

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

Année : 2012

Thèse n° 063

**INGENIERIE TISSULAIRE ET REGENERATION
PARODONTALE**

Thèse pour le Diplôme d'Etat de
Docteur en chirurgie dentaire

Présentée et soutenue publiquement par

PAGBE NDOBO Pauline Féline

Née le 10 mai 1986 à Douala

Le 14 novembre 2012 devant le jury ci-dessous :

Président : Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseur : Docteur Céline BORIES

Directeur : Docteur Xavier STRUILLOU

Co-directeur : Professeur Pierre WEISS

TABLE DE MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	p. 5
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	p. 7
REFERENCES POUR LA LECTURE CRITIQUE DES ARTICLES	p.9
INTRODUCTION	p.10

CHAPITRE 1 : LES TRAITEMENTS DE MALADIES PARODONTALES : de la réparation à la régénération.....p.13

1. LES MALADIES PARONDONTALES	p.13
1.1. DEFINITION	p.13
1.2. LE PARODONTE	p.13
1.2.1. LE PARODONTE SUPERFICIEL	p.14
1.2.2. LE PARODONTE PROFOND : SYSTEME D'ATTACHE	p.14
1.3. LES TRAITEMENTS	p.15
1.3.1. LES TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX	p.15
1.3.1.1.Définition	p.15
1.3.1.2.But	p.15
1.3.1.3.Moyens	p.16
1.3.1.3.1. L'apprentissage personnalisé de l'hygiène dentaire	p.16
1.3.1.3.2. Les facteurs de rétention de plaque	p.16
1.3.1.3.3. Etape mécanique	p.17
a. le détartrage.....	p.17
b. le surfaçage.....	p.17
1.3.1.3.4. Etape chimique	p.17
1.3.2. LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX	p.18
1.3.2.1.Définition	p.18
1.3.2.2.But	p.18
1.3.2.3.Moyens	p.18
a. Chirurgie d'assainissement des poches.....	p.19
b. Chirurgie mucogingivale.....	p.19
c. Traitement des furcations.....	p.19
1.3.3. LES TRAITEMENTS DE SURFACE RADICULAIRE	p.20
1.3.3.1.But	p.21
1.3.3.2.Fibronectine	p.21
1.3.3.3.Les agents chimiques Acide citrique, Tétracycline et EDTA	p.22
1.3.3.4.L'Emdogain	p.22
1.3.4. LA REGENERATION TISSULAIRE GUIDEE	p.24
1.3.4.1.Principe	p.25
1.3.4.2.Les membranes	p.26
1.3.4.2.1. les membranes non résorbables	p.26
1.3.4.2.2. les membranes résorbables	p.26
1.3.5. LES GREFFES PAR COMPLEMENT DE BIOMATERIAUX	p.28

1.3.5.1. Les biomatériaux d'origine naturelle.....	p.29
1.3.5.1.1. les autogreffes.....	p.29
1.3.5.1.2. les allogreffes.....	p.30
1.3.5.1.3. les xéno-greffes.....	p.30
1.3.5.2. Les biomatériaux d'origine synthétique.....	p.31
1.3.5.2.1. Phosphate de calcium biphasique.....	p.31
1.3.5.3. Les associations de différentes techniques.....	p.32
1.3.5.3.1. Régénération tissulaire guidée, le traitement chimique radiculaire et les biomatériaux d'origine synthétique.....	p.32

CHAPITRE 2 : L'INGENIERIE ET REGENERATION PARODONTALE : de la régénération tissulaire aux thérapies moléculaire et cellulaire.....p.33

1. LA REGENERATION PARODONTALE.....	p.33
1.1. DEFINITION.....	p.34
1.2. LES PRINCIPES BIOLOGIQUES.....	p.34
1.2.1. Processus de cicatrisation par réparation.....	p.34
1.2.2. Processus de cicatrisation par régénération	p.36
1.2.3. Aspects cellulaire et moléculaire.....	p.39
1.2.4. Espoirs actuels.....	p.40
2. LES BIOMATERIAUX ET L'INGENIERIE TISSULAIRE.....	p.41
2.1. LES BIOMATERIAUX POUR SUPPORT MOLECULAIRE ET CELLULAIRE.....	p.41
2.1.1. Le cahier de charge d'un biomatériau support.....	p.41
2.1.2. Les modes d'association et intérêts cliniques.....	p.42
2.1.3. Les différents types de biomatériaux.....	p.42
Les biomatériaux conventionnels.....	p.42
Les biomatériaux fabriqués par assistance d'ordinateur.....	p.44
2.1.4. Les résultats des études	p.44
2.1.5. Les conclusions.....	p.45
3. UNE NOUVELLE APPROCHE MOLECULAIRE : FACTEURS DE CROISSANCE.....	p.46
3.1. DEFINITION.....	p.46
3.2. OBJECTIF ET INTERET CLINIQUE.....	p.47
3.3. LES DIFFERENTS FACTEURS DE CROISSANCE.....	p.47
3.3.1. PDGF.....	p.48
3.3.1.1. Activités biologiques.....	p.49
3.3.1.2. Résultats des études.....	p.49
Les concentrés plaquettaires.....	p.50
Le facteur PDGF.....	p.59
3.3.2. BMP	p.64
3.3.2.1. Activités biologiques.....	p.64
3.3.2.2. Résultats des études.....	p.65
4. LE TRANSFERT GENIQUE DANS L'INGENIERIE TISSULAIRE.....	p.69
4.1. DEFINITION.....	p.69
4.2. LES DIFFERENTS VECTEURS.....	p.69
4.2.1. Les Vecteurs viraux.....	p.70
4.2.2. Les Vecteurs non viraux.....	p.71
4.3. LES DIFFERENTES TECHNIQUES.....	p.71

4.4. LES RESULTATS DES ETUDES.....	p.72
5. THERAPIE CELLULAIRE : TECHNIQUE INNOVANTE POUR L'INGENIERIE TISSULAIRE PARODONTALE.....	p.74
5.1. DEFINTION	p.77
5.2. OBJECTIF ET UTILISATION.....	p.78
5.3. LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES.....	p.79
5.3.1. Les cellules isolées de la moelle osseuse.....	p.79
5.3.1.1.Les moyens d'isolation.....	p.79
5.3.1.2.Les résultats des études.....	p.80
5.3.1.3.Les conclusions.....	p.82
5.3.2. LES CELLULES ISOLEES DES TISSUS DENTAIRES	p.83
5.3.2.1.Les cellules dérivées du ligament parodontal.....	p.83
5.3.2.1.1. Les Moyens d'isolation.....	p.83
5.3.2.1.2. Les résultats des études.....	p.83
5.3.2.1.3. Les conclusions.....	p.86
5.3.2.2.Les cellules dérivées du follicule dentaire.....	p.87
5.3.2.2.1. Les Moyens d'isolation.....	p.87
5.3.2.2.2. Les résultats des études.....	p.87
5.3.2.2.3. Les conclusions.....	p.88
5.3.3. LES CELLULES SOUCHES MODIFIEES GENETIQUEMENT.....	p.88
5.3.3.1.Définition.....	p.88
5.3.3.2.Procédé de modification génétique.....	p.88
5.3.3.3.Intérêt clinique et résultats des études.....	p.89
5.3.3.4.les conclusions.....	p.89
CONCLUSION.....	p.91
BIBLIOGRAPHIE.....	p.93

LISTE DES ABREVIATIONS

ABREGE	SIGNIFICATION
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ALP	Alcaline Phosphatase
ANAES	Autorité Nationale d 'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARN	Acide Ribonucléique
BC	Bénéfice Clinique
BCP	Biphasic ceramic phosphate
BM	Bone derived porous bone mineral
BMP	Bone Morphogenetic Protein
CD	Cluster de Différenciation
CI	Conflit d'Interêt
CS	Cellules Souches
CSLP	Cellules Souches du Ligament Parodontal
CSM	Cellules Souches Mésenchymateuses
CSMO	Cellules souches de la Moelle Osseuse
CSOA	Cellules Souches de l'Os Alvéolaire
DFBA	Demineralized Freezedried Bone Allograft
DNS	Différence Non Significative
DS	Différence Significative
EDTA	Ethylene Diamine Tétraacetic Acid
EMD	Enamel Matrix Derived
FD	Follicule Dentaire
FGF	Fibroblast Growth Factor
HA	HydroxyApatite
HAS	Haute Autorité de Santé
IGF	Insulin Growth Factor
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
LPS	LipoPolySaccharides
NDP	Niveau De Preuve scientifique
PDGF	Platelet Derived Growth Factor

PRF	Platelet Rich Fibrin
PRP	Platelet Rich Plasma
RTG	Régénération tissulaire guidée
TGF	Transforming Growth Factor
VEGF	Vascular Epithelial Growth Factor

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Illustration du surfaçage à l'aveugle.....	p.17
Figure 2 : Illustration de surfaçage sous lambeau.....	p.19
Figure 3 : Séparation radiculaire.....	p.19
Figure 4 : Amputation radiculaire.....	p.20
Figure 5 : Effet <i>in vitro</i> des tensions mécaniques sur les cellules du ligament parodontal.....	p.23
Figure 6 : Principe de la régénération tissulaire guidée.....	p.25
Figure 7 : Différentes topographies de surface des membranes pouvant être utilisées en RTG.....	p.27
Figure 8 : Facteurs sur lesquels travaille l'ingénierie tissulaire.....	p.33
Figure 9 : Différentes étapes de la cicatrisation parodontale.....	p.36
Figure 10 : Actions cellulaires des différents facteurs de croissance.....	p.48
Figure 11 : Méthode d'isolation du concentré plaquettaire PRP.....	p.50
Figure 12 : Méthode d'isolation du concentré plaquettaire PRF.....	p.57
Figure 13 : Résultats des effets de la concentration de PDGF sur la synthèse de collagène des cellules du ligament parodontal.....	p.59
Figure 14 : Différents vecteurs de transfert génique.....	p.69
Figure 15 : Différentes techniques de thérapie génique.....	p.72
Figure 16 : Différentes origines des cellules souches	p.75
Figure 17 : Différentes classifications des cellules souches selon KOCH.....	p.77

Tableau I : Les agents pour le traitement chimique de surface radiculaire.....p.21

Tableau II : Les types cellulaires et les molécules participant à la
régénération.....p.38

Tableau III : Sources tissulaires des cellules souches.....p.76

REFERENCES POUR LA LECTURE CRITIQUE DES ARTICLES

Les articles scientifiques utilisés pour cette thèse bibliographique sont jugés selon le tableau de niveaux de preuves suivant.

