiques que la salive humaine.

Park et coll. en 2010 (83), mènent une étude afin d'évaluer les propriétés physiques et biologiques de l'acide hyaluronique dans le but de l'utiliser comme substitut salivaire. Les auteurs obtiennent avec l'acide hyaluronique une viscosité et une mouillabilité identiques à celle de la salive physiologique.

De plus, l'acide hyaluronique ne semble pas modifier l'activité de la peroxydase et du lysozyme de la salive.

Cependant, Sakai et coll. en 2007 (95), avaient attribué à l'acide hyaluronique un effet fongistatique sur *C. Albicans*. Mais dans cette étude, même à concentration élevée, l'acide hyaluronique ne montre pas d'effet anti-candida.

Grâce à ses propriétés lubrifiantes et cicatrisantes l'acide hyaluronique semble être un bon candidat dans la composition de substituts salivaires.

Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour élucider ses éventuelles propriétés antimicrobiennes, et sa stabilité au sein de la cavité buccale. (83)

3.3.4 Prévention et/ou traitement des effets secondaires des traitements des cancers.

- **La radiodermite**

La radiothérapie est une approche essentielle à la prise en charge de nombreux cancers de la tête et du cou. Cependant, elle s'accompagne trop souvent d'effets secondaires gênants

pour les patients. La toxicité cutanée et muqueuse des rayons est un des problèmes majeurs chez les patients irradiés pour la tête et le cou.

L'apparition de la radiodermite aiguë peut être observée dans la phase initiale du traitement et en plus d'être un obstacle à la qualité de vie des patients, ceci peut réduire considérablement l'observance du patient au traitement, ce qui réduit son efficacité.

Dès 1997, Liguori et coll. (64) mènent une étude dont le but est d'évaluer l'efficacité de l'acide hyaluronique dans la prévention, le traitement des radiodermites.

But de l'étude	Type d'étude	Nombre de patients	Protocole	Résultats		
				Effets de l'AH par rapport au placebo		
				Réactions cutanées	Efficacité globale	Période de cicatrisation
<p>Analyse de l'utilisation prophylactique d'AH pour réduire les signes de radiodermite ou retarder son apparition.</p> <p>Évaluer l'efficacité de l'AH pour accélérer la cicatrisation en cas d'ulcère.</p>	Étude randomisée contrôlée par un placebo en double-aveugle	<p>134 patients</p> <p>70 AH</p> <p>64 Placebo</p>	<p>Application 2 fois/jour sur 6 semaines après la fin de la radiothérapie d'une crème à 0,2% d'AH.</p> <p>(lalugen®)</p>	↘	↗	↘

Tableau 5 Résultats de l'étude de Liguori et coll. (64). Double blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy

Légende : ↘ : diminution significative du groupe test par rapport au groupe placebo.
 ↗ : amélioration significative du groupe test par rapport au groupe placebo.

Dès la première semaine, des lésions cutanées sont apparues dans le groupe placebo, tandis qu'il faut attendre la 3^{ème} semaine pour en voir dans le groupe test.

L'analyse statistique des scores de réactions cutanées montre une différence significative en faveur du groupe traité par l'acide hyaluronique entre la 3^{ème} et la 9^{ème} semaine.

L'évaluation de l'efficacité du traitement par le patient et les praticiens est significativement supérieure dans le groupe lalugen®.

Au-delà du fait que l'utilisation prophylactique d'une crème d'acide hyaluronique semble légèrement retarder l'apparition de réactions cutanées graves, elle diminue considérablement leur intensité, à la fois pendant et après radiothérapie.

De plus, l'acide hyaluronique accélère la cicatrisation des tissus irradiés. La période de cicatrisation du groupe test est d'une semaine, et une seule réaction cutanée sévère a été observée. Au contraire la durée de cicatrisation moyenne du groupe placebo est de 2,25 semaines.

Les résultats de cette étude suggèrent un rôle intéressant de la crème d'acide hyaluronique comme traitement d'appoint pour améliorer l'observance aux séances de radiothérapie et la qualité de vie des patients.

Récemment, une méta-analyse (60) a de nouveau conclu l'efficacité de produits topiques, tels que des crèmes aqueuses, pour réduire la sévérité des effets secondaires cutanés liés à la radiothérapie.

- **Les mucites**

La mucite buccale est également un effet secondaire courant des traitements anti-cancéreux. Lors de la chimiothérapie ou radiothérapie cervico-faciale, la muqueuse de la cavité buccale cesse de se régénérer normalement, et des ulcérations très douloureuses peuvent apparaître. (84)

Quelques études ont suggéré qu'un gel à base d'acide hyaluronique (le Gelclair®) réduisait la douleur, et améliorait la capacité à s'alimenter des patients atteints de mucite après chimiothérapie ou radiothérapie.

Barber et coll. en 2006 (10), comparent l'effet du Gelclair® avec des topiques utilisés habituellement (le sucralfate et la mucaïne®). Les auteurs ne constatent pas de différence significative entre les traitements. Il semble que le gel testé soulage légèrement et ponctuellement, cependant il ne diminue pas la douleur liée à la mastication, ou lors de la parole.

En 2011, Vokurka et coll. (109) mènent une étude dans le même but. Leurs résultats sont similaires, ils ne montrent pas de différence significative entre le groupe traité par le gel et le groupe contrôle traité par les techniques standards (bain de bouche à base de Chlorhexidine, et un anti-inflammatoire topique).

Le gel testé, à base de polyvinylpyrrolidone et d'acide hyaluronique ne semble pas plus efficace que les autres produits topiques utilisés.

Des études cliniques de plus haut niveau de preuve, doivent être effectuées pour évaluer sa réelle efficacité. Des recherches sont nécessaires pour apprécier la place de l'acide hyaluronique dans ce domaine : son pouvoir cicatrisant et sa capacité à former un film protecteur pourraient améliorer la qualité de vie des patients atteints de mucite. (25)

3.4 Traitement des maladies parodontales

3.4.1 Les gingivites

La gingivite est une maladie inflammatoire localisée, ou généralisée à l'ensemble de la gencive.

Cliniquement une gencive saine se caractérise par un équilibre dynamique entre la plaque dentaire et la réponse immuno-inflammatoire

Selon Armitage en 1999 (4), on retrouve deux grands groupes de maladies gingivales : les maladies gingivales liées à la plaque et les lésions gingivales non induites par la plaque.

Les gingivites peuvent être considérées comme des facteurs de risque pour l'apparition et la progression des maladies parodontales.

De plus la prévalence élevée des gingivites dans les pays industrialisés impose une action préventive.

Les propriétés anti-inflammatoire, anti-oedémateuse, et pro-régénérative de l'acide hyaluronique pourraient être utilisées dans le traitement des gingivites.

Plusieurs études ont pour but d'évaluer l'efficacité de l'application topique d'acide hyaluronique dans le traitement de la gingivite.

Les premiers essais cliniques utilisant l'acide hyaluronique dans ce but ont été réalisés par Pagnacco et coll. en 1997 (107). Les résultats sont encourageants.

Jentsch et coll. en 2003 (56) réalisent une étude randomisée en double aveugle. Son intérêt est de vérifier l'effet anti-inflammatoire d'un gel à base d'acide hyaluronique dans la thérapie de la gingivite induite par la plaque.

Cinquante hommes volontaires présentant des signes de gingivite sont divisés en deux groupes de taille égale: l'un applique un gel placebo et l'autre un gel d'acide hyaluronique à 0,2 % deux fois par jour. Aucun traitement parodontal n'est réalisé pendant l'étude. I

Ils prélèvent sur chaque site étudié un échantillon de fluide gingival, afin d'étudier le taux d'activité des enzymes lysozyme et peroxydases.

Les indices cliniques utilisés sont les suivants : l'indice de plaque de Turesky, l'indice de plaque de Silness et Løe et l'indice de saignement de Mühlemann (PBI).

En ce qui concerne les variables cliniques, les deux indices de plaque ont été améliorés dans les deux groupes à partir du quatrième jour. Cependant, les meilleurs résultats sont obtenus dans le groupe appliquant l'acide hyaluronique.

La diminution de l'indice de saignement est significativement plus marquée dans le groupe acide hyaluronique.

Le taux d'enzymes peroxydase et lysozyme a aussi diminué significativement dans le groupe test.

Cette étude suggère donc un effet bénéfique de l'application d'un gel d'acide hyaluronique pour la thérapie d'une gingivite induite par la plaque.

Pistorius et coll. en 2005 (87), conduisent une étude randomisée et contrôlée sur 60 patients atteints de gingivite. Les praticiens ont demandé aux patients de ne pas modifier leurs habitudes de contrôle de plaque.

Ils montrent aussi une réduction importante et significative des indices de saignement et du flux gingival sulculaire pour les patients ayant appliqué un spray d'acide hyaluronique.

Cependant ils ne mettent pas en évidence d'amélioration concernant l'indice de plaque.

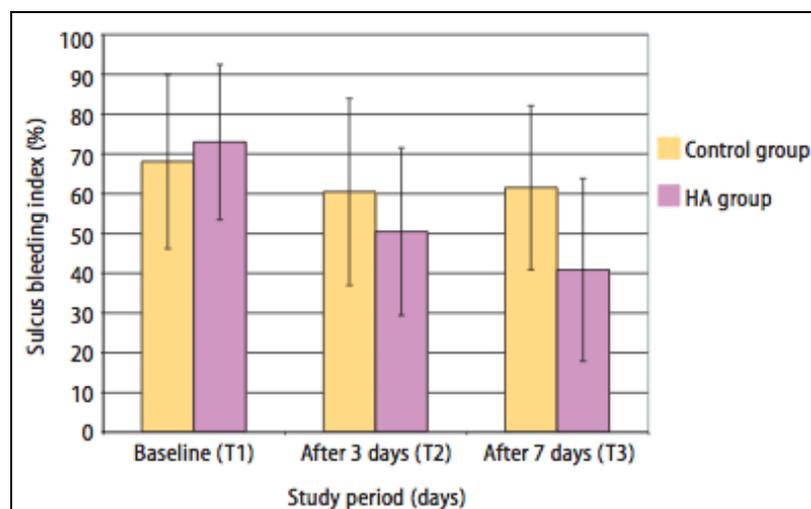


Figure 29 Valeurs de l'indice de saignement (Sulcus bleeding index) pour les groupes test (AH) et contrôle dans l'étude de Pistorius et coll. (87)

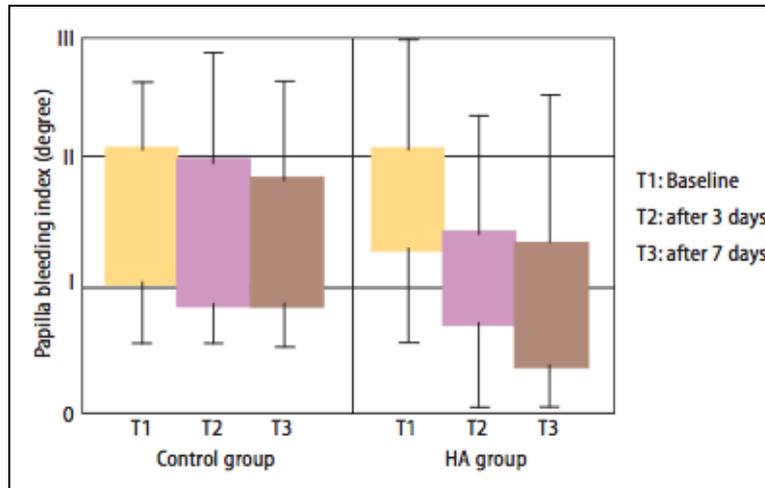


Figure 30 Valeurs de l'indice de saignement (Papilla bleeding index) pour les groupes test (AH) et contrôle de l'étude de Pistorius et coll. (87)

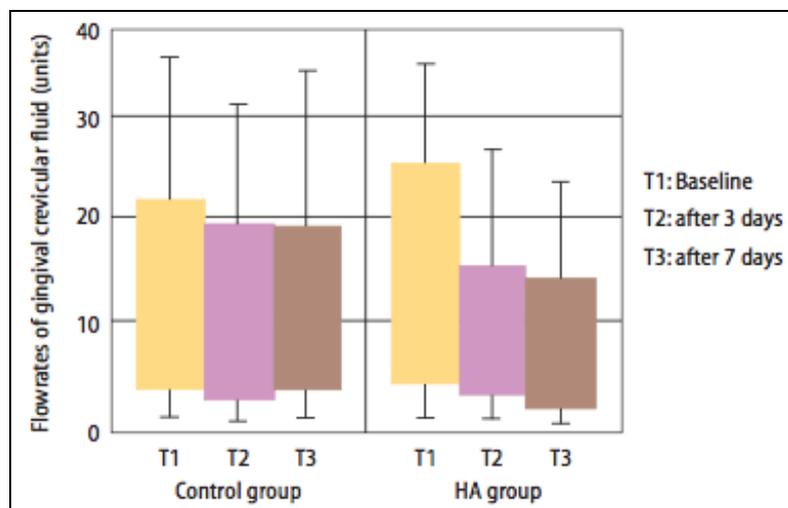


Figure 31 Valeurs des débits du fluide gingival des groupes tests et contrôle de l'étude de Pistorius et coll. (87)

Étude	Type d'étude	Nombre de patients	PBI	Indice de plaque de Silness et Løe	Indice de plaque de Tureski	Fluide gingival
Treatment of gingivitis with hyaluronan <i>Jentsch et coll. 2003 (56)</i>	Étude randomisée contrôlée par un placebo en double-aveugle	50	↘	↘	↘	↘ (lysozyme) ↘ (peroxydase)
The clinical applications of hyaluronic acid in gingivitis therapy	Etude clinique randomisée et contrôlée	60	↘	=	Non étudié	↘ modifications importantes

Pistorius et coll. 2005 (87)						
------------------------------	--	--	--	--	--	--

Tableau 6 Résumant les résultats des effets de l'acide hyaluronique sur la gingivite, obtenus dans les études de Jentsch et coll. (56) et Pistoriorius coll. (87)

Légende : ▼ : diminution significative du groupe test par rapport au groupe contrôle ou placebo, = pas de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle ou placebo. **PBI** : indice de saignement de Mühlemann

La différence de résultat obtenue concernant l'indice de plaque, peut s'expliquer par la différence galénique de l'acide hyaluronique entre les 2 études.

En effet Jentsch et coll. (56) demande au patient de masser leur gencive avec le gel et observe une diminution de l'indice de plaque. En revanche, dans l'étude de Pistorius et coll. (87) ils appliquent un spray et l'indice de plaque du groupe test n'est pas significativement différent de celui de groupe contrôle.

En 2010, Rodrigues et coll. (93) réalisent un essai contrôlé, randomisé. Son but est d'évaluer l'efficacité sur l'indice de plaque, d'un bain de bouche à base d'acide hyaluronique (à 0,025%) comparé à un bain de bouche à base de chlorhexidine (à 0,2%) et un placebo. 45 volontaires sains ont réalisé matin et soir pendant 4 jours, un bain de bouche d'une durée d'1 minute. L'indice de plaque a été relevé, avant et après les 4 jours de traitement. Les résultats montrent un indice de plaque significativement plus bas pour les groupes chlorhexidine et acide hyaluronique comparé au placebo. Dans cette étude les effets du bain de bouche à base d'acide hyaluronique sont comparables à ceux de la chlorhexidine, par rapport à son action anti-plaque, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Néanmoins aucune différence significative n'a été relevée concernant l'indice de saignement.

La durée d'étude trop courte pour percevoir l'effet anti-inflammatoire de l'AH ou des patients présentant des gencives cliniquement saines, peuvent expliquer cette différence de résultat avec les deux précédentes études.

Parmi tous les agents contre la gingivite et anti-plaque disponibles, la chlorhexidine reste la référence. Cependant, son usage peut entraîner des effets secondaires. Par conséquent, son utilisation à long terme n'est pas recommandée. L'acide hyaluronique semble être une alternative, et son utilisation au long cours est possible.

L'application d'acide hyaluronique paraît être un adjuvant efficace dans le traitement de la gingivite induite par la plaque.

Des études supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer l'effet de l'acide hyaluronique au long terme, et dans les autres formes de gingivites.

3.4.2 Les parodontites

L'acide hyaluronique ayant montré des effets bénéfiques dans le traitement des gingivites, des recherches ont été menées pour évaluer son effet potentiel dans le traitement des parodontites.