Grade des recommandations	
Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ essais comparatifs randomisés de forte puissance ▪ méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ▪ analyse de décision basée sur des études bien menées 	preuve scientifique établie
Niveau 2	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ essais comparatifs randomisés de faible puissance ▪ études comparatives non randomisées bien menées ▪ études de cohortes 	présomption scientifique
Niveau 3	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ études cas-témoins 	faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ études comparatives comportant des biais importants ▪ études rétrospectives ▪ séries de cas ▪ études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	

ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. 2000

[http://www.anaes.fr/ANAES/publications.nsf/\(ID\)/70171430934C8F6CC125693E004C0903/\\$file/analiterat.pdf](http://www.anaes.fr/ANAES/publications.nsf/(ID)/70171430934C8F6CC125693E004C0903/$file/analiterat.pdf)

*signifie que l'article ne peut être classé ni selon les niveaux de preuve scientifique, ni selon les grades de recommandations de ce tableau.

INTRODUCTION

Les maladies parodontales ou parodontopathies peuvent être définies comme des maladies inflammatoires d'origine infectieuse et multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents. (ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / mai 2002)

Ces maladies ont des impacts sur la qualité de vie des patients et des impacts économiques pour les patients et l'assurance maladie. Il s'agit d'un problème de santé publique.

En France, une étude de 1997 portant sur 1000 personnes a montré que 12% de la population avait des gencives saines, 80,4% avait une gingivite, 26,6% avait des poches \leq à 5 mm et 1,6% des poches à 6 mm (Durocher et coll., 2002).

Les maladies parodontales chez l'adulte a une prévalence de 30 à 50% dans la plupart des pays du monde (Durocher et coll., 2002).

Les traitements classiques proposés permettent la réparation des tissus avec la formation du long épithélium de jonction. Ce dernier est un tissu cicatriciel qui permet de stopper la progression de la maladie.

L'ingénierie tissulaire est le croisement de plusieurs disciplines utilisant le principe du biomimétisme. Il s'agit en l'occurrence de la biologie cellulaire, du génie génétique, du génie biochimique et biophysique, et du génie de l'informatique et des matériaux. L'ingénierie tissulaire a pour but de développer des substances biologiques qui vont restaurer la fonction et la structure.

Durant ces deux dernières décennies, l'ingénierie tissulaire parodontale a permis non seulement d'améliorer les procédures réparatrices mais aussi de mettre en oeuvre des thérapeutiques capables de régénérer les tissus détruits par la parodontite.

Cependant les techniques régénératives comme par exemple la régénération tissulaire guidée (RTG) ne permettent pas une régénération parodontale prédictible et les résultats cliniques sont aléatoires.

Le but des récentes recherches est de trouver des alternatives aux techniques régénératives dites conventionnelles.

Tout d'abord, il a fallu comprendre le mécanisme de régénération, les différents acteurs qui interviennent. En effet, pour qu'une régénération parodontale soit réussie, il faut une synchronisation entre les cellules, qui sont les cellules souches, et les molécules qui sont les facteurs de croissance. L'ingénierie tissulaire a ainsi pu suggérer que les thérapies, qui miment au mieux la cicatrisation, pourraient rendre les résultats cliniques reproductibles et stimuler la régénération d'un vrai ancrage parodontal.

C'est ainsi qu'ont émergé les nouvelles approches moléculaires et cellulaires de l'ingénierie tissulaire pour la régénération parodontale.

Le but de cette thèse est de faire le point sur les différentes avancées de l'ingénierie tissulaire et leurs intérêts cliniques en parodontologie.

CHAPITRE 1 : LES TRAITEMENTS DE MALADIES PARODONTALES : DE LA REPARATION A LA REGENERATION

1. LES MALADIES PARONDONTALES

1.1. DEFINITION

Les maladies parodontales sont des maladies multifactorielles inflammatoires, d'origine infectieuse. Elles sont le résultat du déséquilibre entre les défenses de l'hôte et les agressions bactériennes, en d'autres termes elles sont dues à la conjonction de bactéries et à une réponse inflammatoire modifiée. Ce déséquilibre intervient lorsque plusieurs facteurs sont réunis (Socransky et Haffajee, 2002) (Socransky et Haffajee 1992) :

- la présence de bactéries parodontopathogènes,
- l'absence de bactéries protectrices,
- l'environnement buccal défavorable,
- un système immunitaire passif.

Elles causent des atteintes réversibles qui sont les gingivites et des atteintes irréversibles, les parodontites.

Les maladies parodontales, en particulier les parodontites, causent la destruction du tissu de soutien de la dent, ce qui entraîne une perte d'attache voire même une expulsion spontanée des dents.

1.2. LE PARODONTE

Le parodonte est le tissu de soutien de la dent. Sa formation se fait au cours de l'éruption dentaire. Il comprend la gencive, le cément, l'os alvéolaire et le ligament parodontal. Ces derniers sont divisés en deux parties : l'une superficielle et l'autre profonde. La partie superficielle protège la partie profonde, mais une altération sur l'une aura des conséquences sur l'autre.

1.2.1. Le parodonte superficiel

Melcher en 1976, (Melcher, 1976) introduit le concept de « compartimentalisation » du parodonte qui comprend quatre compartiments : la gencive, le ligament parodontal, le cément et l'os alvéolaire.

Seul le premier compartiment constitue le parodonte superficiel.

La gencive est la partie visible constituée de :

- la gencive libre,
- la gencive attachée,
- la muqueuse alvéolaire.

Elle est le siège de manifestations parodontales comme la gingivite et le témoin d'atteintes sous-jacentes chroniques irréversibles. La gingivite est due à l'accumulation de plaque dentaire au niveau cervical. On observe des signes cliniques comme des rougeurs, des saignements gingivaux, l'apparition de poches supragingivales et d'un œdème localisé.

1.2.2. Le parodonte profond : le système d'attache

Il s'agit des trois derniers compartiments de Melcher (Melcher, 1976). Le parodonte profond est touché en cas de parodontite. Celle-ci cause la destruction des tissus suivants:

- le cément,
- l'os alvéolaire,
- le ligament parodontal (constitué du ligament gingival et du ligament alvéolodentaire).

Cette destruction a pour conséquence la perte d'attache de la dent à son tissu conjonctif. La perte d'attache se caractérise par une diminution de l'ancrage osseux de la dent, visible radiologiquement, et une disparition de l'attache conjonctive qui lie la dent à son support osseux. Cette alvéolyse peut aller jusqu'à causer la mobilité dentaire et l'expulsion spontanée des dents atteintes.

Ces éléments constitutifs du parodonte profond ont une origine mésenchymateuse. Plus précisément certains comme le cément, la paroi ligamentaire de l'os et le ligament alvéolo- dentaire proviennent du follicule dentaire d'origine ectomésenchymateuse et les autres (à savoir le ligament gingival et l'os alvéolaire) proviennent de cellules d'origine mésenchymateuse.

1.3. LES TRAITEMENTS

Le but des traitements parodontaux est d'obtenir une réparation des tissus lésés. La réparation est définie comme l'ensemble des processus biologiques et cellulaires qui aboutissent au rétablissement de la continuité d'un tissu sans toutefois restituer l'architecture et la fonction (Socransky et Haffajee, 2002). Ils ont pour objectif de rendre la zone traitée, biocompatible à la cicatrisation (Somerman, 2011).

1.3.1. LES TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX

1.3.1.1. Définition

Les traitements non chirurgicaux sont des thérapies anti-infectieuses. Par le biais d'approches mécaniques, les traitements permettent d'éliminer le biofilm microbien responsable des maladies parodontales. Il s'agit d'une thérapeutique initiale ou étiologique.

On sait que la flore bactérienne et la réponse inflammatoire jouent un rôle dans le déclenchement des parodontites. Ils sont considérés comme des facteurs favorisants. Cependant, même si les parodontites sont des maladies infectieuses, la spécificité bactérienne au sens strict est loin d'être établie. La flore bactérienne est un facteur indispensable mais la parodontite se déclenche après l'intrication d'autres facteurs.

1.3.1.2. But

La thérapeutique initiale qui consiste à éliminer le tartre et de désorganiser le biofilm dentaire, a pour but de :

- réduire le nombre de bactéries pathogènes,
- diminuer la quantité d'endotoxines.

Ceci permettra de rétablir une flore compatible à la santé parodontale et de maintenir les résultats à long terme.

1.3.1.3. Moyens

Le traitement associe une étape mécanique et une autre chimique. Toutes deux sont précédées par l'apprentissage personnalisé de l'hygiène dentaire et de la suppression des facteurs de rétention de plaque.

1.3.1.3.1. L'apprentissage personnalisé de l'hygiène dentaire

Cette étape est primordiale pour assurer la pérennité des résultats thérapeutiques, car elle passe par la prise de conscience du patient de sa qualité d'acteur essentiel dans la stabilisation de sa maladie.

Elle consiste à enseigner le contrôle de plaque avec le matériel d'hygiène adéquat et la bonne technique de brossage.

Il est important d'éliminer la plaque dentaire ou biofilm. Cette dernière est constituée d'une ou plusieurs communautés bactériennes entourées de polysaccharides extracellulaires (Socransky et Haffajee, 2002). Il se crée en son sein un environnement physico-chimique favorable à la croissance des différentes espèces bactériennes (Marsh PD, et Martin MV, 1999). Parmi ces dernières, il existe des bactéries parodontogènes qui peuvent exprimer leur virulence (Dufour T. et Svoboda, 2005).

1.3.1.3.2. Les facteurs de rétention de plaque

Certains facteurs rendent impossible le contrôle de plaque. Leur suppression semble évidente quand on sait que la plaque dentaire ou bactérienne constitue le facteur étiologique essentiel au développement des pathologies parodontales. Il s'agit de facteurs comme les caries, les obturations débordantes, les couronnes en sur contour et en sous contour, et les dents non conservables.

1.3.1.3.3. L'Etape mécanique

a. Le détartrage

C'est un procédé qui élimine le tartre supragingival et juxtagingival. Ce dernier n'est autre que de la plaque bactérienne calcifiée. De ce fait, il permet la diminution de l'inflammation du parodonte superficiel. Il désorganise le biofilm par le biais d'instruments ultrasoniques.

b. Le surfaçage

Il consiste en l'élimination du tartre au niveau radiculaire et du ciment infiltré pour permettre une cicatrisation. Après une anesthésie locale, au moyen de curettes de Gracey, on surface toutes les racines qui ont été exposées à la parodontite.

Des études montrent qu'à l'issue d'un surfaçage, il peut persister du tartre mais qu'une attache épithéliale est possible malgré ce tartre résiduel (Listgarten et Ellegaard, 1973). Dans les thérapies parodontales, le plus important serait de recréer un milieu biocompatible à la cicatrisation et non pas une élimination totale du tartre.



Figure 1 « chirurgie plastique en parodontologie ». Borghetti A, Monnet Corti V. 2ème édition. Editions CdP; 2008.

1.3.1.3.4. L'Etape chimique

Si par le brossage, les patients arrivent à éliminer la plaque dentaire sur les faces dentaires accessibles (Bergenholtz, Bjorne, et Vikström, 1974). Ceci est plus difficile pour les secteurs inter dentaires, d'où l'importance d'adjuvant chimique (D. Adams et Addy, 1994). Il s'agit du contrôle chimique de la plaque non minéralisée, par la prescription d'antiseptiques.

De nombreux produits sont cités dans la littérature (Bergenholtz et Hänström, 1974) (D. Adams et Addy, 1994) :

- Antibiotiques : tétracycline et pénicilline
- Bis-guanides : chlorhexidine, alexidine
- Huiles essentielles : thymol, eucalyptol
- Ion métalliques : zinc, étain, cuivre
- Extrait de plante : sanguinarine
- Ammonium quaternaire : chlorure de cétylpyridinium, Héxétidine
- Surfactants : sulfate de sodium laurylé
- Benzoate de sodium
- Amines fluoré et fluorure d'étain

Le digluconate de chlorhexidine, molécule de référence, permet : l'inhibition de la formation de plaque grâce à ses propriétés bactéricide (large spectre) et antimitotique et cytolytique vis-à-vis de l'herpès.

1.3.2. LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

1.3.2.1.Définition

Il s'agit de l'étape qui suit le traitement étiologique. Il faut assainir le parodonte en éliminant la plaque sous gingivale qui persiste.

1.3.2.2.But

La chirurgie d'assainissement parodontale est indiquée pour permettre le nettoyage des surfaces chargées de toxines bactériennes et de tartre dentaire. Elle permet de réduire la profondeur des poches, de gagner en attache clinique (Marboeufet coll., 2003).

1.3.2.3.Moyens

Plusieurs méthodes existent. Les traitements chirurgicaux des maladies parodontales sont très nombreux. Le praticien choisit en fonction des défauts, de la profondeur de poches, et du résultat esthétique souhaité.

a) Chirurgie d'assainissement des poches

On procède à un surfaçage sous lambeau qui consiste à décoller la gencive en épaisseur totale, de manière à avoir un accès direct et visuel aux surfaces radiculaires à nettoyer.

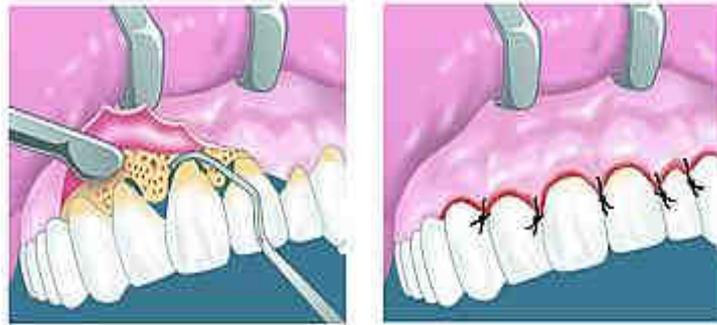


Figure 2 « chirurgie plastique en parodontologie ». Borghetti A, Monnet Corti V. 2ème édition. Editions CdP; 2008.

Il y a des techniques moins utilisées qui consistent à la résection des poches supragingivales sous anesthésie locale soit par gingivectomie à biseau externe, soit par un lambeau de Widmann modifié.

b) Chirurgie mucogingivale

Il s'agit de chirurgie plastique parodontale. Elle consiste à recouvrir les surfaces dentaires victimes de récession, en déplaçant de la gencive : ce sont les lambeaux déplacés. On peut aussi utiliser des greffes de gencives pour recouvrir les récessions.

c) Traitement des furcations

Les furcations sont des zones inter-radiculaires qui peuvent présenter une résorption osseuse lors des parodontites. Cette résorption osseuse signe la présence de plaque, de tartre et de toxines dans cette zone.

On propose, pour éliminer cette plaque, des traitements comme :

- La séparation radiculaire ou hémisection, consiste à couper une dent en deux et d'en faire deux entités.

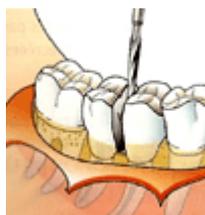


Figure 3 « chirurgie plastique en parodontologie ». Borghetti A, Monnet Corti V. 2ème édition. Editions CdP; 2008.

- la tunnelisation qui permet de rendre la furcation accessible à la brosse inter dentaire, par un élargissement de cette furcation en direction coronaire.
- l'amputation radiculaire consiste à supprimer la racine la plus atteinte. Elle a pour but, de supprimer la lésion et de faciliter le nettoyage de cette zone pour éviter une recolonisation par la plaque et donc une récurrence de la parodontite (Struillou et Dersot, 2002).

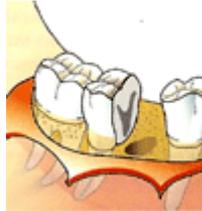


Figure 4 « chirurgie plastique en parodontologie ». Borghetti A, Monnet Corti V. 2ème édition. Editions CdP; 2008.

1.3.3. LES TRAITEMENTS DE SURFACE RADICULAIRE

Lors de maladies parodontales, les surfaces radiculaires des dents voient leur structure se modifier. L'infiltration des endotoxines ou lipopolysaccharides (LPS) au sein des fibres de Sharpey cause leur destruction ainsi que celle du système d'attache.

La réimplantation de racines non traitées, ayant été exposées à une parodontite, dans des alvéoles au parodonte sain, n'entraîne pas de réattache conjonctive. Ceci s'observe surtout au niveau des parties radiculaires, exposées à la parodontite. Ceci signifie que, pour déclencher le processus de réattache, la surface radiculaire ne doit plus présenter de ciment infiltré ni de plaque.

En d'autres termes, la surface radiculaire joue un rôle essentiel dans la cicatrisation parodontale. En effet, c'est sur cette zone qu'adhèrent les cellules responsables de la cicatrisation.

Ceci a conduit à l'émergence de traitement radiculaire avec des agents, pour amorcer la régénération du parodonte. Plusieurs agents ont été étudiés ces dernières années (tableau 1) (Bartold et coll., 2000).

Tableau 1. traitement chimique de surface radiculaire
Mordançage acide
Acide citrique
Tétracycline
Détergents
Cetylpyridinium chloride
Sodium <i>N</i> -lauroyl sarcosine
Agents chélatants
Ethylenediaminetetraacetic acide EDTA
Acide étatique
Enzymes
Protéines de liaison
Fibronectine
Facteurs de croissance

Tableau 1 issu de "Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology." Bartold PM. Periodontol. 2000. 2000 Oct;24:253–69.