Une parodontite est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse entraînant une atteinte des tissus de soutien de la dent, une perte d'attache et une alvéolyse.

Un des facteurs étiologiques de la parodontite est le biofilm bactérien, mais les mécanismes de réponse de l'hôte jouent un rôle important dans son développement et sa progression.(34)

En 2002, Mesa et coll. (72) mènent une étude dont le but est de déterminer les effets de l'application d'un gel d'acide hyaluronique sur la prolifération cellulaire, l'inflammation et les différents paramètres de lésion parodontale.

Dans cet essai clinique réalisé en double-aveugle, 21 patients atteints de parodontite chronique appliquent un gel placebo sur un quadrant et un gel à base d'acide hyaluronique sur le quadrant contro-latéral. L'application est réalisée deux fois par jour après le brossage pendant un mois.

Puis une biopsie gingivale est effectuée, afin de réaliser :

- Une étude histologique pour évaluer l'infiltrat inflammatoire
- Une étude immunohistochimique pour évaluer la prolifération cellulaire (en relevant l'expression de l'antigène Ki-67).

Les résultats montrent une diminution de l'infiltrat inflammatoire, une diminution de l'indice de saignement et une stabilisation de la profondeur des poches dans les sites tests.

Concernant l'étude immunohistochimique, la prolifération cellulaire a significativement été réduite au niveau épithélial, cependant la diminution de la prolifération des cellules de la lamina propria est présente, mais statistiquement non significative.

Les mécanismes à la base de ces résultats peuvent être les suivants :

- L'effet barrière/ antibactérien de l'acide hyaluronique de haut PM.
- La liaisons AH / Treponema Denticola.
- L'inhibition de la signalisation transmembranaire via la liaison AH/CD-44
- Et la réduction de l'expression de l'antigène Ki-67 dans les cellules inflammatoires et de la lamina propria.

Dans cette étude, les auteurs concluent que l'acide hyaluronique entraîne une stabilisation, voire une amélioration de l'état parodontal, sans autre traitement. (72)

Toutefois le traitement des parodontites commence le plus souvent par une thérapeutique non chirurgicale. Le praticien enseigne à son patient les techniques d'hygiène adaptées. Ensuite, le clinicien réalise un débridement des surfaces radiculaires afin de les rendre biologiquement compatibles.

De nombreux traitements adjuvants ont été testés afin d'améliorer les effets du débridement radiculaire. Par exemple, une "pastille" relargant de la chlorhexidine ou l'application de microsphères de minocycline, auraient améliorés les résultats. (57)

Ainsi plusieurs études ont pour but d'évaluer l'effet de l'application d'un gel à base d'acide hyaluronique lors du surfaçage radiculaire.

- **Action d'un gel à base d'acide hyaluronique en traitement adjuvant du surfaçage radiculaire d'une parodontite chronique.**

Les résultats des différentes études sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Tableau présentant les différentes études qui évaluent les effets de l'acide hyaluronique après surfaçage.

Études	Type d'étude	Nombre de patients	Type de parodontite	Protocole	Résultats Cliniques						Microbiologiques ou Histologiques	
					BOP	PI	GI	PD	CAL	SFFR		
Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to SRP. Xu, 2004 (112)	Étude clinique contrôlée Split-mouth	20	Parodontite chronique PD > 5 mm	SRP manuel à J0, et à la 2 ^{ème} , 4 et 6 ^{ème} semaine. Administration d'1 ml d'AH à 0,2% sur 7 semaines en sous-gingival par le praticien	=	n.d.	n.d.	=	=	=	diminution plus rapide dans le gpe AH	Pas de différence significative microbiologique. Réduction de Pg, Tf et Td dans les 2 groupes (120 échantillons)
A comparison in post-op healing of sites receiving non-surgical debridement augmented with and without a single application of hyaluronan. Koshal 2007 (59)	Étude clinique randomisée et contrôlée par un placebo	52	Parodontite chronique PD > 4mm	1 SRP US + manuel 2 quadrants par séance par patient (1 contrôle, et 1 soit placebo soit AH). Application du gel d'AH à 0,8% en sous-gingival avec une seringue par le praticien.	↗	n.d.	n.d.	↗	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Local delivery of hyaluronan as an adjunct to SRP in the treatment of chronic periodontitis. Johannsen A. 2009 (57)	Étude clinique contrôlée Split mouth.	12	Parodontite chronique PD > 5 mm	1 SRP à J0 manuel Application de 0,2 mL d'AH à 0,8% en sous-gingival à J0 et une semaine après SRP, par le praticien	↗	=	n.d.	↗	=	n.d.	n.d.	n.d.

Légende : SRP : scaling and root planing ; surfaçage, BOP : bleeding on probing, PI : indice de plaque, GI : indice gingival degré d'inflammation visible), CAL : niveau d'attache clinique
SFFR : sulcus fluoride flow rate, P.D : profondeur de poche, U.S : ultrasons, = : pas de différence statistiquement significative entre le groupe test et contrôle ou baseline
↗ : diminution significative du groupe test par rapport au groupe controle/placebo n.d non déterminé

Études	Type d'étude	Nombre de patients	Type de parodontite	Protocole	Résultats						Microbiologiques et/ou histologiques
					BOP	PI	GI	PD	CAL	SFFR	
Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A R-C clinical pilot study. <i>Pilloni 2011 (85)</i>	Étude randomisée clinique contrôlée Split-mouth	19	Parodontite chronique légère PD < 4 mm	1 séance SRP Application par le patient du gel d'AH avec 1 brosse souple 2 à 3 min/ jour après brossage sur 3 semaines	↗	=	↗	↗	=	n.d.	n.d.
Effect of hyaluronan on periodontitis a clinical and histological study. <i>Gontiya 2012 (45)</i>	Étude clinique randomisée et contrôlée	26 60 sites tests 60 sites control	Parodontite chronique PD > 5 mm	SRP Full mouth US+Manuel 1 mL sous-gingival de gel d'AH à 0,2 % avec 1 seringue 1 fois /semaine pendant 1 mois par le praticien	↗ observé à la 6 ^{ème} et 12 ^{ème} semaine	n.d.	↗ observé à la 6 ^{ème} et 12 ^{ème} semaine	=	=	n.d.	Examen histo : infiltrat inflammatoire. Pas d'association significative entre le grade histologique et les sites traités par AH.
Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing a prospective randomized clinical trial. <i>Eick 2012 (34)</i>	Étude clinique randomisée et contrôlée	34 17 groupe AH 17 groupe contrôle	Parodontite chronique sévère PD > 5mm	SRP Full mouth Application par le praticien du gel à 0,8% d'AH après le SRP. Application par le patient 2 fois par jour du gel à 0,2% sur 2 semaines	=	=	n.d.	↗	=	n.d.	Les résultats ne montrent pas de différence d'activité de la neutrophile élastase. Les prévalences de A. <i>actinomycetemcomitans</i> et C. <i>rectus</i> sont significativement plus basses dans le groupe AH par rapport au groupe contrôle.
Effectiveness of (...) administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. <i>Bevilacqua 2012(18)</i>	Étude randomisée et contrôlée par un placebo. Split mouth, AH/placebo	11 patients 22 quadrants tests 22 quadrants placebo	Parodontite chronique modérée à sévère PD>5 mm	SRP Full mouth US Application par le praticien de 0,5 ml du gel d'acides aminés+AH ou du gel placebo, grâce à une seringue après le SRP.	↗	=	n.d.	↗	=	n.d.	Les résultats ne montrent pas de différence significative concernant le dosage de la calprotectine, ni de la myeloperoxydase. Aucune différence significative n'est détectée pour le volume de fluide gingival.

Tableau 7 (suite) Tableau présentant les différentes études qui évaluent les effets de l'acide hyaluronique après surfaçage.

En 2001, Engström et coll. (35) mènent une étude pour évaluer l'effet de l'acide hyaluronique associé au traitement parodontal sur les réponses immunologiques et microbiologiques. Les paramètres considérés sont le fluide gingival, l'IgG, C3 et la prostaglandine E2 (PGE2).

Aucune différence significative entre le groupe contrôle et le groupe test n'est obtenue pour ces paramètres.

Tout comme l'étude de Xu et coll. en 2004 (112), où les auteurs ne montrent pas d'amélioration clinique ou microbiologique liée à l'apport d'AH.

Dans les deux groupes test et contrôle : il y a une diminution significative de l'indice de saignement, de la profondeur de poche et d'un gain d'attache clinique. Cependant la différence entre les deux groupes n'est pas significative.

Toutefois une diminution plus rapide du SFFR (sulcus fluid flow rate) est observée dans le groupe AH.

Les auteurs estiment que l'acide hyaluronique n'a pas eu d'effet sur les paramètres cliniques et microbiologiques, même si le gel montre quelques effets positifs en diminuant l'inflammation locale.

L'expérience *in vitro*, menée par Pirnazar et coll. en 1999 (86), a montré des effets bactériostatiques de l'acide hyaluronique contre les six souches bactériennes testées (notamment *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis*). Les concentrations élevées d'acide hyaluronique, d'un poids moléculaire moyen de 1,300 kDa, ont l'effet bactériostatique le plus marqué. L'étude de Rodrigues et coll. en 2010 (93), montre aussi un effet *in vitro* de l'AH sur la croissance des colonies *Aa* et *Pi*. Cependant il ne montre aucun effet sur la croissance des colonies *Pg*. Seulement l'étude d'Eick et coll. en 2012 (34), montre une différence significative de prévalence de *A. actinomycetemcomitans* et *C. Rectus* entre les groupes test et contrôle au 6^{ème} mois suivant le surfaçage. L'environnement *in vivo* est beaucoup plus complexe et explique cette différence de résultat. Cet environnement ne peut être recréé *in vitro*, où la souche bactérienne est dans un état planctonique.

Les six études suivantes ont montré une diminution de l'indice de saignement pour quatre d'entre-elles, trois ont montré une diminution de la profondeur de poche, et pour deux une amélioration de l'indice gingival, plus importante que dans le groupe contrôle ou placebo.

Concernant l'indice de plaque et le gain d'attache clinique aucune étude ne met en évidence une amélioration liée à l'acide hyaluronique.

Les résultats des études sont donc variables d'une étude à une autre. Plusieurs points peuvent expliquer ces différences de résultats.

Tout d'abord aucune étude n'a le même protocole d'application de l'acide hyaluronique. Les différentes fréquences d'application, concentrations de la molécule, quantité, personne administrant le produit, et différents sites peuvent expliquer ces variations.

Les hautes fréquences d'application et haute concentration sembleraient avoir plus d'effet.

De plus, même si tous les patients de ces études sont atteints de parodontite chronique la sévérité de l'atteinte est variable.

Précédemment, nous avons vu que l'application d'acide hyaluronique dans le traitement de la gingivite semblait efficace. Cependant les parodontites sont le siège de variations inflammatoires plus complexes, ce qui pourraient être à l'origine de ces différences de résultats. (112)

Les études réalisées par Piloni et coll. (85) et Eick et coll. (34), précisent qu'aucun effet indésirable en relation avec l'application d'acide hyaluronique n'a été détecté.



Figure 32 Administration sous-gingivale du gel d'AH, Gontiya et coll. (45)

Avec ses propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires, il est possible que l'administration d'acide hyaluronique au niveau de sites atteints de parodontites ait des effets bénéfiques sur le résultat du surfaçage. Beaucoup d'études mettent en avant une diminution de l'indice de saignement grâce à l'acide hyaluronique. (101)

Cependant une étude réalisée en double aveugle, serait nécessaire pour avoir un meilleur niveau de preuve, et obtenir un protocole rigoureux concernant la concentration et la fréquence d'application de l'acide hyaluronique. De plus aucune étude n'a été réalisée pour étudier l'effet de l'acide hyaluronique comme adjuvant du traitement de la parodontite agressive, un essai clinique pourrait être intéressant pour étudier les effets de son application.

Plusieurs points restent actuellement flous:

- L'acide hyaluronique pénètre-t-il jusqu'au fond de la poche parodontale ?
- La cinétique d'absorption des formules appliquées n'est pas connue.
- Il n'existe pas encore de preuve, que la molécule se lie et pénètre au sein des tissus parodontaux. Même si au niveau de la muqueuse nasale la capacité bio-adhésive a été démontrée. (45)

Lors de la réévaluation, un nouveau charting est réalisé, si les résultats obtenus après le surfaçage ne sont pas satisfaisants, le praticien peut décider de réaliser une chirurgie d'assainissement. Lors de cette phase, de l'acide hyaluronique peut aussi être appliqué, et ses effets ont été étudiés dans l'étude de Fawzy et coll. en 2012 (39).

- Adjonction d'acide hyaluronique lors des chirurgies d'assainissement

But de l'étude	Type d'étude	Nombre patients	Parodontite	Protocole	Résultats cliniques				
					CAL	GR	PD	BOP	PI
Evaluer les effets de l'application d'acide hyaluronique sur les résultats d'une chirurgie d'assainissement Fawzy 2012 (39)	Split-mouth Étude randomisée contrôlée par un placebo en double-aveugle	14	Chronique PD > 5mm Perte oss interprox ≥3mm	Phase de thérapeutique initiale avec full-mouth SRP. Chirurgie lambeau de widman modifié; Mise en contact direct avec le tissu conj d'un gel placebo, et de 0,5 ml d'un gel à 0,8 % d'acide hyaluronique.	↗	↘	=	=	=

Tableau 7 Résultats de l'étude de Fawzy et coll. en 2012 (39): Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery : a randomized controlled trial

Légende ↘ : diminution significative du groupe test par rapport au groupe placebo, ↗ : Amélioration significative par rapport au groupe placebo, = pas de différence significative entre les deux groupes, CAL niveau d'attache clinique, GR : récession gingivale, PD : profondeur de sondage, BOP bleeding on probing : indice de saignement, PI indice de plaque.

En 2012, Fawzy et coll. (39), publient une étude dont le but est d'évaluer l'effet de l'application d'acide hyaluronique lors d'une chirurgie d'assainissement.

Huit semaines après la phase de thérapeutique initiale, les vingt-huit patients sont revus en réévaluation. Seulement quatorze patients sont retenus pour la phase chirurgicale.

Un lambeau de Widman modifié a été réalisé pour éliminer l'épithélium de la poche, ainsi le gel d'acide hyaluronique et le gel placebo sont placés en contact direct avec le tissu conjonctif.

Les patients sont revus chaque semaine pendant un mois, puis au 3^{ème} mois et au 6^{ème} mois.

Au 3^{ème} et 6^{ème} mois, une amélioration significative de l'attache clinique et du niveau de récession est observée dans les sites tests par rapport au placebo.

Au 6^{ème} mois, 86% des sites tests (12 sites) ont un gain de 3 mm ou plus d'attache clinique tandis que seulement 50% des sites contrôles (7 sites) ont ce gain.

Un site test présente à la fin de l'étude une profondeur de sondage supérieure ou égale à 4 mm, contre 3 sites contrôles.

Cette étude est la première mettant en avant une amélioration de l'attache clinique grâce à l'acide hyaluronique.

Contrairement aux travaux de Engström et coll. (35) comparant les sites traités par RTG associée à l'acide hyaluronique et les sites traités par RTG seule, où les auteurs ne montrent pas de différence.

De plus, cette étude ne met pas en avant de différence significative concernant l'indice de saignement contrairement aux études menées par Koshal et coll. (59), Johannsen et coll. (57), Pilloni et coll. (85), Gontiya et coll (45).

Cependant elle confirme que l'acide hyaluronique n'a pas d'effet sur l'indice de plaque.

Ces différences peuvent s'expliquer une nouvelle fois, par les différentes formulations d'acide hyaluronique, techniques chirurgicales, sévérité de l'atteinte parodontale, les intervalles de suivi...

L'acide hyaluronique capte les facteurs de croissance, facilite les divisions, la prolifération et l'adhésion cellulaires, ce qui peut expliquer l'amélioration du niveau d'attache obtenue dans cette étude.

En interagissant avec le caillot de fibrine, l'acide hyaluronique peut créer un réseau structural et moduler l'infiltration des différentes cellules, telles que les fibroblastes, cémentoblastes, et ostéoblastes.

De plus cette molécule semble être impliquée dans l'activation des macrophages et dans la stimulation de leur migration, leur adhérence sur le site de la plaie et active la phagocytose ce qui crée des conditions locales favorables à la cicatrisation.