Il s'agit de l'acide citrique, de la tétracycline, du chlorure de cetylpyridium, de l'EDTA (ou acide éthylène diamine tétra acétique), de la fibronectine, de facteurs de croissance. Leur avantage était leur facilité et leur rapidité d'utilisation. (Dumitrescu et Dumitrescu, 2011)

1.3.3.1. But

Le traitement radiculaire a pour but de :

- permettre l'élimination de la smear layer et du ciment infiltré,
- déminéraliser la surface radiculaire,
- délivrer une action antimicrobienne,
- stimuler la réponse cellulaire,
- permettre la différenciation des cémentoblastes. (Mariotti, 2003)

1.3.3.2. Fibronectine

La fibronectine est une protéine qui joue un rôle dans l'adhésion cellulaire à la matrice extracellulaire. Lorsque l'on utilise la fibronectine sur une surface radiculaire, on observe une déminéralisation qui expose les anciennes fibres de collagènes. Celles-ci vont interagir avec les nouvelles fibres et former le nouveau ligament parodontal.

Cette méthode ne produit pas de résultats prévisibles et cause parfois des ankyloses. (Bartold et coll., 2000) (Marks et Mehta, 1986)

1.3.3.3. Acide citrique, Tétracycline et EDTA

Pour évaluer l'efficacité de leur usage dans le traitement de surfaces radiculaires, une méta- analyse de 2003, a montré, en se basant sur 34 études histologiques et cliniques (26 sur acide citrique, 5 pour la tétracycline, et 3 pour EDTA), qu'il n'y a aucun effet bénéfique à l'application de ces agents. Ceci a été conclu après observation des critères suivants : la profondeur de poches, le gain d'attache, et la régénération osseuse (Blomlöf L et coll., 2000) (Blomlöf, Jonsson et coll., 2000).

En effet, il y a eu un engouement, il y a une trentaine d'années pour ces agents, car les résultats *in vitro* étaient encourageants. Par contre, les expériences sur l'homme n'ont pas confirmé ce qui avait pu être observé. Ils sont devenus obsolètes dans la pratique courante.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Blomlöf et coll.	Méta analyse	Effet de la préparation chimique radiculaire	Aucun BC	1*	A*	non

1.3.3.4. Emdogain®

Il s'agit de dérivés de protéines amélaire. Ils sont très utilisés par les cliniciens sous forme de gel, car il y a une vraie stimulation de la cicatrisation et de la régénération parodontale (Academy report, 2005).

Selon le rapport du sixième consensus européen de parodontologie en 2008, il est admis et prouvé que les dérivés des protéines de l'émail augmentent la prolifération des cellules du ligament, des fibroblastes, des ostéoblastes. Ils régulent la formation osseuse, mais leur rôle dans la cémentogénèse n'a pas été prouvé (Palmer et Cortellini, 2008).

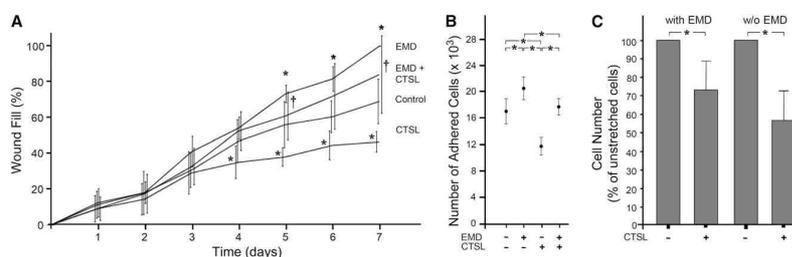
Les protéines de l'émail entraînent bien une régénération parodontale, mais il faut des tensions mécaniques faibles au niveau du parodonte pour avoir un résultat optimal, en termes de gain d'attache (Nokhbehsaim et coll., 2011).

Dans une étude *in vitro* de 2011, Nokhbehsaim et coll., ils ont soumis des cellules du ligament parodontal traitées par les protéines dérivées de l'émail, à des forces cycliques (de différentes amplitudes) pendant 14 jours . Il faut noter que ce délai de 14 jours est le temps nécessaire pour la cicatrisation parodontale (Somerman, 2011).

Nokhbehsaim et coll., ont évalué entre les deux groupes de cellules :

- la synthèse de facteurs de croissance (VEGF, RUNX2),
- la prolifération cellulaire par le nombre de cellules,
- l'adhésion cellulaire,
- la synthèse de calcium.

On constate que les tensions, même faibles entraînent une augmentation du délai de cicatrisation et une diminution de synthèse des facteurs de croissance.



A) L'effet de forces mécaniques basses (CTSL) sur la cicatrisation. Le pourcentage est présenté en présence et en absence d'EMD.

B) Effet des forces sur l'adhérence cellulaire à 4 heures.

C) Effet des tensions sur le nombre des cellules en présence et en absence d'EMD à 6 jours. Pourcentage de cellules non étirées.

Pour l'analyse statistique, l'analyse des variations à sens unique et le test de Tukey ont été appliqués. Significativement différent ($P < 0.05$).

Figure 5 issue de "Interactions of enamel matrix derivative and biomechanical loading in periodontal regenerative healing" Nokhbehsaim M et coll. J. Periodontol. 2011 Dec;82(12):1725–34.

En outre, des forces occlusales importantes nuiraient à l'action de l'Emdogain® sur les cellules responsables de la cicatrisation. Il s'agit d'hypothèses d'études *in vitro* qui doivent être confirmées par des études *in vivo* puis des essais cliniques.

Une étude de 2005 va plus loin en démontrant que lorsque les mécanorécepteurs des tissus parodontaux ne sont pas recréés par régénération, les tissus parodontaux résistent mal aux forces mécaniques qui leur sont appliquées (Rahaman et Mao, 2005).

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Nokhbehsaim et coll.	In vitro	Cellules du ligament parodontal	DS p<0.05	*	*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

Dans la pratique générale, les résultats cliniques suite à l'application de ces protéines amélaire entraînent une cicatrisation. Cependant, cette dernière reste aléatoire dans certains cas.

Et on peut les associer avec d'autres techniques comme la Régénération Tissulaire Guidée (RTG) ou même l'associer à des biomatériaux (Sculeanet coll., 2008).

1.3.4. LA REGENERATION TISSULAIRE GUIDEE

La régénération est la reconstruction d'une partie lésée ou détruite d'un tissu, de manière à ce que l'architecture et la fonction de ce tissu soient complètement restaurées. Etant donné que ni le sondage, ni l'analyse radiologique ne permet de savoir avec précision la qualité d'attache et la quantité du gain d'attache ; l'analyse histologique reste la seule méthode d'évaluation.

Pour pouvoir régénérer du parodonte et obtenir une attache conjonctive fonctionnelle, il faut recréer du néocément, des fibres de Sharpey, une paroi ligamentaire sur l'os alvéolaire, et un épithélium de jonction (Melcher,1976) (Ramseier et coll., 2012).

1.3.4.1. Principe

La régénération est la restauration des tissus lésés *ad integrum*. Le parodonte comporte plusieurs cellules : les cellules épithéliales, les cellules conjonctives, les cellules osseuses, les cellules desmodontales (Cortellini et Tonetti, 2000).

Lors de la cicatrisation, toutes les cellules du parodonte entrent en compétition. Les cellules épithéliales sont les plus rapides à migrer et à se multiplier. Ceci empêche les autres cellules de s'exprimer. Il se forme donc très rapidement, un long épithélium de jonction. Ce dernier peut être considéré comme un tissu cicatriciel mais il ne s'agit pas de retour *ad integrum* avec toutes les différentes structures du parodonte.

Dans cet ordre d'idées, le principe de la RTG est fondé sur la promotion de la régénération du système d'attache et de l'os, en interposant une membrane entre la gencive et la racine pour exclure la prolifération épithéliale de la cicatrisation. (Karring et coll., 1993)

Ainsi on obtient un espace favorable à la maturation du caillot, siège des interactions cellulaires.

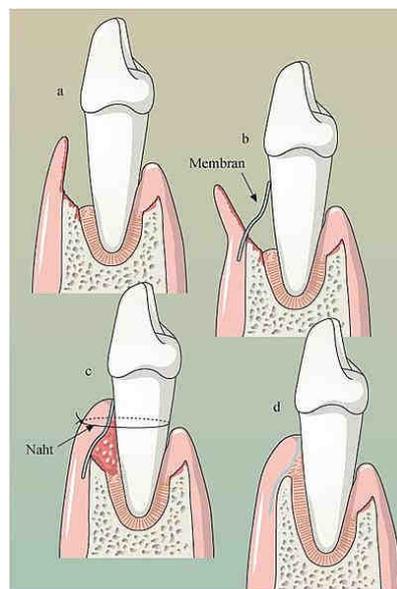


Figure 6 Borghetti A, Monnet Corti V. chirurgie plastique en parodontologie. 2ème édition. Editions CdP; 2008.

Les premières études cliniques et histologiques chez l'animal, puis chez l'homme, ont montré que les techniques de RTG à l'aide de membranes, non résorbables ou résorbables, permettaient d'obtenir une régénération de l'attache parodontale, une régénération osseuse et favorisaient la néoformation du ciment.

Les études de suivi de cas et les études cas-témoins, des années 2000, montrent, qu'à l'issue du traitement de lésions intraosseuses profondes par membranes, il y a une amélioration des paramètres cliniques (réduction de la profondeur de poches, le gain d'attache clinique, et un gain de comblement osseux) (Owen et coll., 2005). La méta-analyse de Cortellini en 2000 confirme ces résultats. (Cortellini et Tonetti, 2000)

Les résultats de la RTG semblent prévisibles et reproductibles à condition de maîtriser la technique opératoire.

1.3.4.2. Les membranes

1.3.4.2.1. Les membranes non résorbables

Les membranes non résorbables ou poly-tétra-fluoré expansé, permettent l'exclusion sélective de cellules épithéliales. La procédure requiert deux temps opératoires. Elles sont rigides et de type millipore. Plusieurs études montrent un gain d'attache deux à trois fois supérieur par rapport aux groupes contrôle. Les seuls inconvénients restent le risque de récession, le risque d'infection et la tendance à l'exposition de la membrane. Tout ceci rend les résultats aléatoires (Somerman, 2011). Pour pallier à ces contraintes, on a développé des membranes résorbables.

1.3.4.2.2. Les membranes résorbables

Elles sont moins rigides et ne nécessitent qu'un temps opératoire. On peut avoir des membranes à base d'acide polylactique, de polyglycolique ou de collagène. La rigidité plus faible de celles-ci, leur confère une facilité à s'écraser sous les tissus mous. (Owen et coll., 2005)

Par ailleurs, il faut coordonner le temps de résorption de la membrane et le temps de colonisation des cellules sur la surface radiculaire, pour permettre une régénération parodontale.

Le fait de ne pas maîtriser la vitesse de résorption peut être contourné par le traitement de surface des membranes. Selon une étude *in vitro* récente (2005) (Owen et coll., 2005), les différences de topographies d'une membrane peuvent permettre de contrôler le comportement des différents types cellulaires.

Les membranes barrière sont utilisées pour supporter la régénération osseuse en bloquant physiquement la migration des cellules épithéliales. Owen et coll. ont conçu des membranes dont la topographie superficielle peut inhiber la migration et la prolifération cellulaire épithéliale d'un côté. Et de l'autre côté de la membrane, on a une surface qui guide la migration des ostéoblastes vers la zone désirée.

Les membranes composées d'un copolymère PLGA (Poly Lactic Glycol Acid) (85:15) mélangé avec MePEG (methoxy poly ethylene glycol), ont été utilisées pour avoir des surfaces avec des topographies lisses (a), des topographies avec des cannelures (b et d) et d'autres mordancées avec de l'acide (c).

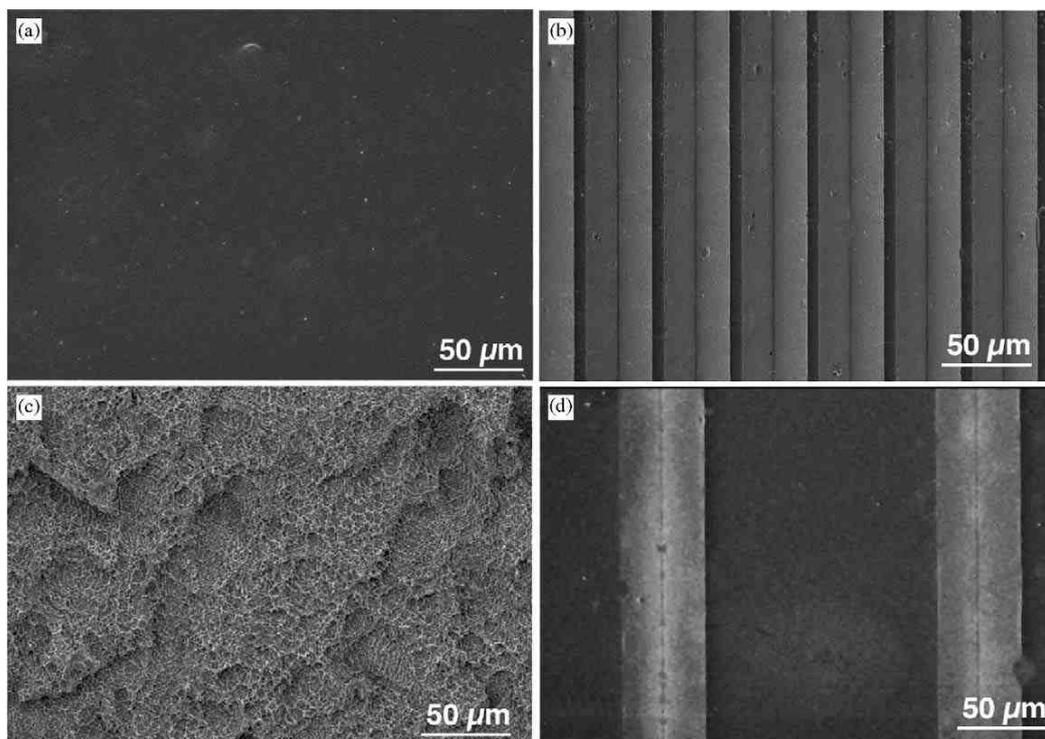


Figure 7 PLGA membrane controlling cell behaviour for promoting tissue regeneration. *Biomaterials*. Owen GR, Jackson J, Chehroudi B, Burt H, Brunette DM. A 2005 Dec;26(35):7447–56. (a) correspond aux surfaces lisses, (b) aux surfaces avec des cannelures de 30 μm de large et espacées de 45 μm. (c) aux surfaces mordancées et (d). aux surfaces avec des cannelures plus espacées entre elles. 145 μm

Pour les cellules épithéliales, leur prolifération augmente sur les surfaces lisses et les surfaces mordancées à l'acide. Cette prolifération est plus importante après 5 jours d'observation. Par contre on n'observe aucune direction préférentielle en ce qui concerne leur diffusion. Sur les surfaces avec des cannelures, on n'observe pas de prolifération ni de migration préférentielle.

Pour les ostéoblastes, la diffusion et leur nombre ont augmenté après 5 jours sur toutes les surfaces.

Ces résultats suggèrent que des topographies superficielles, reproduites sur les côtés opposés d'une membrane de polymères, puissent inhiber la prolifération et la migration des cellules épithéliales et promouvoir la prolifération et la migration directionnelle d'ostéoblastes.

Si on traite les surfaces des membranes de façon à avoir les topographies superficielles appropriées, on peut avoir la possibilité d'améliorer les résultats cliniques dans les procédures de régénération tissulaire parodontale (Owen et coll., 2005).

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Owen et coll	In vitro	Ostéoblastes et cellules épithéliales sur des surfaces à topographies différentes	les surfaces avec des cannelures, inhibent la prolifération et la migration des ostéoblastes	*	*	non

Il serait donc possible d'augmenter ou réduire la prolifération d'un type de cellules et même d'orienter leur migration. Ceci serait possible avec le traitement topographique des membranes.

1.3.5. LES GREFFES PAR COMPLEMENT DE BIOMATERIAUX

Les conférences de consensus de Chester (Royaume-Uni, 1986, 1991) ont proposé la définition suivante des biomatériaux, généralement admises par la communauté scientifique et médicale : « *matériau non vivant, utilisé dans un dispositif médical et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques, qu'il participe à constitution d'un appareillage à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe, ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou assistance) fonctionnelle* ».

Lors de traitements de maladies parodontales, on peut proposer aux patients le comblement des défauts osseux par des biomatériaux. Lorsque le biomatériau est amené à disparaître partiellement ou totalement pour être remplacé par le tissu d'origine, on parle alors de biomatériaux de substitution des tissus calcifiés.

Le cahier des charges d'un biomatériau de substitution (LeNihouannen, 2006):

- Biocompatible : la propriété de ne pas entraîner de réaction tissulaire inflammatoire aigüe ou chronique et de ne pas empêcher la différenciation correcte des tissus.
- Bioactif : la capacité à induire une réaction biologique spécifique favorable à l'activité tissulaire et cellulaire (résorption et ostéoconduction osseuse)
- Biofonctionnel : la capacité à remplacer la fonction du tissu substitué.
- Stérilisable
- Absence de risque de transmission de maladie infectieuse ou parasitaire
- Absence de réaction immunitaire
- Pas de toxicité du produit d'origine et de ses produits de dégradation
- Fabrication et stockage faciles
- Moindre coût.

En thérapeutique parodontale, les biomatériaux sont nécessaires pour combler les défauts osseux et générer une augmentation du niveau osseux dans certaines situations dentaires.

En général, on traite les défauts intraosseux ou les lésions angulaires avec ces biomatériaux. En effet, ces produits marchent mais à condition d'avoir des parois résiduelles et des corticales correctes (LeNihouannen, 2006). Ils sont utilisés pour leur propriété ostéoconductive. Pour remplacer le tissu osseux, on peut avoir recours aux matériaux d'origine naturelle ou d'origine synthétique.

1.3.5.1.les biomatériaux d'origine naturelle

Pour un souci de clarté, les greffes seront associées à ce groupe, bien qu'il ne s'agisse pas de biomatériaux. Ces derniers sont par définition un tissu non vivant.

1.3.5.1.1. Les autogreffes

Il s'agit de prélever de l'os sur le patient même, pour le replacer au niveau du défaut ou lésions intraosseuses. Le site de prélèvement est la symphyse mentonnière en dentisterie.

Les seuls avantages sont :

- le manque de risque de rejet,
- un coût moindre.

Le stock est limité, la douleur post opératoire et une nécrose éventuelle du site donneur sont les nombreux inconvénients qui poussent les cliniciens à privilégier d'autres types de greffes (LeNihouannen, 2006).