L'acide hyaluronique participe ainsi à la formation de la MEC, et l'organisation du tissu.

Dans cette étude, l'application d'acide hyaluronique semble améliorer le résultat de la chirurgie d'assainissement en terme d'attache clinique et de niveau de récession. Cependant d'autres études doivent être menées pour confirmer ce résultat.

Après les chirurgies d'assainissement, il y a une cicatrisation mais sans formation de nouveaux tissus de soutien. Le plus souvent, il s'agit d'une réparation par la formation d'un long épithélium de jonction, le parodonte n'est pas restauré *ad integrum*. (78)

Pour surmonter ces limites, des techniques chirurgicales ont été développées pour régénérer les tissus perdus lors de la maladie parodontale.

Il s'agit de la régénération tissulaire guidée (RTG). Dans ces procédures, une membrane biocompatible (résorbable ou non) est placée au contact du défaut osseux permettant au tissu conjonctif et osseux de combler le défaut.

Le principe de ces techniques repose sur l'exclusion cellulaire : la membrane empêche la migration épithéliale dans le défaut et ainsi favorise la régénération des tissus *ad-integrum*. (70)

La RTG a permis d'obtenir de meilleurs effets sur les mesures de sondage, par rapport au traitement parodontal par débridement en lambeau ouvert, avec un gain d'attache amélioré, une profondeur de poche réduite, une moindre augmentation de la récession gingivale et une augmentation du gain de tissu dur lors de la ré-ouverture chirurgicale. (78)

Les membranes peuvent être associées à des matériaux de comblement. Des molécules ont aussi été étudiées pour traiter les défauts osseux comme les protéines dérivées de l'émail (Emdogain) ou le rhPDGF-BB. L'action de l'acide hyaluronique a aussi été étudiée dans cette technique de RTG.

- Action de l'acide hyaluronique en régénération tissulaire guidée

Etude	Type d'étude	Nombre de patients	Parodontite	Protocole	Résultats cliniques			
					PD	BOP	PI	Niveau osseux
The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing <i>Engström 2001 (35)</i>	Etude randomisée et contrôlée. Site test / site controle	6	Chronique PD ≥ 6mm Perte oss interprox ≥ 3mm	Lambeau de pleine épaisseur Débridement avec instruments manuels. Membrane biodégradable en acide polylactique seule dans les sites controles, et avec acide hyaluronique dans les sites tests.	=	=	=	↗ du niveau osseux détectable uniquement sur radio. + 0,5 mm en moyenne des sites tests. (↘ en moyenne de 0,4 mm des sites controles)
Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects <i>Ballini 2009. (8)</i>	Série de cas	9	Défauts osseux ≥ 3mm	Lambeau de pleine épaisseur, Débridement mécanique, et manuel. 0,5 cc d'os autologue intra-oral mélangé à deux faisceaux de matrice Hyaloss®.	↘	CAL ↗	n.d	A 24 mois, la réévaluation clinique et radio montre un comblement satisfaisant.
Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid. Clinical report of 19 consecutive lesions. <i>Vanden Bogaerde 2009 (20)</i>	Série de cas	16 patients 19 défauts osseux	PD ≥ 6mm	Incision sulculaire et incision distale de décharge. Lambeau de pleine épaisseur. Débridement La matrice Hyaloss® a été placée à l'intérieur du défaut osseux.	↘ □□□ □ p□□ □ 1 □□□ □	CAL ↗ sauf pour 1 site	GR ↗ sauf pour 1 site	De bons résultats sont obtenus dans les défauts osseux étroits, où il persiste au moins 2 parois.

Tableau 8 Tableau présentant les différentes études sur l'action de l'acide hyaluronique en régénération tissulaire guidée

Légende : ↘ : diminution (significative) du groupe test par rapport au groupe contrôle, ou à J0, ↗ : amélioration (significative) du groupe test par rapport au groupe contrôle ou à J0, = pas de différence significative entre les deux groupes, **CAL** niveau d'attache clinique, **GR** : récession gingivale, **PD** : profondeur de sondage, **BOP** bleeding on probing : indice de saignement **PI** indice de plaque.

En 2001, Engström et coll. (35) ne montre pas de différence statistiquement significative des paramètres cliniques, entre des sites traités par une membrane d'acide polylactique associée à de l'acide hyaluronique et les sites traités par la membrane seule. Cependant radiologiquement une augmentation du niveau osseux de 0,5mm en moyenne est détectable au niveau des sites tests.

Au niveau des sites contrôles, la hauteur osseuse a diminué de 0,4 mm en moyenne. Cette seule différence ne leur semble pas justifier d'appliquer de l'acide hyaluronique aux procédures de RTG.

En 2009, Ballini et coll. (8) mènent une étude dont le but est d'évaluer l'effet potentiel d'acide hyaluronique estérifié comme coadjuvant d'une greffe osseuse autologue. Ils utilisent une matrice d'acide hyaluronique, Hyaloss®, qu'ils mêlent aux particules osseuses autologues.

Les matrices Hyaloss® sont des matrices résorbables, composées de fibres d'acide hyaluronique, qui une fois hydratées se transforment en gel relarguant de l'acide hyaluronique. (73)

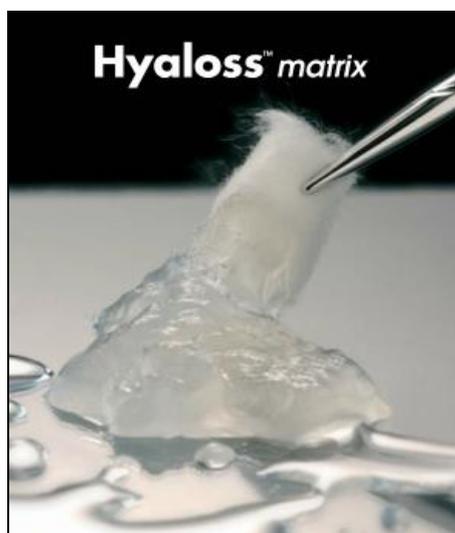


Figure 33 Présentation de la matrice Hyaloss® (73)



Figure 34: Photo des fibres d'acide hyaluronique de la matrice Hyaloss® avant hydratation observée en microscopie. (73)

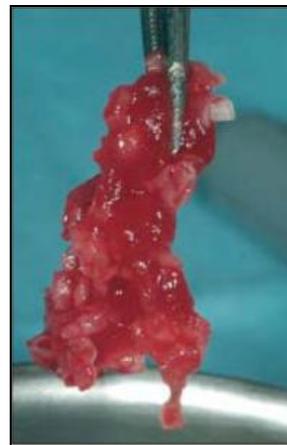


Figure 35: Matrice Hyaloss® à l'état de gel après mélange avec des particules osseuses (73)

Vingt-quatre mois après la chirurgie, les radiographies montrent un comblement satisfaisant du défaut osseux. Les paramètres cliniques sont aussi encourageants.

Les auteurs estiment que cette technique semble être appropriée au traitement des défauts infra-osseux des parodontites.

Vanden Bogaerde et coll. en 2009 (20), réalisent aussi une série de cas utilisant les matrices Hyaloss®, mais sans particules osseuses associées.

Ils obtiennent une amélioration des paramètres cliniques : une diminution de la profondeur des poches, un gain d'attache clinique. Cependant, les sites traités présentent des récessions gingivales.

L'étude intègre différentes morphologies de défauts osseux. Les meilleurs résultats sont obtenus pour les défauts osseux étroits, où il persiste 2 ou 3 parois.

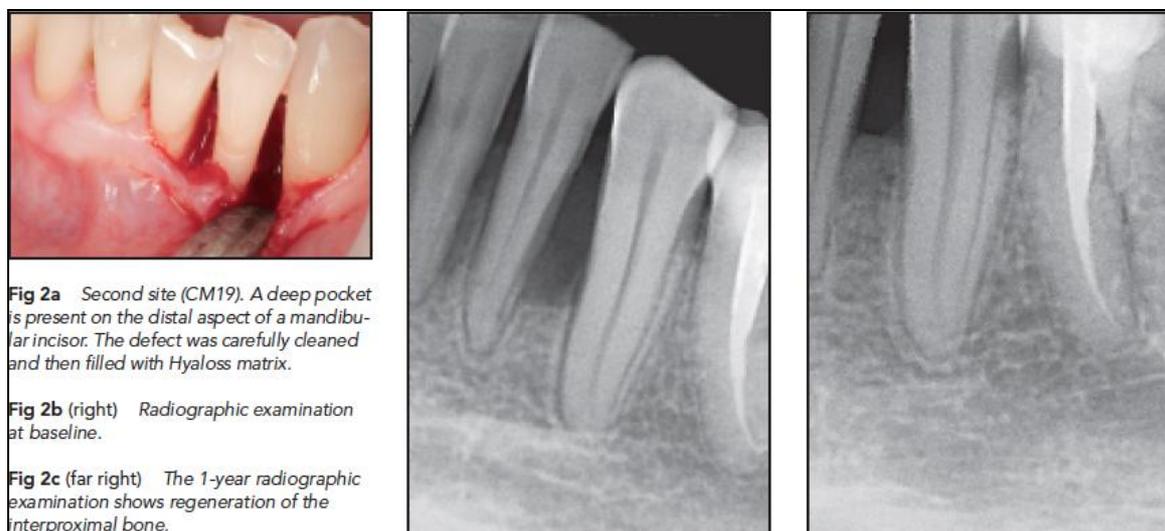


Figure 36 Cas clinique de la publication de Bogaerde et coll. (20)

Les défauts osseux peuvent être traités avec succès grâce aux membranes, aux protéines dérivées de l'émail, ou le rhPDGF-BB.

Peu d'études sont actuellement disponibles sur l'utilisation d'acide hyaluronique dans ce domaine.

Dans les études, la morphologie du défaut osseux semble être un facteur pronostic.

Les défauts osseux avec peu de parois, le matériel Hyaloss[®] ne semble pas adapté. La matrice Hyaloss[®] n'étant pas assez dense, lorsqu'il ne reste qu'un mur, des micro-déplacements du caillot sanguin se produisent. (20)

Les récessions gingivales observées sont plus prononcées dans les défauts présentant une seule paroi. D'une part l'acide hyaluronique n'est pas assez dense pour supporter les tissus durant la phase de cicatrisation, et d'autre part on sait que les fragments de bas poids moléculaire entraînent une réaction inflammatoire.

Les études présentent uniquement quelques cas cliniques. L'acide hyaluronique semble être capable de réduire la profondeur des poches, et entraîner un gain d'attache clinique.

Les meilleurs résultats sont obtenus pour des défauts présentant deux ou trois murs ; dans les autres configurations une autre approche doit être envisagée. (20)

Dans l'étude de Bogaerde Vanden et coll. (20), un gain d'attache de 7 mm est observé pour un site présentant 3 murs osseux.

Les avantages de la matrice Hyaloss[®] sont d'une part sa facilité de manipulation et sa capacité à être mêlé à des particules osseuses, et d'autre part sa capacité à créer un environnement riche en acide hyaluronique. (8)

Cette molécule semble donc prometteuse dans le traitement des défauts intraosseux, même si d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats, et évaluer la qualité des tissus régénérés. De plus, l'acide hyaluronique peut représenter un vecteur intéressant pour délivrer des facteurs de croissances tels que le rhPDGF-BB et le BMP.

- **Acide hyaluronique et chirurgie mucogingivale**

Un autre domaine dans lequel l'acide hyaluronique a été étudié, c'est en chirurgie mucogingivale. La chirurgie mucogingivale est définie comme étant " l'ensemble des techniques chirurgicales et parodontales visant à corriger les défauts de morphologie, position et/ou quantité de gencives." (3)

L'ingénierie tissulaire a été développée dans de nombreux domaines médicaux notamment en dermatologie. Dans cette discipline, il est désormais possible de produire une grande quantité de derme et d'épiderme à partir d'une petite portion de la peau d'un patient dans un laps de temps réduit. Ainsi les brûlures étendues, les ulcères liés au diabète peuvent être traités grâce à cette technique.

Le support le plus couramment utilisé pour réaliser cette technique est l'acide hyaluronique. La membrane d'acide hyaluronique est complètement résorbée au bout de 4 semaines. La néovascularisation et réinnervation sont complètes au bout de 6 semaines au niveau de la plaie. (91)

Cette technique pourrait ainsi être appliquée en chirurgie mucogingivale, pour traiter les récessions gingivales.

En effet, le périoste mis à nu chirurgicalement pour une technique d'augmentation gingivale, est une condition semblable à une blessure de la peau.

En 2003, Prato et coll. (91) réalisent une série de cas dont le but est de montrer comment cette technique peut être appliquée à la parodontologie. Leur étude porte sur sept sites de six patients.

La procédure comporte quatre différentes phases :

- 1) Biopsie gingivale

Sous anesthésie locale, une petite portion (2 x 1 x 1 mm) de gencive est prélevée. La biopsie est placée dans un milieu nutritionnel contenant du sérum de fœtus de veau et des antibiotiques.

- 2) Culture cellulaire en laboratoire

Les fibroblastes sont obtenus grâce à une digestion enzymatique. Puis les cellules sont mises en cultures sur la matrice d'acide hyaluronique dans le milieu nutritionnel. Une fois que la culture a atteint une taille suffisante, elle est rincée plusieurs fois et renvoyée en sachet stérile au praticien.

- 3) Chirurgie, application des cellules présentes sur la membrane d'AH

Le site receveur est préparé : un lambeau d'épaisseur partielle est réalisé.

Le greffon est adapté au site receveur, la membrane est stabilisée par des points simples.

- 4) Maintenance et suivi

Aucun patient ne s'est plaint de douleur lors de la phase de cicatrisation. Durant les deux premières semaines, le brossage a été interrompu, et aucun bain de bouche n'a été prescrit pour éviter toute détérioration des fibroblastes.

Un tissu de granulation s'est mis en place durant ces quinze premiers jours montrant des signes de néovascularisation.

Après trente jours, la membrane d'acide hyaluronique s'est complètement résorbée, et a été remplacée par un tissu néo-formé.

Trois mois après, le site apparaît épithélialisé, et une augmentation tissulaire est obtenue. A cette date, une étude histologique montre la présence d'un tissu kératinisé.

Au bout de trois mois, un nouveau tissu kératinisé est intégré avec de bons résultats esthétiques. La moyenne de l'augmentation de la gencive est de 2mm, ce qui peut apparaître faible en terme d'augmentation coronaire.

Les avantages de cette technique sont :

- Un site donneur très réduit, contrairement aux greffes épithélio-conjonctives où un grand site donneur est réalisé au palais,
- Une augmentation de tissu kératinisé,
- Des résultats esthétiques très satisfaisants,
- Peu de douleur pour le patient.

Cependant, cette technique est onéreuse. Et elle utilise un milieu de culture contenant des substances animales, le risque de transmission de maladie n'est jamais négligeable.

L'acide hyaluronique a permis d'obtenir une intégration parfaite des fibroblastes, cependant pour les raisons citées ci-dessus cette technique est difficilement applicable en chirurgie mucogingivale. Le bénéfice obtenu n'est pas assez satisfaisant.³⁶

En chirurgie mucogingivale, l'acide hyaluronique est beaucoup utilisé en période de cicatrisation. En gel, ou en spray pour limiter l'inflammation du site greffé, et améliorer la cicatrisation. (38, 44, 52)

- **Utilisation d'acide hyaluronique pour pallier à la perte ou l'absence des papilles.**

La papille correspond à la partie de la gencive libre qui occupe l'embrasure interdentaire.

La perte ou la diminution du volume de celle-ci induit un impact esthétique important, par l'apparition de zones sombres interdentaires, mais également des problèmes de phonation et de rétention salivaire lors d'atteinte plus sévère.

Sa présence et son intégrité sont toujours recherchées. Elle est dépendante de la distance entre le point de contact et la crête osseuse. (65, 102)

Ainsi la perte des papilles, apparaît comme effets secondaires notamment des traitements des parodontites.

La restauration des papilles est un défi en chirurgie plastique parodontale et péri-implantaire.

En premier lieu, le praticien peut corriger les tissus dentaires durs en fermant les diastèmes, et en déplaçant le point de contact en direction apicale à l'aide de l'application de composite, ou de manière plus invasive en couronnant les dents. (99)

En 2010, Becker et coll. (14), mènent une étude pilote dont l'objectif est d'évaluer une nouvelle méthode pour réduire ou éliminer les petits défauts papillaires.