1.3.5.1.2. Les allogreffes

On prélève du tissu osseux dans la même espèce que le patient receveur. Le donneur et le receveur sont différents. C'est une pratique qui est de plus en plus rare à cause du coût, de la sécurité microbiologique et de la bonne efficacité du greffon (Reynolds et coll., 2010).

1.3.5.1.3. Les xénogreffes

On prélève le greffon osseux sur une espèce différente. En général c'est de l'os bovin, et des dérivés de corail, que l'on purifie avec un traitement physico chimique. Leur efficacité discutable a été démontrée par de nombreuses études (Reynoldset coll., 2010) (AlGhamdi et coll., 2010a) (AlGhamdi et coll., 2010b).

Par contre plus récemment, on aurait trouvé le moyen d'améliorer les résultats de ces matériaux, en d'autres termes le moyen d'augmenter la quantité d'os néoformé. Ceci en associant à l'alcaline phosphate (ALP) aux greffons et aussi à des membranes résorbables (Oortgiesen et coll., 2012).

L'alcaline phosphatase a été disposée sur bio-Gide® et du Bio-Oss®. Quarante-huit rats, qui ont eu des défauts parodontaux, ont été traités selon l'une des stratégies suivantes, associées d'une membrane résorbable :

- soit avec une xénogreffe seule (bio-Gide®)
- soit par bio-Gide® imprégné d'ALP et Bio-Oss®
- soit par bio-Gide® et Bio-Oss® imprégné d'ALP
- soit les deux biomatériaux imprégnés d'ALP

La membrane était imprégnée d'ALP pendant 30 minutes.

In vivo, les résultats ont montré qu'après 2 semaines, la reformation osseuse était supérieure dans les groupes associant ALP, xénogreffes et membranes, par rapport aux autres groupes. L'application d'ALP améliorait la performance de ces matériaux dans la RTG.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Song et coll	<i>In vivo</i>	Xénogreffe imprégnée d'ALP	DS p<0.05	*	*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

1.3.5.2. Les biomatériaux d'origine synthétique

Nous n'allons qu'évoquer les biomatériaux synthétiques les plus utilisés qui sont les phosphates de calcium biphasique.

1.3.5.2.1. Les phosphates de calcium biphasique

Dans la pratique courante les biomatériaux synthétiques, sont utilisés à cause de leur rapport bénéfice/risque. Il n'y a pas de problème de rejet, ni de limitation du site donneur. Ils sont modulaires, adaptables, et performants.

Il s'agit de biocéramique. Les phosphates de calcium biphasique (BCP) sont les biomatériaux ou les biocéramiques les plus utilisées. Leur composition chimique très proche de celle de la phase minérale de l'os, leurs propriétés biologiques et leur biocompatibilité en font d'excellents produits de substitution osseuse (Nery et coll., 1992).

Les BCP sont des biomatériaux qui ont été développés aux Etats unis en 1985 par Lynch, Nery et Legeros. BCP est un mélange d'hydroxyapatite HA et phosphate tricalcique β (β TCP).

L'hydroxyapatite ou HA se lie chimiquement à la matrice osseuse et permet une ostéoconduction et le phosphate tricalcique se résorbe mieux mais se lie faiblement à l'os. Le mélange donne un matériau qui se lie à l'os et peut se résorber pour guider l'ostéoconduction. Les différents rapports de concentrations entre le HA et β (β TCP) influencent la régénération osseuse. En effet, un ratio élevé de 85/15 de HA / β (β TCP) donne un gain d'attache et une régénération osseuse plus importants (Nery et coll., 1992).

1.3.5.3. Les Associations de différentes techniques

1.3.5.3.1. Régénération tissulaire guidée, traitement de surface radiculaire et Biomatériaux d'origine synthétique

Il est possible d'associer la RTG aux biomatériaux. Dans la littérature, il n'a pas été montré de bénéfice certain à cette association par rapport aux techniques utilisées séparément pour les défauts intraosseux à trois parois. Par contre pour les défauts à deux parois, on observe un effet bénéfique quant à l'utilisation d'un biomatériau avec la RTG (Sculean et coll., 2008).

La combinaison entre les protéines de l'émail (EMD) et les BCP n'apporte aucun bénéfice clinique. L'utilisation d'acide citrique en préambule de RTG n'augmente pas l'efficacité de cette dernière (Nery et coll., 1992).

L'association entre la fibronectine, l'acide citrique et la RTG, ne montre aucune différence significative entre le groupe témoin et les groupes contrôle, en ce qui concerne la réattache conjonctive et le gain de niveau osseux. Il n'y a donc aucun intérêt à traiter la surface radiculaire avant une RTG (Palmer et Cortellini, 2008).

Malgré les avancées technologiques pour améliorer les thérapeutiques par greffes, celles-ci ne garantissent pas de retour *ad integrum*. Alors l'ingénierie tissulaire s'est tournée vers de nouvelles approches biomimétiques qui pourraient apporter des réponses en terme de régénération parodontale.

CHAPITRE 2 : L'INGENIERIE ET REGENERATION PARODONTALE : DE LA REGENERATION TISSULAIRE AUX THERAPEUTIQUES MOLECULAIRE ET CELLULAIRE.

1. LA REGENERATION et / ou CICATRISATION PARODONTALE

Il est important de comprendre le processus biologique qui régit la cicatrisation parodontale, pour savoir comment et à quel moment peuvent intervenir les nouvelles thérapeutiques de l'ingénierie tissulaire.

Selon Riha [Riha et coll, 2005], l'ingénierie tissulaire se définit :

- soit par ses applications. L'ingénierie tissulaire permet la fabrication de biomatériaux qui vont pouvoir restaurer des tissus.
- soit par ses bases scientifiques. L'ingénierie tissulaire est une triade scientifique : un support, des cellules et des signaux dans le but de créer un tissu biologiquement actif.

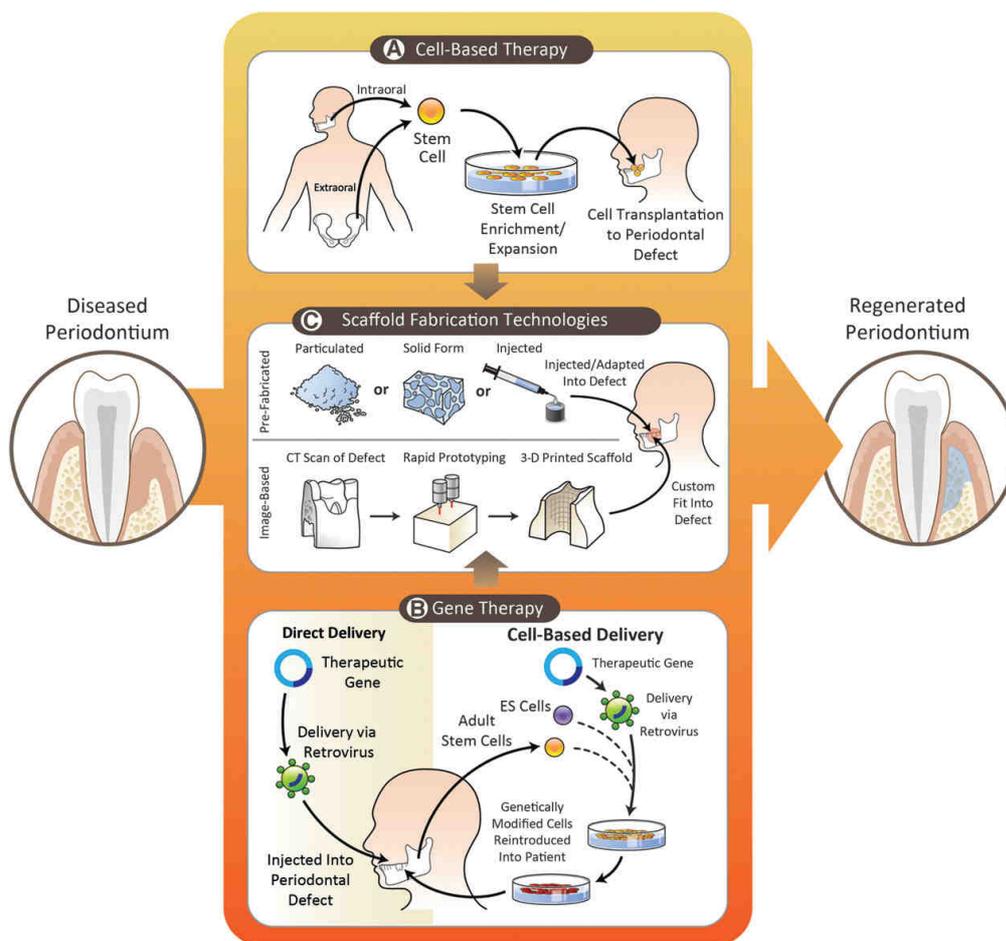


Figure 8 issue de "Cell- and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative medicine." Rios et coll., J. Periodontol. 2011 Sep;82(9):1223–37.

1.1. DEFINITION

La cicatrisation est un processus biologique qui répare toutes les blessures subies par un organe, peu importe la nature des blessures. Elle consiste en :

- l'élimination et le remplacement des tissus détruits,
- la régénération et le ré attachement des tissus (Bartold,2000).

La régénération se définit comme la restauration *ad integrum* d'un organe. Les parodontites causent une perte d'attache ligamentaire et une résorption osseuse. La régénération se traduit par la reconstitution du cément avec des fibres insérées fonctionnellement, du ligament parodontal et de l'os alvéolaire (Melcher, 1976).

La régénération est constituée par une fibroplasie, une prolifération endothéliale, un dépôt de substance fondamentale, une hyperplasie épithéliale et une maturation du tissu conjonctif. Elle est semblable à la cicatrisation dans les premiers temps mais l'aboutissement n'est pas le même. Le but ultime de la cicatrisation parodontale est de reformer un manchon épithelio-conjonctif physiologique et fonctionnel (Borghetti et Monnet Corti, 2008).

1.2. LES PRINCIPES BIOLOGIQUES

1.2.1. Processus de cicatrisation par réparation

Comme vu précédemment, la parodontite résulte de l'infiltration des endotoxines des bactéries contenues dans la plaque dentaire, dans le cément et le tissu gingival.

Ceci aboutit à une réaction inflammatoire qui cause la destruction des tissus sous jacents. Lorsque la maladie s'installe et s'étend, on a des destructions de différentes topographies.

Ce qui peut donner deux types poches parodontales :

- les supra osseuses : le niveau coronaire de l'épithélium est coronaire à la crête osseuse.
- les infra osseuses : le niveau coronaire de l'épithélium est apical à la crête osseuse alvéolaire.

Peu importe le type de poches, qui en résulte, la réaction inflammatoire suit toujours le trajet de moindre résistance à savoir, le manchon du tissu conjonctif qui entoure les faisceaux de collagène. Cette réaction inflammatoire est, comme sur toute autre plaie, la base de la cicatrisation.

Le processus de cicatrisation décrit par la suite est celui observé après une chirurgie d'assainissement comme un surfaçage sous lambeau.

Dès la fin des sutures, qui assurent le maintien ferme des tissus mous sur les tissus durs, on observe une formation de caillot sanguin entre la dent et le lambeau : c'est la première étape. En quelques minutes, on a une accumulation de fibrinogène dans le caillot, ce qui donne un caillot de fibrine. Puis on assiste à la migration des polynucléaires neutrophiles suivis par les macrophages (dans la phase plus tardive). Ces derniers jouent un rôle dans le recrutement des cellules fibroblastiques (Polimeni et coll., 2006). Il y a une libération de plusieurs facteurs vasoactifs et chimiotactiques comme PDGF, VEGF et TGF (*confère la figure 11*).

On peut observer au bout de neuf jours un tissu de granulation avec une activité fibroblastique intense. L'étape de maturation intervient après le neuvième jour ; elle consiste en, la formation d'une nouvelle matrice de collagène et un remodelage fonctionnel des tissus. Au sein de ce tissu de granulation, on a des zones avec différents stades de maturation (Bartold et coll., 2000).

Puis on assiste à une nouvelle libération de facteurs de croissance. Par ailleurs, la migration des cellules épithéliales en direction apicale va donner ce que l'on appelle: le long épithélium de jonction. Ce long épithélium de jonction doit être considéré comme un événement naturel de la cicatrisation du système d'attache (academy report, 2005).

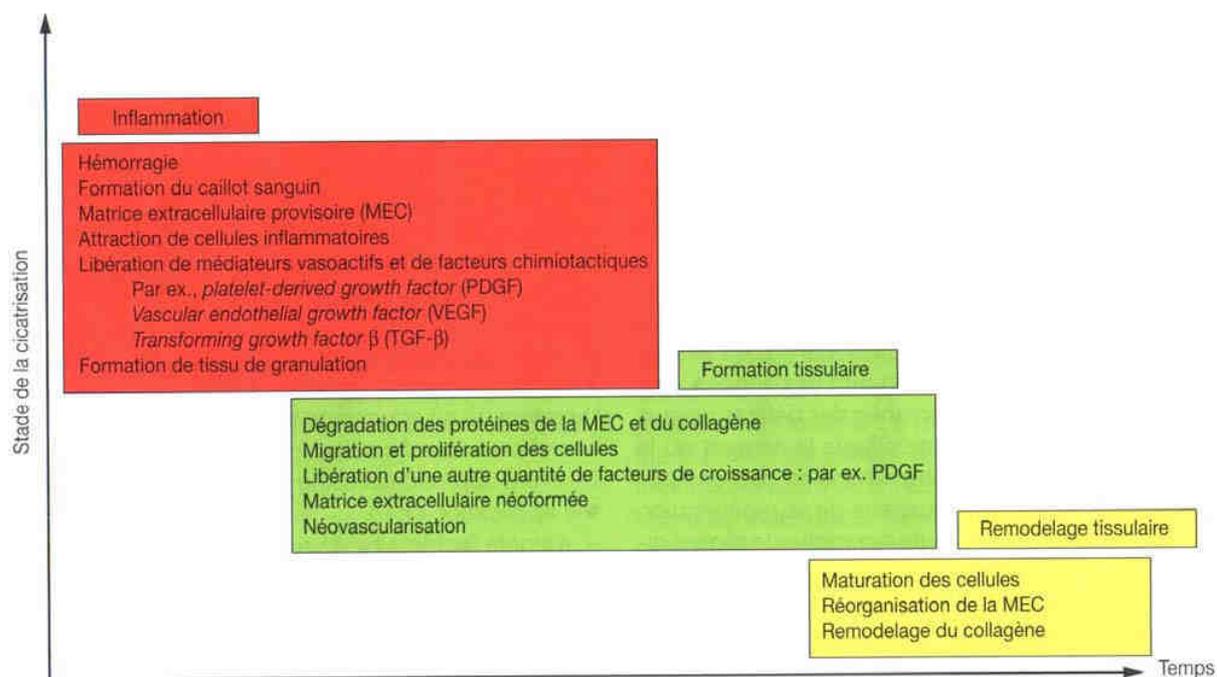


Figure 9 Les différentes étapes de la cicatrisation (Polimeni et coll., 2006).

1.2.2. Processus de cicatrisation par régénération

La régénération parodontale est un processus considéré comme complexe car il faut l'intrication et la synchronisation de deux types de tissus :

- les tissus mous (fibres de Sharpey et l'attache conjonctive)
- et les tissus durs (l'os alvéolaire et le ciment) (Bartold et coll., 2000) .

Pour la régénération parodontale, il faut évidemment l'implication de plusieurs types cellulaires :

- les fibroblastes pour le ligament parodontal avec ses fibres,
- les cémentoblastes pour reformer du ciment,
- et les ostéoblastes pour recréer de l'os (Polimeni et coll., 2006).

La régénération commence aussi par une étape de cicatrisation avec une prolifération cellulaire et une sécrétion des facteurs de croissance. On observe en plus la prolifération et la régulation des différentes cellules.

Comme dit précédemment, la tension mécanique au niveau des tissus joue, aussi, un rôle important dans la régénération.

En effet, il a été observé, lors d'une étude suivi, que des tensions importantes diminuent de façon significative, les résultats en termes de gain d'attache.

De même une stabilité mécanique de la plaie, est requise pour une bonne régénération parodontale (Nokhbehsaim et coll., 2011).

Il est important de noter, l'importance de la matrice extracellulaire qui rend possible toutes les interactions entre les cellules et les molécules (Somerman, 2011).

En conclusion, la régénération des tissus dépend donc :

- de la disponibilité des cellules nécessaires,
- de la présence ou l'absence de signaux capables de contrôler leur comportement,
- des tensions mécaniques et de la matrice extracellulaire.

L'étude de McNeil en 1993 démontre que chaque compartiment de Melcher, contient les cellules nécessaires pour sa propre régénération et celles des autres compartiments (Somerman, 2011).

Ce qui suggère, qu'il y a des cellules capables de se différencier en plusieurs phénotypes ou encore que celles-ci témoignent d'une plasticité cellulaire.

Plusieurs études ont montré qu'il s'agit effectivement de cellules capables de se différencier, en fonction des stimulations et des besoins, en un certain type cellulaire : ce sont les cellules souches.

Ainsi la régénération est admise comme la combinaison entre stimulations cellulaires et stimuli moléculaires (academy report, 2005).

<u>Types cellulaires and molécules participant à la régénération parodontale</u>		
Cellules	Epithéliale	Epithélium jonctionnel
	Fibroblastes	Fibroblastes gingivaux, Fibroblastes du ligament parodontal
	Ostéoblastes	Ostéoblastes, cellules de l'os alvéolaire, cémentoblastes
Molécules	Facteurs de croissance	Fibroblast growth factor-1 and -2 (acidic and basic fibroblast growth factor), insulin-like growth factor-I and II, bone morphogenetic proteins, epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, chlorella growth factor
	Molécules d'adhésion	Fibronectine, laminine, osteopontine., cementum attachment protein
	Protéines de srtructures	Types I, III, V, XII and XIV collagens, proteoglycans, hyaluronan, osteocalcin, non-collagenous proteins, tenascin, osteonectin, dentin/enamel matrix proteins

Tableau 2 issu de "Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology" Bartold PM, Periodontol. 2000

L'originalité du modèle parodontal a donné naissance à 6 principes biologiques dont sont issues les thérapeutiques régénératrices (Melcher,1976)

- **Principe n° 1** : l'histocompatibilité des surfaces, en d'autres termes la surface radiculaire et la surface interne du lambeau doivent être saines.
- **Principe n° 2** : l'exclusion cellulaire : il faut limiter la progression apicale de l'épithélium et éviter le contact entre le tissu conjonctif du lambeau et la surface radiculaire.
- **Principe n° 3** : la stabilité précoce du caillot : le caillot sanguin ne doit pas être perturbé lors des premières phases de la cicatrisation, d'où la nécessité de protéger et d'immobiliser le caillot.
- **Principe n° 4** : le maintien de l'espace cicatriciel : l'espace entre la face interne du lambeau et la surface radiculaire doit être suffisamment large pour autoriser l'établissement d'un nouveau desmodonte et la croissance d'un os néoformé.
- **Principe n° 5** : l'adhésion du caillot : la surface radiculaire et la face interne du lambeau doivent être en contact intime, afin de permettre une attache rapide des fibres conjonctives.
- **Principe n° 6** : l'induction cellulaire : la promotion des cellules régénératrices issues du ligament et de l'os alvéolaire doit être assurée en priorité, voire même stimuler par l'utilisation de matériaux de substitution osseuse (par exemple: les greffes osseuses, les matériaux de comblement, les facteurs de croissance).