L'utilisation d'un gel d'acide hyaluronique a été analysée comme procédé possible pour améliorer les défauts de papille entre deux dents, ou autour des implants.

Onze patients ayant au moins un défaut d'une papille dans une zone esthétique ont été inclus dans l'étude. Ces patients présentent des défauts des papilles adjacentes à des dents ou des implants. Sur 14 sites retenus : 10 sont adjacents à un implant, et 4 sont adjacents à des dents.

Avant traitement des photographies pré-opératoires sont réalisées. Puis une anesthésie locale précède l'injection du gel d'acide hyaluronique. Moins de 0,2mL de gel est injecté à 2-3 mm de la pointe de la papille.

Les patients sont revus trois semaines après le traitement initial et photographiés. Si un espace sombre persiste une autre injection est appliquée. Cette séquence est répétée jusqu'à trois fois. A chaque visite les sites traités sont photographiés. Les patients sont suivis de 6 à 25 mois après l'application du gel initial.

Un programme informatique a été réalisé pour mesurer les différences entre les clichés pré et post-opératoires.

Les améliorations suivantes ont été observées :

- Trois sites ont une amélioration de 100%, dont 2 sites autour d'implant, et un site adjacent à une dent ;
- Sept sites ont amélioration comprise entre 94 et 97% ;
- Trois sites ont une amélioration comprise entre 76 et 88% ;
- Et un site adjacent à un implant présente une amélioration de 56%.

Huit sites ont nécessité 2 injections papillaires, tandis que 6 en ont nécessité 3.

Tous les patients ont jugé ce traitement indolore et 6 patients estiment l'amélioration clinique significative.

De nombreux dérivés d'acide hyaluronique sont actuellement disponibles, et permettent relativement sans danger, l'augmentation des tissus mous. Ses résultats sont reproductibles et plus durables, que d'autres produits résorbables, tel que le collagène.

Lors de la dernière visite, aucun patient ne présente de signes de récurrence, même si cela se produira dans le temps. L'acide hyaluronique étant un produit résorbable, de nouvelles injections seront sûrement nécessaires.

Cette étude pilote montre qu'il est possible d'améliorer les défauts des papilles interdentaires, ou à proximité des implants. Les résultats sont prometteurs, cependant, l'étude ne précise pas quel type d'acide hyaluronique est utilisé (degré de réticulation, concentration,), et n'apporte pas d'élément sur la durée de vie du traitement.

Des études de haut niveau de preuve doivent être réalisées, pour évaluer le réel avantage de l'injection d'un gel d'acide hyaluronique autour des implants, et autour des dents.



Figure 37 A : Photo prise avant injection d'AH, le patient a eu une chirurgie parodontale entre la 11 et 12.

**B : Photo prise 3 semaines après la première injection,
C Photo finale prise 25 mois suivant la première injection. (14)**

3.5 Place de l'acide hyaluronique dans le traitement des pathologies articulaires de l'ATM.

Les dysfonctions de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) correspondent à un groupe hétérogène de pathologies affectants l'ATM et/ou ses muscles masticatoires. Ces troubles se caractérisent généralement par les mêmes symptômes : douleur, bruit articulaire, altération des mouvements.

Désordres intra-capsulaires, déplacements discaux et pathologies dégénératives inflammatoires (arthrose) sont les principales pathologies retrouvées. Celles-ci peuvent être gérées par un grand nombre d'approches différentes, dont le but est de réduire la douleur et d'améliorer la fonction articulaire. Parmi celles-ci, les injections intra-articulaires sont utilisées. (100)

3.5.1 L'arthrose

- **Définition**

Comme la plupart des articulations, l'articulation temporo-mandibulaire peut être affectée par l'arthrose. Cette maladie se caractérise par la destruction progressive des surfaces articulaires, et se manifeste par des douleurs, des bruits articulaires à type de crépitation. Lorsque elle atteint un stade évolué, l'arthrose peut entraîner une limitation des amplitudes articulaires. Le diagnostic est souvent complété grâce aux signes radiologiques : remaniements osseux et diminution de l'interligne articulaire. (31)



Figure 38 Image radiologique d'ATM atteinte d'arthrose à un stade sévère.



Figure 39 Image radiologique d'ATM saine.

L'arthrose temporo-mandibulaire évolue lentement, son traitement fait appel à :

- Des moyens non invasifs tels que la suppression des facteurs favorisants, les appareils occlusaux, l'application de compresses froides ou chaudes, une approche pharmacologique par la prescription d'antalgiques et/ou d'anti-inflammatoires.
- Des moyens plus invasifs (pour les cas plus sévères) : arthrocentèse, injection intra-articulaire, tentative de réparations chirurgicale ou remplacement de l'articulation.

L'arthrocentèse consiste à effectuer un lavage articulaire permettant de réduire l'inflammation et de détruire d'éventuelles adhérences entre le ménisque et le cartilage articulaire. Après celle-ci, le chirurgien peut procéder à une infiltration articulaire avec différents produits qui tentent de réduire l'inflammation articulaire (corticoïdes) ou de rétablir une lubrification fonctionnelle (acide hyaluronique).

L'altération de la lubrification semblant être impliqué dans la pathogénèse de l'arthrose. L'acide hyaluronique présent physiologiquement, dans le liquide synovial participe à la lubrification articulaire, et à la nutrition des surfaces articulaires. Dans l'arthrose sa concentration semble diminuer, ainsi des auteurs ont essayé d'injecter de l'acide hyaluronique dans les articulations atteintes d'arthrose. (75)

De précédentes études sur le traitement de l'arthrose de la hanche, du genou et de l'épaule ont montré des résultats encourageants en faveur de l'acide hyaluronique. Ainsi ils ont conduit les auteurs à tester les injections d'acide hyaluronique dans le traitement de l'arthrose de l'ATM. Ces injections d'acide hyaluronique sont une variante d'une technique existant déjà consistant à injecter des corticostéroïdes. Cependant les injections de corticostéroïdes sont connues pour avoir des effets délétères pour les surfaces articulaires. (51)

- **Viscosupplémentation grâce à l'acide hyaluronique des ATM atteintes d'arthrose.**

Les études décrites dans le tableau 10 présente les effets des injections d'acide hyaluronique, ses effets comparés aux autres traitements possibles.

Tableau 10 Tableau présentant les différentes études sur la viscosupplémentation de l'arthrose de l'ATM par l'acide hyaluronique.

Etude	Nombre de Patient	Type d'Etude	Protocole	Comparaison	Paramètres Evalués	Résultats
A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. <i>Guarda-Nardini L. 2007 (51)</i>	25 patients	Série de cas	<i>Protocole de Guarda-Nardini</i> Arthrocentèse suivi d'une injection d'1 mL d'AH (500-730 kDa) : une fois par semaine pendant 5 semaines. Suivi sur un an	Pas de groupe contrôle	Douleur au repos et à la mastication Efficacité masticatoire Ouverture buccale forcée et non forcée Limitation fonctionnelle Efficacité subjective du traitement Tolérance du traitement	Amélioration significative de tous les paramètres.
Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. <i>Manfredini D. 2009 (66)</i>	76 patients	Étude clinique	<i>Protocole de Guarda-Nardini:</i> Arthrocentèse suivi d'une injection d'1mL d'AH (500-730 kDa) : une fois par semaine pendant 5 semaines. Suivi sur 6 mois	Pas de groupe contrôle	Douleur au repos et à la mastication Efficacité masticatoire Ouverture buccale forcée et non forcée Limitation fonctionnelle Efficacité subjective du traitement	Amélioration significative de tous les paramètres
Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: intra-articular injection of sodium hyaluronate. <i>Guarda-Nardini L. 2005 (49)</i>	20 patients	Étude comparative randomisée contrôlée	<i>Protocole de Guarda-Nardini</i> Arthrocentèse suivi d'une injection d'1mL d'AH (500-730 kDa) : une fois par semaine pendant 5 semaines. Suivi sur 6 mois	- Groupe a AH -Groupe b traitement par gouttière occlusale - Groupe c sans traitement groupe contrôle	Douleur au repos et à la mastication Efficacité masticatoire Ouverture buccale forcée et non forcée Limitation fonctionnelle Efficacité subjective du traitement Tolérance du traitement	Amélioration significative dans les 2 groupes traités. Pas de différence significative entre les 2 groupes. Sauf la tolérance du traitement qui est supérieure pour le groupe AH. Pas d'amélioration pour le groupe contrôle.

Tableau 10 (suite)

Étude	Nombre de patient	Type d'étude	Protocole	Comparaison	Paramètres évalués	Résultats
Injection of sodium hyaluronate compared to a corticosteroid in the treatment of patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a CT evaluation. <i>Moystad 2008 (76)</i>	20 patients	Étude clinique randomisée et contrôlée	Deux injections d'AH ou de corticostéroïde à deux semaines d'intervalle. Suivi sur 6 mois	Groupes traités : ATM traitées par AH ou CS. Groupe contrôle: ATM non traitée controlatérale.	Analyse radiologique des scanners, par deux radiologues.	Pas de différence significative entre les deux groupes traités, ni entre les groupes traités, ni avec le groupe contrôle. (régression, progression, remaniement osseux)
Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. <i>Bjornlang T. 2007 (19)</i>	40 patients	Étude comparative randomisée	Deux injections d'AH ou de corticostéroïde (CS) à deux semaines d'intervalle Suivi sur 6 mois	AH/CS	Intensité et localisation de la douleur. Fonction mandibulaire Bruits articulaires Complications éventuelles	Amélioration significative dans les deux groupes. Amélioration de l'intensité de la douleur significativement supérieure dans le groupe AH/ CS.
Comparison of 2 Hyaluronic Acid Drugs for the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis. <i>Guarda-Nardini L. 2012 (46)</i>	35 patients	Étude comparative randomisée	<i>Protocole de Guarda-Nardini</i> Arthrocentèse suivi d'une injection d'1 mL d'AH (500-730 kDa) : une fois par semaine pendant 5 semaines. Suivi sur 3 mois	AH (600 kDa) / AH (1200 kDa)	Douleur au repos et à la mastication Efficacité masticatoire Limitation fonctionnelle Ouverture buccale	Amélioration significative de tous les paramètres pour les deux groupes. Pas de différence significative entre les deux groupes.
Arthrocentesis with or without additional drugs in temporomandibular joint inflammatory-degenerative disease: comparison of six treatment protocols <i>Manfredini D. 2012 (68)</i>	60 patients	Étude comparative randomisée	Différents protocoles en fonction des 6 groupes A : 1 séance arthrocentèse B : 1 séance arthrocentèse + CS C : 1 séance arthrocentèse + AH bas PM D : 1 séance arthrocentèse + AH haut PM E : 5 séances d'arthrocentèse + AH bas PM F : 5 séances d'arthrocentèse + AH bas PM (1 aiguille d'arthrocentèse)		Douleur au repos et à la mastication Efficacité masticatoire Efficacité subjective du traitement Tolérance du traitement	Pas de différence significative entre les traitements. Groupe E a obtenu de meilleurs résultats. Groupe D : protocole interrompu car apparition d'effets ^{2ndaires}

Le protocole mis en place dans la plupart de ces études (une injection associée à une arthrocentèse par semaine pendant 5 semaines) découle d'études effectuées sur l'arthrose du genou. Ces études ont montré qu'une série de cinq injections était la plus efficace et permettait de maintenir les résultats dans le temps. (46)

Grâce à ce protocole, les études montrent une amélioration des différents paramètres cliniques. (51, 66) Cependant aucune étude récente ne compare l'acide hyaluronique avec un placebo.

De telles études ont été effectuées sur la gonarthrose, ont montré que l'acide hyaluronique avait une efficacité supérieure au placebo.

En 1993, Bertolami et coll. (17) comparent dans une étude randomisée en double-aveugle, une injection d'acide hyaluronique avec une injection de placebo chez des patients atteints de pathologie dégénérative de l'ATM. Cependant aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes. Ceci peut s'expliquer par les différences de protocole, dans l'étude de Bertolami et coll. (17) une seule injection est réalisée avec un acide hyaluronique un haut poids moléculaire.

D'autres études ont comparés, les injections d'acide hyaluronique avec d'autres traitements utilisés.

En 2005 Guardini-Nardini et coll. comparent ces injections avec un traitement occlusal, et ne mettent pas en avant de différence significative d'amélioration entre les deux traitements pendant les six mois de suivi. Cependant le traitement à base d'acide hyaluronique est mieux toléré par les patients. (49)

Des études ont comparé les effets de l'acide hyaluronique et ceux des corticostéroïdes. L'étude de Bjornland et coll. en 2007 (19), montre une amélioration significative des paramètres enregistrés dans les deux groupes. L'amélioration de la douleur, est cependant significativement supérieure dans le groupe traité par acide hyaluronique.

L'analyse radiologique de Moystad et coll en 2008 (76) ne montre aucune différence significative, ni entre les groupes traités, ni avec le groupe contrôle.

L'équipe de Guarda-Nardini et coll en 2012 (46) a étudié l'action de deux acides hyaluronique, l'un de bas poids moléculaire, l'autre avec un poids moléculaire plus élevé. L'étude statistique ne révèle aucune différence significative entre les deux groupes. Les auteurs concluent au bon effet de l'acide hyaluronique quelque soit son poids moléculaire dans l'arthrose de l'ATM.

Cependant d'autres études mettent en avant une complication liée à l'injection d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire. Des douleurs suivant l'injection sont retrouvées dans l'étude de Bjornland et coll. en 2007 (19), Manfredini et coll. en 2012 (68). Cet effet secondaire pourrait être du à la viscosité trop élevée de la substance qui empêcherait une bonne diffusion rapide au sein de l'ATM.

L'étude de Manfredini et coll. en 2012 (68), permet de comparer plusieurs protocoles. Aucune différence significative n'est observée entre les différents groupes. Néanmoins, le groupe traité par 5 séances d'arthrocentèse suivi d'injection d'acide hyaluronique de bas poids moléculaire obtient les meilleurs résultats. Un nombre de patient plus élevé dans les groupes aurait pu montré des résultats significatifs.

Les modes d'actions de l'acide hyaluronique au sein de l'articulation arthrosique semblent multiples :

- L'AH possède une action mécanique : absorption des chocs, lubrification.

- L'AH a une action antalgique directe
- L'AH relance la synthèse endogène d'acide hyaluronique.
- D'après un travail expérimental réalisé par Duygu G. et coll. en 2011 (33), l'AH aurait un effet chondroprotecteur. Cependant, cette étude a été réalisée avec un acide hyaluronique de haut poids moléculaire. Des études doivent être effectuées afin de vérifier cette hypothèse avec un acide hyaluronique de bas poids moléculaire.

La demi-vie de l'acide hyaluronique dans les articulations est connue pour être de 13,2 heures (dans le genou du lapin) (24) Ceci confirme qu'en plus d'avoir une action antalgique directe et mécanique l'acide hyaluronique a une action plus durable dans le temps de protection.

Les effets bénéfiques sont aussi liés à l'arthrocentèse réalisée en plus des injections d'acide hyaluronique. Néanmoins, l'étude de Alpaslan et coll. (2) a montré que l'arthrocentèse combinée à l'AH est plus efficace que l'arthrocentèse seule.

Quelques complications rares ont été relevées : des douleurs après l'injection, des réactions inflammatoires aseptiques, ainsi qu'un cas isolé de nécrose articulaire et une arthrite septique ont été décrits. Cependant la tolérance avec un recul d'une dizaine d'année semble excellente. (49)

Une méta-analyse a été réalisée en 2012 par De Souza et coll. (31), dont l'objectif était d'évaluer les effets des différents traitements possibles de l'arthrose de l'ATM. Les auteurs ne peuvent tirer de conclusion en raison de l'absence d'étude de haut niveau de preuve, et estiment que des investigations avec intervention de placebo doivent être effectuées. De plus des études avec des périodes de suivi plus longues sont nécessaires.

Au vu des résultats des différentes études précédentes, l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique semble être malgré tout un moyen thérapeutique utile dans le traitement de l'arthrose symptomatique.

Ce protocole peut être réalisé après échec des traitements moins invasifs, ou en cas de contre-indications des moyens médicamenteux (contre-indication aux anti-inflammatoires). Cependant, Guarda-Nardini et coll. (47, 50) n'ont pas réussi à établir les facteurs prédictifs de réussite de cette technique. Il semblerait que ce traitement soit plus efficace chez les patients âgés de plus de 45 ans, et les patients ayant une atteinte unilatérale.

Son efficacité a été largement démontrée dans le cas de la gonarthrose, grâce à de nombreuses études à haut niveau de preuve.

Actuellement de nombreux biomatériaux à base d'acide hyaluronique sont étudiés dans le but d'améliorer cette technique de viscosupplémentation, et les stratégies de régénération articulaire. L'acide hyaluronique y est utilisé comme véhicule de diverses molécules comme certains facteurs de croissance. (75)

3.5.2 Les luxations discales

- **Définition**

L'indication des injections d'acide hyaluronique a progressivement été étendue aux déplacements discaux. (113)

La luxation discale correspond à un déplacement du disque articulaire, en général dans une situation avancée et médiale, de telle sorte qu'il crée un obstacle aux mouvements du condyle mandibulaire lors de l'ouverture buccale.

Lorsque le déplacement du disque se réduit lors de la translation condylienne par les différents mouvements (ouverture, propulsion et diduction) on parle de déplacement discal réductible

La réduction brusque du déplacement discal se traduit par des claquements.

Lorsque le disque se déplace trop en avant de la tête condylienne, le disque ne parvient plus à réintégrer sa place sur la tête condylienne, il s'agit de déplacement discal non réductible. Le claquement discal disparaît et une limitation d'ouverture buccale apparaît. (100)

- **Viscosupplémentation en cas de déplacement discal réductible (DDR) et non réductible (DDnR).**

Dès 1993, Bertolami et coll. (17) évaluent l'efficacité d'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique dans le traitement des déplacements discaux réductibles et non réductibles grâce à un essai randomisé et contrôlé en double aveugle. Une amélioration statistiquement significative est observée pour les patients atteints de déplacement discal non réductible par rapport au placebo. Cependant pour les patients atteints de déplacement discal réductible, une amélioration est obtenue, mais non significative.

Études	Nombre de Patients	Type d'Étude	Protocole	Comparaison	Paramètres évalués	Résultats
The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of	38 patients DDR	Étude clinique randomisée et contrôlée en double aveugle par un placebo	2 injections 0,5ml d'AH ou de placebo (solution saline) à une semaine d'intervalle. Suivi sur 6 mois.	AH / Placebo	- Douleur (EVA) - Bruit/Claquement - Déviation mandibulaire - Vibration articulaire	Amélioration significative de tous les paramètres pour le groupe AH Amélioration

the temporomandibular joint. <i>Hepguler 2002 (53)</i>						significative de la douleur à 6 mois pour le groupe placebo
Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up <i>Sato 2001 (98)</i>	60 patients traités 70 patients non traités DDnR	Étude comparative	Aspiration du liquide synovial, suivie d'une injection d'1ml d'AH chaque semaine pendant 5 semaines. Suivi sur 2 ans.	AH / Groupe non traité	-Douleur (EVA) -Bruit Articulaire -Limitation fonctionnelle	Amélioration significative des symptômes par rapport au groupe non traité.
Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. <i>Yeung 2006 (113)</i>	27 patients DDnR	Étude clinique	2 injections d'AH de haut poids moléculaire à une semaine d'intervalle. Suivi sur 6 mois.	Pas de groupe contrôle	- Douleur (EVA) - Bruit articulaire -Limitation fonctionnelle	Diminution significative de la douleur et des claquements. Résultats non significatifs concernant la limitation fonctionnelle
Intraarticular hyaluronic acid injection for the treatment of reducing and nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. <i>Basterzi 2009 (11)</i>	33 patients DDR et DDnR	Étude clinique randomisée	3 injections de 2 ml d'AH à 1 semaine d'intervalle. Suivi sur 1 an	Pas de groupe contrôle	- Douleur (EVA) -Ouverture maximale	Résultats similaires pour DDR et DDnR : Diminution de la douleur sans modification de l'ouverture maximale.

Tableau 9 Présentation des différentes études sur les injections intra-articulaire d'acide hyaluronique pour traiter les symptômes des déplacements discaux. (36)

En 2006, Yeung et coll (113) montrent une diminution significative de la douleur, pour les symptômes des déplacements discaux non réductibles, mais pas d'amélioration de la limitation fonctionnelle. En 2009, Basterzi et coll. (11) obtiennent les mêmes résultats que les auteurs précédents : une diminution significative de la douleur, sans modification de l'ouverture buccale.

Contrairement à ces résultats, Sato et coll. (98) montrent une amélioration de tous les paramètres évalués, grâce à l'injection d'acide hyaluronique. Cette différence peut s'expliquer par la différence de protocole, Yeung et coll. (113) et Basterzi et coll. (11) ne réalisent pas d'arthrocentèse dans leurs protocoles.

En 2010, Guarda Nardini et coll. (48) testent le protocole décrit pour l'arthrose précédemment (5 arthrocentèses suivies d'injection d'acide hyaluronique pendant cinq semaines) pour les DDR. A la fin de l'étude, les auteurs montrent que le traitement à entrainé une diminution de la douleur, et des améliorations fonctionnelles.

Les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique combinées à une arthrocentèse semblent plus efficaces que les injections seules.

Hepguler et coll. en 2002 (53), obtiennent aussi une amélioration des paramètres des déplacements discaux réductibles.

En 2003, une méta-analyse réalisée par Shi et coll. (100), suggère que l'acide hyaluronique améliore à long terme les signes et symptômes cliniques des déplacements discaux. Les effets indésirables rapportés sont bénins et transitoires. Les effets bénéfiques sont semblables à ceux obtenus avec les corticoïdes. De plus, ses avantages peuvent être combinés avec d'autre technique telle que l'arthrocentèse.

L'acide hyaluronique semble être efficace dans l'amélioration des symptômes des déplacements discaux. (36)

Cependant ce type de traitement possède ses limites : les nombreuses injections nécessaires ont un impact sur la qualité de vie des patients, et augmentent le risque de complications. (75)

D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet de ces injections sur une plus longue période (67), et pour trouver un protocole ou une formulation d'acide hyaluronique qui réduirait le nombre d'injections. (75)

3.6 Place de l'acide hyaluronique dans la réhabilitation esthétique péri-orale.

L'acide hyaluronique est utilisé en médecine esthétique depuis de nombreuses années comme produit de comblement des rides.

3.6.1 Réglementation

En février dernier, avait lieu un débat sur la capacité ou non des chirurgiens-dentistes aux injections d'acide hyaluronique.

Le Conseil de l'ordre national avait ainsi rappelé que d'après l'article L. 4141-I du Code de la santé publique la pratique de l'art dentaire « comporte la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies congénitales ou acquises réelles ou supposées, de la bouche, des dents des maxillaires et des tissus attenants ». Cet article date de la transposition de 2004, de la directive 78/687/CEE du 25 juillet 1978, qui étendait la capacité professionnelle du chirurgien-dentiste aux « tissus attenants » de la cavité buccale.

Nora Berra (Secrétaire d'État en charge de la santé) dans une lettre adressée au conseil national de l'ordre des chirurgiens-dentistes a reconnu la capacité des chirurgiens-dentistes de pratiquer des injections d'acide hyaluronique : « Les chirurgiens-dentistes peuvent donc, dans le cadre des attributions définies par la loi, être amenés à utiliser de l'acide hyaluronique, produit utilisé par ailleurs pour combler les rides, uniquement à des fins thérapeutiques, c'est à dire pour parfaire le traitement prothétique de leur patient ».

Il relève donc bien de la capacité professionnelle du chirurgien-dentiste d'injecter de l'acide hyaluronique au niveau du sillon nasogénien et de la zone péri-buccale de ses patients et ce, uniquement à des fins thérapeutiques. C'est-à-dire pour parfaire le traitement prothétique et esthétique de ses patients. (62)



Figure 40 Zones d'injections possibles pour le chirurgien-dentiste

- **Formations**

Les chirurgiens-dentistes devront pouvoir justifier de leur compétence à effectuer ces interventions, conformément aux articles R. 4127-204 et R. 4127-233 du Code de la santé publique. L'Ordre des chirurgiens-dentistes plaide actuellement pour un décret qui fixerait la liste des formations requises pour réaliser ces injections. (62)

De nombreuses formations privées sont disponibles. Par exemple, la Fédération Française d'Esthétique Médicale et Dentaire propose des formations aux injections d'acide hyaluronique. Cette formation est accréditée par le Conseil national de la formation continue odontologique (CNFCO). (40)

De plus une formation aux injections s'intègre de plus en plus au D.U d'esthétique.

- **Assurance**

Les deux principales sociétés qui assurent les chirurgiens-dentistes couvrent les injections d'acide hyaluronique réalisées au niveau du sillon naso-génien et dans la zone péri-buccale. (62)

- **Dispositif médical**

Les produits de comblement à base d'acide hyaluronique sont des dispositifs médicaux. Ils répondent à la définition d'un dispositif invasif chirurgical long terme, puisqu'ils sont introduits de manière invasive au niveau du derme, à l'aide d'une seringue, et sont destinés à demeurer en place pendant une période d'au moins trente jours. Ils suivent de plus la même règle de classification que les implants.

En tant que dispositifs médicaux, les produits de comblement des rides ne nécessitent pas d'AMM, mais un marquage C.E délivré par un organisme dit « notifié ». Cet organisme contrôle par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) est habilité à délivrer un certificat CE, nécessaire au fabricant afin d'établir une déclaration de conformité. (1)

L'acide hyaluronique est un produit de comblement résorbable (durée de présence dans l'organisme de 3 à 6 mois. à lentement résorbable (6 mois à 2ans). (1)



Figure 41 Seringue de comblement.(13)

- **Obligations du praticien**

- Obligation rigoureuse d'information et d'obtention d'un consentement libre et éclairé

Le praticien doit à son patient une information claire, loyale et appropriée, aussi bien sur l'acte lui-même que sur les suites et risques inhérents à cet acte. (13)

Ainsi il doit signaler non seulement les risques banals et courants, mais aussi les risques dits exceptionnels, de même que les risques mineurs et majeurs. (89)

- Obligation de constituer un dossier

Le dossier doit être détaillé, il doit comprendre les fiches de consultations, la liste des documents remis, la copie des courriers éventuels, ainsi que des photographies pré et post-opératoires.

Le dossier doit mentionner précisément le produit injecté, notamment les éléments de traçabilité correspondant à ces produits. (13)

- Obligation d'établissement d'un devis préalable

L'arrêté du 17 octobre 1996 relatif à la publicité des prix des actes médicaux et chirurgicaux à visée esthétique stipule que « pour toute prestation à visée esthétique dont le montant est supérieur ou égal à 2000 francs (305 euros), ou comportant une anesthésie générale le praticien remet un devis détaillé »

Le devis doit être conservé dans le dossier médical, et peut être contrôlé à tout moment (sous réserve d'anonymisation) par les inspecteurs de la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF).

Avant un premier traitement il est conseillé de laisser un certain temps de réflexion, entre la signature du devis et l'acte, afin d'obtenir un consentement réellement éclairé et satisfaisant ainsi à l'obligation du devoir d'information.

Le devis doit obligatoirement préciser les points suivants :

- La date de la rédaction ;
- Le nom, l'adresse, le numéro d'inscription au conseil de l'Ordre ;
- Le nom, le prénom la date de naissance et l'adresse du patient demandeur ;
- Le lieu d'exécution de la prestation, en précisant, pour les établissements de santé privés, le numéro FINESS délivré par la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ;
- La nature précise de l'acte prévu, et de l'anesthésie nécessaire, la date proposée ; (les informations d'ordre médical concernant l'acte peuvent être données sur un document séparé) ;
- Le décompte détaillé en quantité et en prix, de chaque prestation et produit nécessaire à l'acte prévu : dénomination, prix unitaire et quantité prévue, la durée pendant laquelle les soins post-opératoires sont assurés, la somme globale à payer TTC et la durée de validité de l'offre ;
- Le nombre de jours d'arrêt de travail à prévoir et la nature des examens préopératoires indispensables ;
- L'obligation, pour le praticien, de fournir au médecin indiqué par la personne examinée le compte rendu opératoire ;
- Les phrases suivantes : « *lorsque des dispositifs médicaux ou des produits injectables à visée esthétique sont utilisés, ils doivent être autorisés officiellement. Les références en seront détaillées sur la facture (marque, fabricant, numéro de lot...)* » et « *s'il s'agit d'un acte uniquement à visée esthétique, les examens, l'intervention, les prescriptions et l'arrêt de travail éventuel ne pourront être pris en charge par l'Assurance maladie* ».

Le devis est établi en double exemplaire signé par le praticien, daté et signé par le patient qui appose la formule « *devis reçu avant l'exécution de la prestation de service* » (13)

INTERVENTION :

ZONE CONCERNÉE :

En cas de consentement du patient, cet acte médicochirurgical à visée esthétique sera réalisé par le Docteur .

Le Docteur, inscrit(e) au tableau de l'Ordre des médecins sous le n° , est garanti(e) pour cet acte en responsabilité civile professionnelle et exerce à l'adresse suivante :

FRAIS MÉDICAUX
« Lorsque des dispositifs médicaux ou des produits injectables à visée esthétique sont utilisés, ils doivent être autorisés officiellement. Les références en seront détaillées sur la facture. »
Les actes à visée esthétique ne sont pas pris en charge par l'Assurance maladie.

PRODUIT PROPOSÉ :

QUANTITÉ ENVISAGÉE : **PRIX :** €

SÉANCES PRÉVUES

RDV DE CONTRÔLE INCLUS JUSQU'À J+21

TOTAL : × = € (validité de l'offre : 6 mois)

CONSENTEMENT ECLAIRÉ :

Je soussigné(e) certifie que le Docteur... m'a exposé tous les risques immédiats et lointains inhérents à ce geste. Je reconnais que j'ai pu lui poser toutes les questions concernant cette intervention et que les explications ont été claires et compréhensibles. Je donne mon consentement libre et éclairé à l'acte mentionné ci-dessus, en toute connaissance de cause.

DEVIS RÉDIGÉ LE : /

AU CABINET MÉDICAL

Au bénéfice de : , né(e) le : /

Adresse :

« Devis accepté après réflexion » (*mention manuscrite*)

Signature du patient

Docteur :

Signature et cachet du médecin

Figure 42 Modèle de devis devant être réalisé avant comblement à l'acide hyaluronique (13).

3.6.2 Avantages de l'acide hyaluronique

La place prépondérante de l'acide hyaluronique dans les produits de comblements s'explique par ses nombreux avantages :

- Produit biodégradable, biocompatible
- Durée in situ entre 6 à 18 mois

- Polysaccharide sans spécificité d'espèce : pas de test nécessaire avant injection
- Large choix de formule plus ou moins stable : plus ou moins réticulé
- Sites injectables de plus en plus nombreux
- Rapidité des résultats car comblement immédiat, effet naturel
- Effets secondaires immédiats minimes, retardés exceptionnels. (89)

3.6.3 Vieillessement de l'étage inférieur du visage

Le vieillissement facial est la résultante du vieillissement de tous les constituants anatomique de la face :

- Le vieillissement cutané comporte une composante « chronodermique » (vieillessement lié à l'âge) et héliodermique (photovieillessement) et se manifeste par l'apparition de rides et ridules.
- Le vieillissement musculaire et le vieillissement graisseux, combinant ptose et atrophie, et sont responsables de l'apparition de dépressions et d'accentuation de plis. L'hypotonie et le relâchement du muscle orbiculaire des lèvres, du muscle *depressor anguli* créent des rides verticales de la lèvre inférieure, des commissures et du menton, et majorent la profondeur du sillon naso-génien.
- Le vieillissement osseux accentue le relâchement. Ainsi les reliefs osseux notamment du maxillaire et de la mandibule sont des facteurs importants. Des pommettes saillantes retarderont l'effet de ptose. Au contraire une hypomandibulie favorisera l'apparition précoce d'un relâchement du tiers inférieur cervico-facial.

Au niveau des maxillaires, la fonte de l'os alvéolaire liée à la perte dentaire accentue le vieillissement péri-buccal. (89)



Figure 43 Vieillessement péri-buccal majoré par l'absence de soutien labial (89)

3.6.4 Indications

Lorsque le traitement prothétique n'est pas suffisant, le chirurgien-dentiste peut dans un but thérapeutique réaliser des injections d'acide hyaluronique au niveau des lèvres et du sillon naso-génien.

L'acide hyaluronique va permettre au chirurgien-dentiste de soigner des anomalies morphologiques liées à l'âge, mais aussi de corriger des résorptions visibles des procès alvéolaires pour parfaire ses résultats prothétiques. En effet lors de la réalisation d'une prothèse complète un soin tout particulier est apporté au réglage du bourrelet antérieur, qui permet dans la plupart des cas d'obtenir un soutien harmonieux de la lèvre. Cependant dans les cas où la prothèse n'est pas suffisante pour redonner un soutien correct à la lèvre, l'acide hyaluronique peut améliorer l'esthétique et parfaire le traitement prothétique. De plus, depuis l'avènement de l'implantologie, de nombreuses prothèses amovibles complètes sont remplacées par des bridges complets implanto-portés, avec peu de possibilité pour le praticien de soutenir les tissus mous. Désormais, nous pourrons, grâce à l'acide hyaluronique, corriger le volume des tissus mous lors du passage à une prothèse fixée. (96)

3.6.5 Contre-indications

Avant toute intervention le praticien doit s'assurer l'absence de contre-indication :

- Allergie à l'acide hyaluronique
- Produit non résorbable déjà injecté dans la zone concernée
- Poussée d'herpès évolutive
- Pathologie auto-immune
- Maladies granulomateuses
- Maladie allergique grave ou évolutive
- Antécédents de chocs anaphylactiques médicamenteux
- Traitements immunosuppresseurs
- Antécédents d'angines récidivantes associées à un rhumatisme articulaire aigu ou à une endocardite d'Osler.
- Femmes enceintes, ou allaitantes (94)

3.6.6 Bases fondamentales et prérequis au comblement

Chaque zone doit être comblée à une certaine profondeur, que ce soit pour combler une ride, un sillon ou une perte de volume. Les injections sont réalisées dans le derme superficiel, moyen ou profond, selon le site, la profondeur des rides et le produit employé. Chaque défaut doit être traité avec un type d'acide hyaluronique choisi pour sa viscosité et sa rémanence.

Un bilan cutané, doit être réalisé rigoureusement avant le comblement. Le praticien doit analyser le type de peau, le phototype, le type de ride, le relâchement cutané, la présence d'une éventuelle asymétrie faciale. (89)

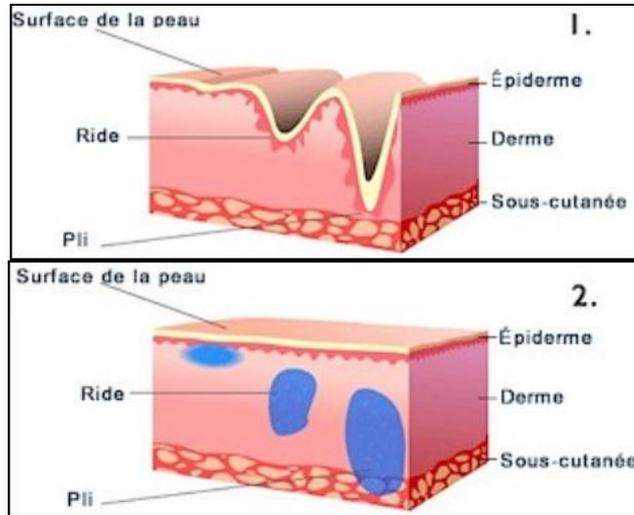


Figure 44 Profondeur d'injection en fonction du défaut.

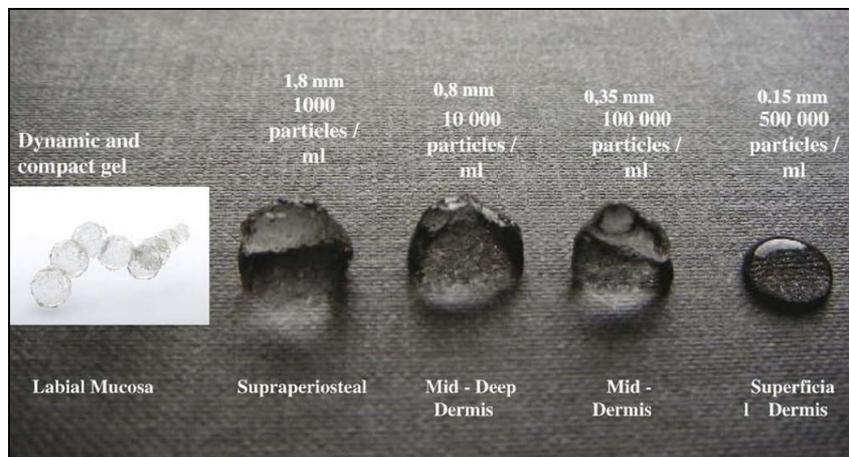


Figure 45 Différents produits de la gamme Restylane® en fonction de nombre de particules par ml ce qui donne un produit plus ou moins fluide. (94)

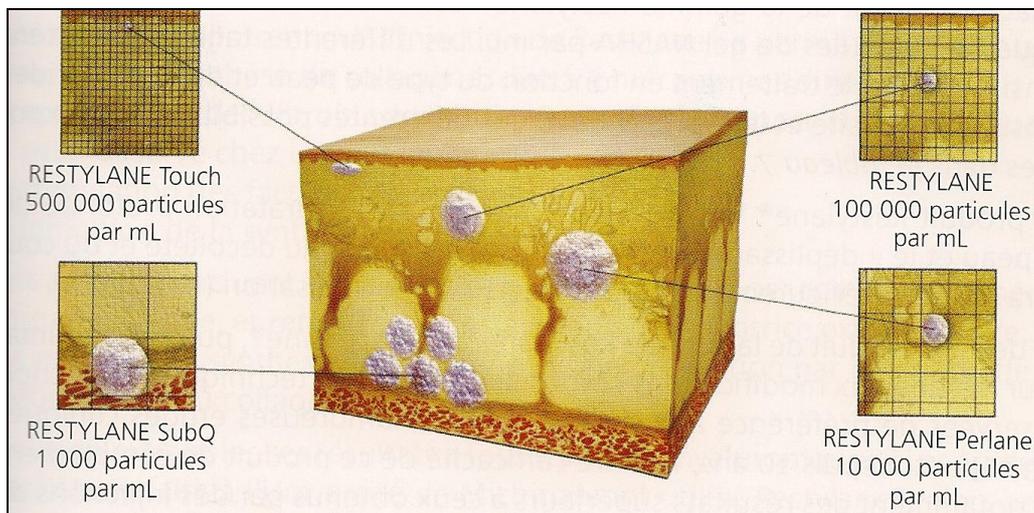


Figure 46 Niveau d'injection des produits Restylane® en fonction de la taille des particules. (89)

3.6.7 Protocole /séance

- **Préparation du matériel nécessaire**

- Aiguilles et/ou microcanules
- Gants stériles et charlotte pour les cheveux
- Crayon dermographique
- Matériel pour l'anesthésie locale
- Produits de comblement sous sachet stériles, avec étiquettes du numéro de lot pour la traçabilité. (89)

- **Préparation du site d'injection**

- Position assise confortable
- Très bon éclairage
- Démaquillage
- Déterision, rinçage, séchage
- Clichés préopératoires
- Application d'un antiseptique
- Marquage des unités anatomiques au crayon dermographique
- Nettoyage des mains
- Travail sous loupe préférable
- Définition avec le patient des sites à injecter et précisions du résultat espéré (89)

- **Anesthésie**

Deux types d'anesthésies peuvent être réalisées en fonction de la zone et du comblement prévu :

- Soit une anesthésie topique est réalisée, grâce à une crème à base de lidocaïne, appliquée en couche mince durant l'heure précédant le traitement.
- Soit une anesthésie du nerf mentonnier (pour la lèvre inférieure) ou du nerf sous-orbitaire est effectuée (pour la lèvre supérieure et le sillon naso-génien) pour un meilleur confort, ou les patients plus anxieux.

Actuellement de nombreux laboratoires incluent une faible dose de lidocaïne dans la seringue de comblement. Ceci permet, associé à une anesthésie topique, d'apporter plus de confort pendant et après l'injection (89)

- **Techniques d'injection**

Les techniques sont variées, et sont adaptées en fonction de la zone traitée. Elles sont présentées dans le schéma qui suit.

Quelle que soit la technique d'injection, il est préférable d'injecter trop profondément avec de moindres bénéfices esthétiques que d'injecter trop superficiellement et de surcorriger.

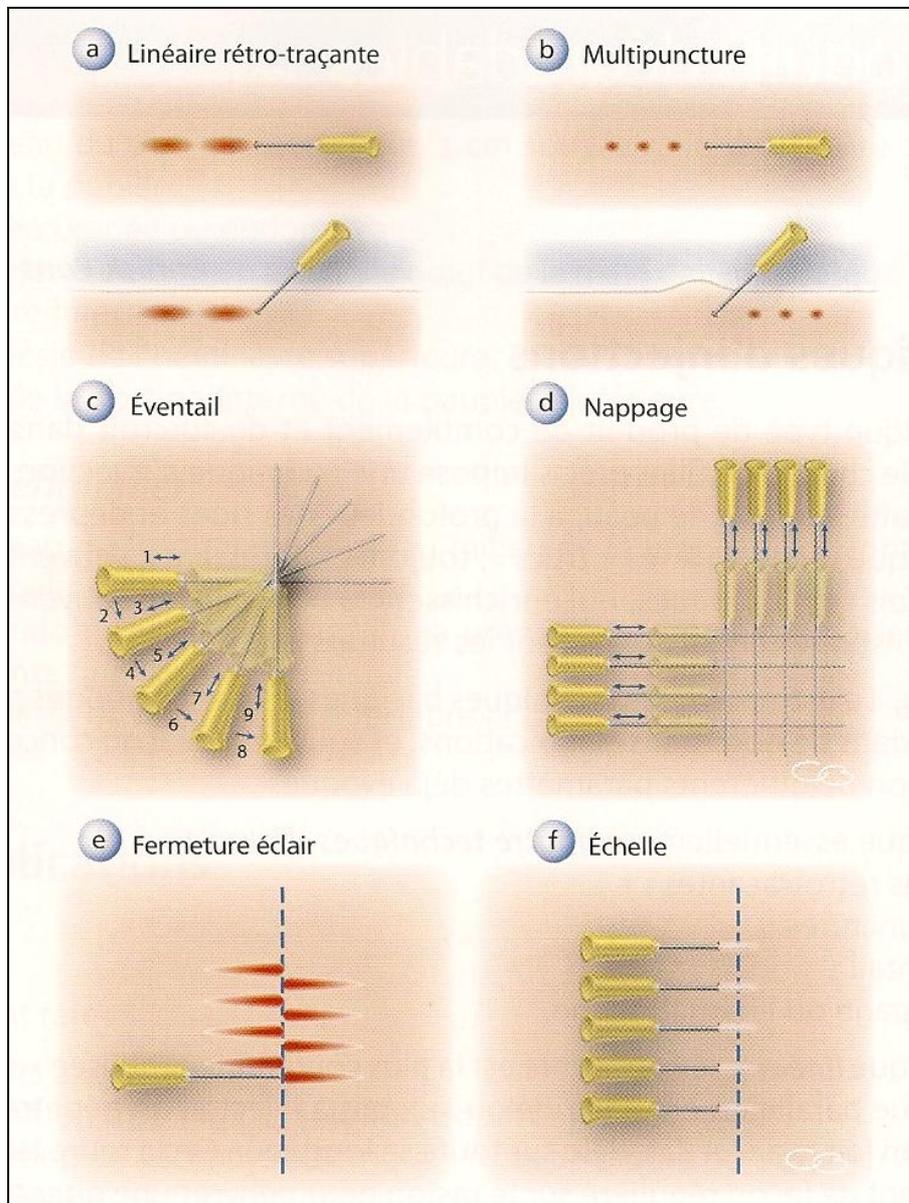


Figure 47 Les différentes techniques d'injection (89)

○ Sillons Naso-géniens

Ils sont traités selon les techniques d'injections rétro-traçante ou multipuncture. La distribution du produit peut se faire en éventail, nappage ou fermeture éclair.

La technique multipuncture permet de réaliser plusieurs points d'injection intradermique et contiguë sur le trajet d'un sillon naso-génien.

Dans ce type d'injection, on insère l'aiguille jusqu'à la garde avec une angulation d'environ 20° par rapport au plan que constitue l'épiderme, puis une fois l'aiguille en place, on injecte lentement l'acide hyaluronique tout en retirant l'aiguille. De proche en proche toute la zone est traitée. (13, 89)



Figure 48 Points d'injection par multipuncture pour traiter les sillons nasogéniens.(96)

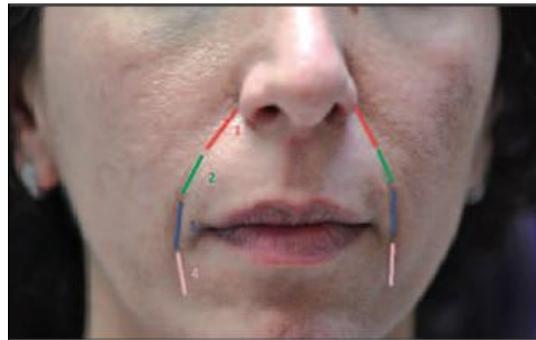


Figure 49 Points d'injections rétro-traçantes pour traiter un sillon naso-génien en rouge 1^{ère} injection rétro-traçante, en vert 2^{ème} injection rétro-traçante, en bleu 3^{ème} injection rétro-traçante, en rose 4^{ème} injection rétro-traçante. (96)

Une autre technique apparue récemment permet de traiter des sillons nasogéniens plus marqués. Il s'agit de l'injection à la canule. L'évolution dans le domaine de l'acier a permis de développer des tubes extrêmement fins et résistants à bout mousse, adapté à la viscosité de l'acide hyaluronique.

L'injection à la canule est indolore, et par un seul point de pénétration, il est possible de traiter toutes les zones du visage qui concernent le chirurgien-dentiste, à savoir : le sillon naso-génien, la lèvre rouge supérieure et inférieure, son ourlet, la lèvre blanche supérieure et inférieure, les plis d'amertume. (96)

Contrairement au biseau des aiguilles pointues, les microcanules sont atraumatiques, leurs bords arrondis permettent de ne pas causer de dommages lors du glissement dans les tissus. Ainsi les vaisseaux ne sont pas altérés, cette technique produit donc très peu d'hématome. (13)

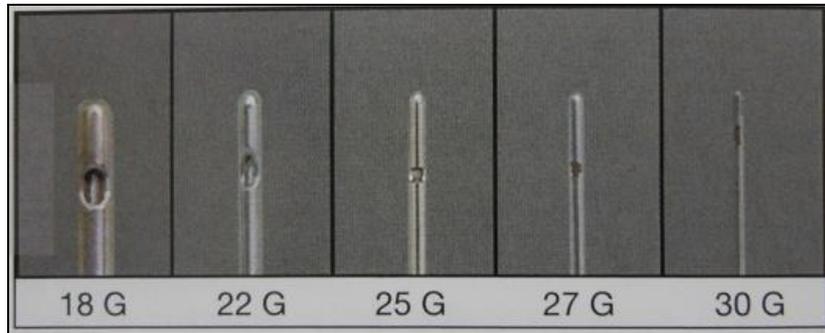


Figure 50 Gamme des micro-canules SoftFil (13)



Figure 51 Injection à la canule. (96)

- Lèvres et Région péri-buccale

C'est une zone délicate, une analyse préalable approfondie doit permettre de proposer un traitement parfaitement personnalisé, afin de recréer la morphologie initiale. Il est intéressant de demander au patient une photo antérieure de cette zone du visage. Ce traitement est douloureux, soit une anesthésie tronculaire du nerf mentonnier et/ou du nerf sous-orbitaire est réalisée, soit l'usage des microcannules rend le geste pratiquement indolore. (13)

Plusieurs effets peuvent être réalisés, en fonction du point d'injection, et de la technique utilisée.

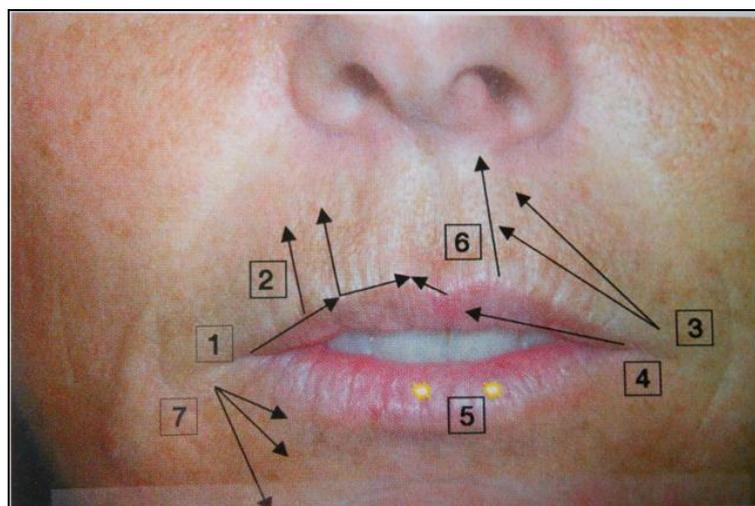


Figure 52 Comblement de la région labiale : points d'injection et tracés. (13)

*Redéfinir le contour des lèvres.

Le point de départ de l'injection est le tiers externe de la lèvre, la technique utilisée est la technique rétro-traçante, par injection le long de la limite peau-vermillon, un massage permet la bonne répartition du produit.

Le traitement se fait grâce à un acide hyaluronique faiblement réticulé, il existe actuellement des produits spécifiques pour les lèvres. (13)



Figure 53 Injection rétro-traçante pour redéfinir le contour des lèvres. (96)

*Traitement des rides verticales de la lèvre blanche.

Le traitement peut être réalisé de différentes manières :

- Ride par ride, grâce à une injection rétrotraçante en partant du vermillon. En cas de rides isolées, la technique d'injection multipuncture perpendiculaire à l'axe de la ride peut être réalisée. (point d'injection 2 sur la figure 52) ;
- Par nappage dermique de toute la partie cutanée de la lèvre supérieure en cas de rides marquées (point d'injection 3 sur la figure 52).

Le plus souvent le produit utilisé est moyennement ou peu réticulé. (13)

*Traitement de la perte de volume

L'injection se fait parallèlement à l'ourlet tout le long de la lèvre supérieure, et dans la partie médiane de la lèvre inférieure ce qui permet d'augmenter la lèvre de manière harmonieuse (point d'injection 4 sur la figure 52).

Pour augmenter la projection en avant de la lèvre, l'acide hyaluronique est déposé dans la sous-muqueuse au niveau de la partie centrale de la lèvre (point d'injection 5 sur la figure 52).



Figure 54 Injection dans la lèvre supérieure pour redonner du volume à la lèvre. (96)

Avec le temps, les crêtes philtrales peuvent s'aplatir

Elles peuvent être redessinées par deux injections rétro-traçantes à partir du bord de la lèvre supérieure (point d'injection 6 sur la figure 52). Cependant chez les patientes qui n'avaient que peu ou pas de crêtes dans leur jeunesse il faut éviter de les marquer.

L'affaissement des commissures labiales (point d'injection 7 sur la figure 52), responsable d'une impression de tristesse peut être traité dans le cadre de la prise en charge de la zone péri-buccale :

- Le but recherché est le relèvement du coin de la bouche ;
- L'injection est faite en triangle en rétrotraçante autour des commissures. (13)

- **Quelques cas cliniques**



Figure 55 Cas clinique, traitement des sillons nasogéniens. (96)

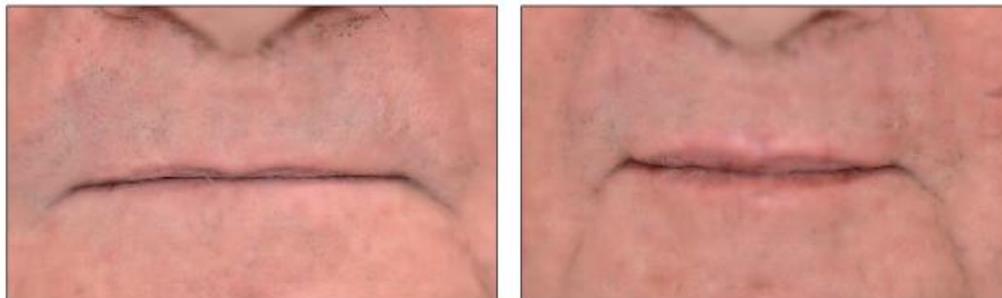


Figure 56 cas clinique, traitement de la perte de volume des lèvres. (96)



Figure 57 Cas clinique traitement de la perte de volume des lèvres: (96)

- **Post-traitement immédiat**

Un massage ferme doit être réalisé au niveau zones injectées de manière à bien répartir le produit de comblement uniformément, et limiter les irrégularités de surface.

Si un hématome est prévisible, recommander au patient d'appliquer du froid dès son arrivée à son domicile.

Prendre des clichés post-opératoires, afin d'évaluer les résultats.

Remettre au patient le dépliant du produit injecté, avec le numéro du lot.

Lui rappeler les conseils post-opératoires suivants : limiter la conversation et les mimiques immédiatement après les injections, ne pas s'exposer au soleil, ou au froid intense pendant 48 heures. (89)

3.6.8 Effets secondaires et Complications

Les effets secondaires sont moins marqués avec la technique de la microcanule.

Le tableau suivant résume les différents effets secondaires possibles suite aux injections d'acide hyaluronique.

Le praticien à l'obligation de signaler sans délai à l'ASNM les effets secondaires graves constatés.

Réactions	Effets secondaires	Durée estimée
Immédiate (1j-15j)	• Hématome, érythème, œdème	8 j
Semi-retardée (15j-3 mois)	• Infection (relative aux conditions d'asepsie) • Nécrose • Inflammation non spécifique	1-6 mois 3mois
Retardée (3-24 mois)	• Allergie, érythème • Pigmentation	1-12 mois
Retardée (rare) (> 3 mois mois-x années)	• Granulome	x mois-définitif

Figure 58 Liste non exhaustive des effets secondaires possibles suite aux injections d'acide hyaluronique. (1)

3.6.9 Suivi

Le suivi permet de diagnostiquer l'apparition d'éventuelles réactions secondaires et d'accompagner le patient dans le cas où elles surviendraient.

De plus, le praticien a un rôle de conseils, notamment sur le rythme des injections. Si le patient est demandeur le praticien doit orienter vers un spécialiste pour d'autres actes de dermatologie esthétique. (94)

3.6.10 Alternatives thérapeutiques

Des injections de collagène peuvent être réalisées, cependant les résultats ne sont visibles que pendant trois mois, contrairement à l'acide hyaluronique pour lesquels les résultats sont visibles entre 6 et 12 mois, selon le degré de réticulation.

Néanmoins les injections de collagène entraîne moins d'oedeme (58)

Des microgreffes de graisse autologue peuvent aussi être réalisées, notamment au niveau des lèvres. (15)

Conclusion

L'acide hyaluronique possède de nombreuses propriétés biologiques et physiologiques remarquables. Cette molécule clef de la matrice extracellulaire du parodonte, a révélé des

effets anti-inflammatoires, un pouvoir cicatrisant et ostéo-inducteur... Sa grande biocompatibilité, un de ses atouts majeurs, lui permet d'être utilisé sans risque, et chez tous les patients. Son utilisation dans de nombreuses spécialités médicales telles que l'ophtalmologie, la dermatologie, et la rhumatologie a été un succès, ce qui à amener d'autres disciplines a étudié ses effets.

Les études publiées ces dix dernières années, ont pu permettre d'élargir son champ d'application à différents domaines de l'odontostomatologie qui sont résumés dans le tableau numéro 12.

De plus, le chirurgien-dentiste peut désormais réaliser des injections de comblement d'acide hyaluronique buccales et péribuccales dans le cadre d'une approche pluri-disciplinaire faisant intervenir soins restaurateurs, prothèse, orthodontie...

Actuellement et depuis 2011 Bogovic et coll. (21), mènent une étude d'évaluation sur les effets potentiels de l'acide hyaluronique comme matériau de coiffage pulpaire direct. Les résultats obtenus jusqu'à présents sembleraient encourageants. En effet ils ont rapporté une stimulation des fibroblastes et odontoblastes, accompagnée d'angiogenèse, favorables à une cicatrisation locale dentinaire. Il est ainsi indirectement crée un environnement propice à la minéralisation. Il apparaît donc que l'acide hyaluronique serait plus biocompatible que les biomatériaux classiques utilisés pour le coiffage direct.

Même si dans certains domaines son efficacité n'est plus à prouver, dans d'autres où son utilisation est amorcée, celle-ci ne pourra être étayée qu'à la suite d'études plus poussées afin de prouver tous ses avantages. Il est donc impératif que des recherches supplémentaires soient effectuées notamment concernant ses mécanismes d'action qui ne sont pas encore connus

Des recherches supplémentaires doivent êtres effectuées, concernant ses mécanismes d'action qui ne sont pas encore tous connus.

Domaine	Applications de l'acide hyaluronique
Médecine et chirurgie orales	<ul style="list-style-type: none"> - Après une ou plusieurs extractions pour améliorer la cicatrisation muqueuse et osseuse. - Pour les aphtes récidivants : pour diminuer la douleur et accélérer leur cicatrisation.

	<ul style="list-style-type: none"> - En substitut salivaire en cas de xérostomie. - En cas d'échec des autres thérapies topiques du traitement du lichen oral.
Implantologie	<ul style="list-style-type: none"> - Après l'extraction pour diminuer le temps de cicatrisation osseuse avant la pose d'implant. - Les 2 mois suivants la pose de l'implant, pour améliorer la cicatrisation et diminuer le risque de complications.
Parodontologie	<ul style="list-style-type: none"> - En adjuvant du traitement des gingivites pour diminuer l'inflammation. - En complément du surfaçage des parodontites chroniques, et des chirurgies d'assainissement. - En RTG, associé, afin de permettre une régénération parodontale. - En chirurgie muco-gingivale, afin de limiter l'inflammation des sites donneurs et/ou receveur. - Au niveau des défauts des papilles gingivales, en injection, pour améliorer l'esthétique.
Prothèse	<ul style="list-style-type: none"> - Pour accélérer la cicatrisation des blessures entraînées par les prothèses amovibles. - Pour accélérer la cicatrisation suite à une préparation intra-sulculaire ou une prise d'empreintes invasives. - Pour parfaire le traitement prothétique, en injection de comblement péri-buccal, lorsque le soutien des tissus mous assuré par la prothèse est insuffisant.
Pathologies discales	<ul style="list-style-type: none"> - Pour le traitement symptomatique des déplacements discaux, et de l'arthrose.
Radiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> - En prévention afin d'éviter l'apparition d'effets secondaires cutanées.

Tableau 10 *Tableau résumant les différentes applications en odontostomatologie de l'acide hyaluronique.*

Références Bibliographiques

I. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE.

Dossier thématique : Produits injectables des comblements de rides : traçabilité et matériovigilance.

<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Principaux-risques-associes-aux-produits-injectables-de-comblement-des-rides>.

II. ALPASLAN GH et ALPASLAN C.

Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements.

J Oral Maxillofac Surg 2001;**59**(6):613-619.

III. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY.

Glossary of periodontal terms.

J Periodontol 1992;**63**(1):47.

IV. ARMITAGE GC.

Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.

Ann Periodontol 1999;**4**(1):1-6.

V. ASLAN M, SIMSEK G et DAYI E.

The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing : Experimental study in rabbits.

J Biomater Appl 2006;**20**(3):209-220.

VI. AURIOL MM et LE CHARPENTIER Y.

Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires.

Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-007-M-1, 1998, **9**.

VII. BALAZS EA.

Hyaluronan as an ophthalmic viscoelastic device.

Curr Pharm Biotechnol 2008;**9**(4):236-238.

VIII. BALLINI A, CANTORE S, CAPODIFERRO S et coll.

Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects.

Int J Med Sci 2009;**6**(2):65-67.

IX. BANSAL J, KEDIGE SD et ANAND S.

Hyaluronic acid : a promising mediator for periodontal regeneration.

Indian J Dent Res 2010;**21**:575-578.

X. BARBER C, POWELL R, ELLIS A et coll.

Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis.

Support Care Cancer 2007;**15**(4):427-440.

XI. BASTERZI Y, SARI A, DEMIRKAN F et coll.

Intraarticular hyaluronic acid injection for the treatment of reducing and non reducing disc displacement of the temporomandibular joint.

Ann Plast Surg 2009;**62**(3):265-267.

- XII. BAYSSE A, PIOTROWSKI B, PIANTONI P et coll.**
Action d'un acide hyaluronique sur la cicatrisation post-extractionnelle. Résultats d'une étude expérimentale.
Inf Dent 2004;**86**(7):385-391.
- XIII. BECHAUX S et MICHAUD T.**
Actes pratiques en dermatologie esthétique. Collection dermatologie esthétique.
Paris : Arnette, 2012.
- XIV. BECKER W, GABITOV I, STEPANOV M et coll.**
Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone : a pilot study.
Clin Implant Dent Relat Res 2010;**12**(1):1-8.
- XV. BELYEA J, HART R, TRITES J et coll.**
A case of autologous microfat grafting in lip reconstruction of a whistle deformity following cancer treatment.
Can J Plast Surg 2010;**18**(4):53-54.
- XVI. BERBIS P.**
Hyaluronan in inflammation, auto-immunity and cardio-vascular diseases.
Ann Dermatol Vénéréol 2010;**137**(suppl 1):40-43.
- XVII. BERTOLAMI CN, GAY T, CLARK GT, et coll.**
Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.
J Oral Maxillofac Surg 1993;**51**(3):232-242.
- XVIII. BEVILACQUA L, ERIANI J, SERRONI I et coll.**
Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis.
Ann Stomatol (Roma) 2012;**3**(2):75-81.
- XIX. BJORNLAND T, GJAERUM AA et MOYSTAD A.**
Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate.
J Oral Rehabil 2007;**34**(8):583-589.
- XX. BOGAERDE VANDEN L.**
Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid : clinical report of 19 consecutive lesions.
Int J Periodont Rest Dent 2009;**29**(3):315-323.
- XXI. BOGOVIC A, NIZETIC J, GALIC N et coll.**
The effects of hyaluronic acid, calcium hydroxide, and dentin adhesive on rat odontoblasts and fibroblasts.
Arh Hig Rada Toksikol 2011;**62**(2):155-161.
- XXII. BRAZAO MAM, BRITO BEZERRA B, CASATI MZ et coll.**
[Hyaluronan does not improve bone healing in critical size calvarial defects in rats-a radiographic evaluation.](#)
Braz J Oral Sci 2010;**9**(2):24-27.

XXIII. BRITO BEZERRA B, MENDES BRAZAO MA, DE CAMPOS ML et coll.

Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical size bone defects.

Clin Oral Implant Res 2012;**23**(8):938-942.

XXIV. BROWN TJ, LAURENT UB et FRASER JR.

Turnover of hyaluronan in synovial joints : elimination of labelled hyaluronan from the knee joint of the rabbit.

Exp Physiol 1991;**76**(1):125-134.

XXV. BUCHSEL PC.

Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions.

Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;**4**(11):1449-1454.

XXVI. CRICKX B.

Structure de la peau. Comprendre la peau. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes.

Ann Dermatol Venereol 2005;**132**:7-32.

XXVII. DARGAUD J, VINKKA-PUHAKKA H, COTTON F et coll.

Étude de l'articulation temporomandibulaire.

Encycl Méd Chir (Paris), Médecine Buccale, 28-025-P-10, 2004, **21**.

XXVIII. DEMAROSI F, SARDELLA A, LODI G et coll.

Hyaluronic acid: biological effects and clinical applications.

J Gen Dent 2007;**1**(2) advance extract.

XXIX. DEREURE O.

Acide hyaluronique et immunité.

Ann Dermatol Vénéréol 2010;**137**(suppl 1):26-29.

XXX. DE ARAÚJO NOBRE M, CINTRA N et MALÒ P.

Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine.

Int J Dent Hyg 2007;**5**(2):87-94.

XXXI. DE SOUZA RF, LOVATO DA SILVA CH, NASSER M et coll.

Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis.

Cochrane Database Syst Rev 2012;**18**(4):CD007261.

XXXII. DRENO B.

Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes.

Ann Dermatol 2009;**136**(Supp 6):247-251.

XXXIII. DUYGU G, GÜLER N, CAM B et coll.

The effects of high molecular weight hyaluronic acid (Hylan G-F 20) on experimentally induced temporomandibular joint osteoarthritis: part II.

Int J Oral Maxillofac Surg 2011;**40**(12):1406-1413.

XXXIV. EICK S, RENATUS A, HEINICKE M et coll.

Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing – a prospective randomized clinical trial.
J Periodontol 2012;octobre (ahead of print).

XXXV. ENGSTRÖM PE, SHI XQ, TRONJE G et coll.

The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing.
J Periodontol 2001;**72**(9):1192-1200.

XXXVI. ESCODA-FRANCOLI J, VASQUEZ-DELGADO E et GAY-ESCODA C.

Scientific evidence on the usefulness of intraarticular hyaluronic acid injection in the management of temporomandibular dysfunction.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2010;**15**(4):644-648.

XXXVII. EXPANSCIENCE® (laboratoire).

Présentation des produits.

<http://www.paroactiv.com/nos-produits/hyalugel-spray-gel-baindebouche-traitements-aphtes>.

XXXVIII. FAVIA G, MARIGGIO MA, MAIORANO F et coll.

Accelerated wound healing of oral soft tissues and angiogenic effect induced by a pool of aminoacids combined to sodium hyaluronate (AMINOGAM).
J Biol Regul Homeost Agents 2008;**22**(2):109-116.

XXXIX. FAWZY EL-SAYED, DAHABA MA, ABOUL-ELA S, et coll.

Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery : a randomized controlled trial.
Clin Oral Invest 2012;**16**(4):1229-1236.

XL. FEDERATION FRANÇAISE D'ESTHETIQUE MEDICALE ET DENTAIRE.

Formations pour les chirurgiens-dentistes.

<http://www.ffemd.fr>.

XLI. FOSCHI D, CASTOLDI L, RADAELLI E et coll.

Hyaluronic acid prevents oxygen freeradical damage to granulation tissue: a study in rats.
Int J Tissue React 1990;**12**(6):333–339.

XLII. GALGUT PN.

The role of hyaluronic acid in managing inflammation in periodontal diseases.
Dent Health 2003;**42**(3):3-6.

XLIII. GALL Y.

Acide hyaluronique structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation.
Ann Dermatol Vénéréol 2010;**137**(suppl 1):30- 39.

XLIV. GALLI F, ZUFFETTI F, CAPELLI M et coll.

Hyaluronic acid to improve healing of surgical incisions in the oral cavity : a pilot multicentre placebo-controlled randomised clinical trial.
Eur J Oral Implantol 2008;**1**(3):199-206.

XLV. GONTIYA G et GALGALI SR.

Effect of hyaluronan on periodontitis, a clinical and histological study.
J Indian Soc Periodontol 2012;**16**(2):184-192.

XLVI. GUARDA-NARDINI L, CADORIN C, FIZZIERO A et coll.

Comparison of 2 hyaluronic Acid drugs for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis.
J Oral Maxillofac Surg 2012;**70**(11):2522-2530.

XLVII. GUARDA-NARDINI L, FERRONATO G, FAVERO L et coll.

Predictive factors of hyaluronic acid injections short-term effectiveness for TMJ degenerative joint disease.
J Oral Rehabil 2011;**38**(5):315-320.

XLVIII. GUARDA-NARDINI L, MANFREDINI D et FERRONATO G.

Short-term effects of arthrocentesis plus viscosupplementation in the management of signs and symptoms of painful TMJ disc displacement with reduction. A pilot study.
J Oral Maxillofac Surg 2010;**14**(1):29-34.

XLIX. GUARDA-NARDINI L, MASIERO S et MARIONI G.

Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthrosis: intra-articular injection of sodium hyaluronate.
J Oral Rehabil 2005;**32**(10):729-734.

L. GUARDA-NARDINI L, OLIVO M, FERRONATO G et coll.

[Treatment effectiveness of arthrocentesis plus hyaluronic acid injections in different age groups of patients with temporomandibular joint osteoarthritis.](#)
J Oral Maxillofac Surg 2012;**70**(9):2048-2056.

LI. GUARDA-NARDINI L, STIFANO M, BROMBIN C et coll.

A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;**103**(6):14-22.

LII. HAMMAD HM, HAMMAD MM, ABDELHADI IN et coll.

Effects of topically applied agents in intra-oral wound healing in a rat model a clinical and histomorphometric study.
Int J Dent Hygiene 2011;**9**(1):9-16.

LIII. HEPGULER S, AKKOC YS, PEHLIVAN M et coll.

The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint.
J Oral Rehabil 2002;**29**(1):80-86.

LIV. HUANG L, CHENG Y, KOO PL et coll.

The effect of hyaluronan on osteoblast proliferation and differentiation in rat calvarial-derived cell-cultures.
J Biomed Mater Res 2003;**66**(4):880-884.

LV. JACOB A, BRIAN MD, FADDIS T et coll.

MeroGel hyaluronic acid sinonasal implants osteogenic implications.
Laryngoscope 2002;**112**(1):37-42.

LVI. JENTSCH H, POMOWSKI R, KUNDT G et coll.

Treatment of gingivitis with hyaluronan.
J Clin Periodontol 2003; **30**(2):159-164.

LVII. JOHANSEN A, TELLEFSEN M, WIKESJÖ U et coll.

Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis.
J Periodontol 2009;**80**(9):1493-1497.

LVIII. JON PERENACK, DDS, MD

Treatment options to optimize display of anterior dental esthetics in the patient with the aged lip.
J Oral Maxillofac Surg 2005;**63**(11):1634-1641.

LIX. KOSHAL A, PATEL P, BOLT R et coll.

A comparison in post-operative healing of sites receiving non-surgical debridement augmented with and without a single applications of hyaluronan 0,8 % gel.
Prev Dent 2007;**2**(4):34-37.

LX. KUMAR S, JURASIC E, BARTON M et coll.

Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence.
J Med Imaging Radiat Oncol 2010;**54**(3):264-279.

LXI. LATAILLADE JJ, ALBANESE P et UZAN G.

Implication of hyaluronic acid in normal and pathological angiogenesis. Application for cellular engineering.
Ann Dermatol 2010;**37**(suppl 1):15-22.

LXII. LA LETTRE

Injection d'acide hyaluronique les frontières de notre capacité ne se négocient pas.
La Lettre 2012;**106**(4):5-11.

LXIII. LEE JH, JUNG JY et BANG D.

The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease.
J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;**22**(5):590-595.

LXIV. LIGUORI V, GUILLEMIN C, PESCE GF et coll.

Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy.
Radiother Oncol. 1997;**42**(2):155-161.

LXV. LINDHE J, LANG NP et KARRING T.

Periodontal and implant dentistry. 5e ed.
Copenhagen : Munksgaard, 2008.

LXVI. MANFREDINI D, BONNINI S, ARBORETTI R et coll.

Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections.
Int J Oral Maxillofac Surg 2009;**38**(8):827-834.

LXVII. MANFREDINI D, PICOTTI F et GUARDA-NARDINI L.

Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature.
J Craniomandibul Pract 2010;**28**(3):166-176.

LXVIII. MANFREDINI D, RANCITELLI D, FERRONATO G et coll.

Arthrocentesis with or without additional drugs in temporomandibular joint inflammatory-degenerative disease: comparison of six treatment protocols.

J Oral Rehabil 2012;**39**(4):245-251.

LXIX. MASSON F.

Skin hydration and hyaluronic acid.

Ann Dermatol Vénéréol 2010;**137**(suppl 1):23-25.

LXX. MELCHER AH.

On the repair periodontal tissues.

J Periodontol 1976;**47**(5):256-260.

LXXI. MENDES RM, SILVA GAB, LIMA MF et coll.

Sodium hyaluronate accelerates the healing process in the tooth sockets of rats.

Arch Oral Biol 2008;**53**(12):1155-1162.

LXXII. MESA FL, ANEIROS J, CABRERA A et coll.

Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease.

Histol Histopathol 2002;**17**(3):747-753.

LXXIII. META : ADVANCED MEDICAL TECHNOLOGY.

Hyaloss Matrix

<http://www.metahosp.com/meta/modules.php?name=Main&file=article&sid=20>

LXXIV. MOSELEY R, WADDINGTON RJ et EMBERY G.

[Hyaluronan and its potential role in periodontal healing.](#)

Dent Update 2002;**29**(3):144-148.

LXXV. MOUNTZIARIS PM, KRAMER PR et MIKOS AG.

Emerging intra-articular drug delivery systems for the temporomandibular joint.

Methods 2009;**47**(2):134–140.

LXXVI. MOYSTAD A, MORK-KNUTSEN BB et BJORNLAND T.

Injection of sodium hyaluronate compared to a corticosteroid in the treatment of patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a CT evaluation.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;**105**(2):53-60.

LXXVII. NANJI A.

Ten Cate's Oral histology, development, structure and function. 6e ed.

Saint Louis : Mosby, 2003.

LXXVIII. NEEDLEMAN IG, WORTHINGTON HV, GIEDRYS-LEEPER E et coll.

Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects.

Cochrane Database Syst Rev 2006;**19**(2):1-37.

LXXIX. NOLAN A, BADMINTON J, MAGUIRE J et coll.

The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus.

J Oral Pathol Med 2009;**38**(3):299-303.

LXXX. NOLAN A, BAILLIE C, BADMINTON J et coll.

The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration.

J Oral Pathol Med 2006;**35**(8):461–465.

LXXXI. NUSGENS BV.

Hyaluronic acid and extracellular matrix : a primitive molecule?
Ann Dermatol Vénéréol 2008;**135**(suppl 1):35-38.

LXXXII. PAGE RC et KORNMAN KS.
The pathogenesis of human periodontitis: an introduction.
Periodontol 2000 1997;**14**:9-11.

LXXXIII. PARK MS, CHANG JY, KANG JH et coll.
Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida.
Oral Dis 2010;**16**(4):382-387.

LXXXIV. PICO JL, AVILA-GARAVITO A et NACCACHE P.
Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology.
Setting Oncologist 1998;**3**(6):446-451.

LXXXV. PILLONI A, ANNIBALI S, DOMINCI F et coll.
Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized clinical pilot study.
Annali di Stomatologia 2011;**2**(3-4):3-9.

LXXXVI. PIRNAZAR P, WOLINSKY L, NACHNANI S et coll.
Bacteriostatic effects of hyaluronic acid.
J Periodontol 1999;**70**(4): 370-374.

LXXXVII. PISTORIUS A, [MARTIN M](#), [WILLERSHAUSEN B](#) et coll.
The clinical applications of hyaluronic acid in gingivitis therapy.
Quintessence 2005;**36**(7/8):531-538.

LXXXVIII. POMARED N.
Derme et vieillissement : technique de comblement.
Ann Dermatol Vénéréol 2008;**135**(suppl 1):35-38.

LXXXIX. PONS-GUIRAUD A et BUI P.
L'Art du comblement et de la volumétrie en esthétique. Collection dermatologie esthétique.
Rueil Malmaison : Arnette, 2009.

XC. PORTER SR et SCULLY C.
Aphthous ulcers (recurrent).
Clin Evid 2007;**11**(1):1766–1773.

XCI. PRATO J, ROTUNDO R, MAGNANI C et coll.
An autologous cell hyaluronic acid graft technique for gingival augmentation : a case series.
J Periodontol 2003;**74**(2):262-267.

XCII. PROST-SQUARCIONI C, FRAITAG S et HELLER M.
Histologie fonctionnelle du derme.
Ann Dermatol Vénéréol 2008;**135**(1):5-20.

XCIII. RODRIGUES SV, ACHARVA AB, BHADBHADE S et coll.
Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent.
Oral Health Prev Dent 2010;**8**(4):389-394.

XCIV. ROMAGNOLI M et BELMONTESI M.
Hyaluronic acid-based fillers : theory and practice.

Clin Dermatol 2008;**26**(2):123-159.

XCV. SAKAI A, AKIFUSA S, ITANO N et coll.

Potential role of high molecular weight hyaluronan in the anti-Candida activity of human oral epithelial cells.
Med Mycol 2007;**45**(1):73-79.

XCVI. SALAMA JP.

Les injections d'acide hyaluronique dans une activité dentaire.
Rev Orthop Dento Faciale 2012;**46**(2):195-204.

XCVII. SASAKI T et WATANABE C.

Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid.
Bone 1995;**16**(1):9-15.

XCVIII. SATO S, OGURI S, YAMAGUCHI K et coll.

[Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up.](#)
J Maxillofac Surg 2001;**29**(2):89-93.

XCIX. SCHMIDLIN P.

Risques et effets indésirables des traitements parodontaux.
Schweiz Monatssch Zahnmed 2012;**122**(5):432-437.

C. SHI Z, GUO C et AWAD M.

Hyaluronate for temporomandibular joint disorders.
Cochrane database Syst Rev 2003;(1):CD002970.

CI. SUKUMAR S et DRIZHAL I.

Hyaluronic acid and periodontitis.
Acta Medica (Hradec Kralove) 2007;**50**(4):225-228.

CII. TARNOW D, ELIAN N, FLETCHER P et coll.

Vertical distance from the crest of bone to the height of the interproximal papilla between adjacent implants.
J Periodontol 2003;**74**(12):1785-1788.

CIII. TEH BM, SHEN Y, FRIEDLAND PL et coll.

[A review on the use of hyaluronic acid in tympanic membrane wound healing.](#)
Expert Opin Biol Ther 2012;**12**(1):23-36.

CIV. THONGPRASOM K, CARROZZO M, FURNESS S et coll.

Interventions for treating oral lichen planus.
Cochrane Database Syst Rev 2011;**6**(7):1-79.

CV. UNIVERSITE DE NANTES.

La matrice extra-cellulaire.
<http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/592.pdf>.

CVI. VABRES P.

Acide hyaluronique, embryogenèse et morphogenèse.
Ann Dermatol Vénéreol 2010;**137**(suppl 1):9-14.

CVII. VANGELISTI R, PAGNACCO O et ERRA C.

Hyaluronic acid in the topical treatment of gingival inflammations : preliminary clinical trial.
Transl AttualitaTerapeutica Int 1997;**15**:1-7.

CVIII. VOIGT J.

Hyaluronic acid derivatives and their healing effects on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds : a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.
Wound Rep Reg 2012;**20**(3):317-331.

CIX. VOKURKA S, SKADORVA J, HRUSKOVA R et coll.

The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation.
Med Sci Monit 2011;**17**(10):572-576.

CX. WEIGEL PH, FULLER GM et LEBOEUF RD.

A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing.
J Theor Biol 1986;**119**(2):219–234.

CXI. WEIGEL PH, HASCALL VC et TAMMI M.

Hyaluronan synthases.
Biol Chem 1997;**272**(22):13997-14000.

CXII. XU Y, HÖFLING K, FIMMERS R et coll.

Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis.
J Periodontol 2004;**75**(8):1114-1118.

CXIII. YEUNG RW, CHOW RL, SAMMAN N et coll.

Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;**102**(4):453-461.

CHOUKROUN Elise. – L’acide hyaluronique intérêts et perspectives au niveau de la sphère buccale.- 70 f. ; 58 ill. ; 12 tabl. ; 113 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent ; Nantes ; 2013)

RESUME

L’acide hyaluronique est un glycosaminoglycane présent dans la matrice extra-cellulaire du tissu conjonctif des vertébrés. En plus de son rôle structurel il est impliqué dans plusieurs procédés physiologiques et biologiques notamment l’inflammation, l’angiogenèse et la cicatrisation.

Plusieurs études rapportées dans ce travail évaluent son efficacité de traitement et son utilisation dans plusieurs spécificités : parodontologie, chirurgie-orale, réhabilitation esthétique péri-orale, pathologies de l’ATM...

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Odontologie

MOTS CLES MESH

Acide hyaluronique - Hyaluronic acid
Dentisterie - Dentistry
Cicatrisation – Wound healing
Chirurgie – Surgery
Esthétique – Esthetics.

JURY

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN
Directeur : Monsieur le Docteur Saïd KIMAKHE
Co-directrice : Mademoiselle le Docteur Céline BORIES
Assesseur : Monsieur le Docteur François BODIC
Invité : Madame le Docteur Nathalie SOUEIDAN-LE LÉANNEC