1.2.3. Aspects cellulaire et moléculaire

Il est intéressant de savoir quelles cellules possèdent un réel potentiel régénérateur.

- Les cellules épithéliales ont le turn-over le plus élevé des quatre types cellulaires du parodonte (Melcher, 1976). Ce sont donc les premières à migrer apicalement. Sans barrière, elles forment un long épithélium de jonction en inhibant la migration coronaire des autres cellules des compartiments cellulaires voisins. Il est clair que les cellules épithéliales ne possèdent pas un potentiel régénérateur, mais seulement un potentiel réparateur du parodonte.

- Les cellules conjonctives d'origine gingivale, ont fait l'objet d'études histologiques *in vivo* et animales, pour déterminer leur potentiel à la régénération du parodonte
On observe 3 mois après avoir implanté des racines ,affectées par la parodontite, dans un tissu conjonctif sain, une apposition des fibres de collagène parallèles (non fonctionnelles) et pas de reconstruction du ciment (Nyman et coll., 1980). On peut conclure qu'elles ne possèdent pas de potentiel régénérateur.
- Selon Nymann, les cellules osseuses, sont incapables de former une nouvelle attache parodontale. Il réimplante des prémolaires surfacées dans des alvéoles recouvertes de membranes pour exclure les cellules épithéliales.
Au préalable, il marque le niveau du ligament résiduel. Il constate après trois mois, qu'il y a une nouvelle attache sur les surfaces où il restait du tissu ligamentaire.
Lorsque l'os est en contact avec les surfaces radiculaires dépourvues de ligament, il y a ankylose. La présence de cellules osseuses n'entre pas en compte dans la régénération.
Les cellules osseuses n'ont pas de potentiel régénérateur mais celles du ligament semblent avoir la capacité à régénérer le parodonte. (Karring et coll., 1980)
- Si les cellules du ligament parodontal sont capables de régénérer une nouvelle attache c'est à dire du ciment, de l'os et du ligament, cela signifie qu'il y a une hétérogénéité de cette population cellulaire (Polimeni et coll., 2006).
Le ligament possède donc des cellules souches. Ces cellules sont capables de se différencier en cimentoblastes, fibroblastes, et en ostéoblastes selon le milieu où elles se trouvent.

Par contre les mécanismes qui régulent la prolifération et la différenciation de ces cellules souches sont mal connus (Polimeni et coll., 2006).

Selon les prélèvements, le comportement *in vitro* des cellules du ligament parodontal est variable : certaines cultures fibroblastiques ligamentaires présentent des caractéristiques ostéoblastiques. Ce qui confirme que les cellules du ligament parodontal, et plus précisément celles du ligament alvéolo dentaire, sont impliquées dans la formation de tissus minéralisés (Polimeni et coll., 2006).

En effet, il y a de nombreuses différences entre les populations fibroblastiques du ligament alvéolodentaires et celles du ligament gingival.

Seule, la migration coronaire sélective des fibroblastes alvéolo dentaire dans l'espace lésionnel, permet une régénération fonctionnelle de l'ensemble des structures parodontales (cément, ligament et tissu osseux). Tout ceci est contrôlé par les molécules de l'environnement (Alliot-Licht et Clergeau-Guerithault, 1997).

1.2.4. Espoirs actuels

Sachant que les cellules et les molécules sont des acteurs principaux de la régénération, l'ingénierie travaille sur des biomolécules et des cellules capables de simuler et stimuler la cicatrisation par régénération.

2. LES BIOMATERIAUX ET L'INGENIERIE TISSULAIRE

2.1. LES BIOMATERIAUX POUR SUPPORT MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Le processus de régénération parodontale est un processus complexe car il demande une synchronisation entre les cellules et les molécules, pour permettre une restauration des tissus mous et des tissus durs. Il est important de savoir que ces cellules peuvent diffuser, et que les molécules peuvent être dégradées par l'organisme. Ce qui peut rendre la régénération parodontale complètement aléatoire. Il a été conçu des biomatériaux qui servent de support, de mainteneurs d'espace et de guide pour les cellules et les molécules (Rios et coll., 2011). En effet, ces biomatériaux matrices permettent de maintenir l'espace pendant une période donnée pour la croissance cellulaire et le développement tissulaire. Et parfois ces derniers permettent de délivrer *in situ* des substances bioactives (Garg et coll., 2012).

Pendant plusieurs décennies, on a cherché la forme idéale de support. Les chercheurs tendent à créer des biomatériaux qui ne seraient plus uniquement des supports, mais qui influenceraient le comportement cellulaire et réguleraient les molécules.

2.1.1. Le cahier des charges d'un biomatériau support

La matrice support des molécules, ou substances bioactives, et des cellules de la régénération doivent avoir :

- une structure tridimensionnelle résistante,
- une surface assez voire fortement poreuse pour nicher les cellules et les molécules,
- une résorption contrôlable pour maintenir un support suffisant jusqu'à la reconstruction du défaut parodontal.

Il doit aussi, comme tout biomatériau, être biocompatible (Rios et coll., 2011).

2.1.2. Les modes d'association et intérêts cliniques

Ces matrices peuvent avoir des propriétés paracrines c'est-à-dire servir à relarguer des molécules, ce qui stimulerait les cellules cibles d'un tissu donné (Qi-ming et coll., 2005) (Hong, Son et coll., 2011).

Ces matrices peuvent aussi être support de cellules souches, ce qui augmente leur adhésion et leur ancrage au niveau des défauts (Rios et coll., 2011). Les chercheurs testent plusieurs formes de support. On peut avoir des matrices sous forme de poudre, de bloc, de granules, et de sphères.

Les molécules bioactives ou les cellules peuvent être encapsulées dans des microsphères de collagène. Ceci a été très développé pour l'ingénierie tissulaire osseuse, Chan a pu encapsuler des cellules mésenchymateuses dans des microsphères de collagène pour régénérer de l'os (Chan et coll., 2010).

2.1.3. Les différents types de biomatériaux

La littérature met en exergue deux types de matrices support : les biomatériaux conventionnels et les biomatériaux dont la fabrication est assistée par ordinateur.

- **Les biomatériaux conventionnels.**

De nombreux biomatériaux ont fait l'objet de recherche. On a constaté que les biomatériaux de substitution pouvaient servir de matrice support. On distinguera les biomatériaux d'origine naturelle et ceux d'origine synthétique.

Pour un souci de clarté, les greffes seront associées à ce groupe, bien qu'il ne s'agisse pas de biomatériaux. Ces derniers sont par définition un tissu non vivant.

Origine naturelle

- **les autogreffes, les allogreffes et les xéno-greffes**

Elles sont beaucoup étudiées en tant que matériaux de substitution et peu en tant que matrice support (Rios et coll., 2011).

➤ **le collagène**

Il est le vrai espoir de ces dix dernières années, à cause de sa structure fibrillaire. Une étude histologique sur les chiens, a montré que cette structure fibrillaire guidait les cellules dans une direction donnée et donc améliorait la régénération parodontale (Rios et coll., 2011).

Origine synthétique

➤ **les membranes**

Elles ont suscité un intérêt important à cause de leur potentiel d'encapsulation. Elles ont été utilisées pour délivrer des antibiotiques (Williams et coll., 2001). Et récemment, la perspective de membranes bioactives qui puissent mimer la matrice extracellulaire donne une autre piste d'utilisation de ces membranes en tant que support (Bottino et coll., 2012).

➤ **les matériaux de substitution**

Seule l'hydroxyapatite (HA) a donné des résultats prometteurs *in vitro*, en matière de support de facteurs de croissance. L'HA combinée à du collagène, stimule la croissance des cellules du ligament parodontal, qui ont un vrai potentiel régénérateur (Rios et coll., 2011). La biocompatibilité de cette combinaison (HA et collagène) a été confirmée récemment (Guo et coll.,2012).

➤ **les hydrogels**

Les hydrogels testés sont l'ester de d'hydroxyapatite et le methylcellulose. Ils semblent être la matrice support idéale car ils jouent un rôle dans la dégradation des substances par les cellules et interviennent facilement dans les échanges cellulaires et moléculaires. Ce qui faciliterait l'action des molécules bioactives véhiculées par ces hydrogels (Rios et coll., 2011) (Bottino et coll., 2012).

- **les biomatériaux supports fabriqués par assistance d'ordinateur.**

Pour orienter la régénération du parodonte, un biomatériau support adapté au volume, à la taille, et à la forme du défaut, serait un outil qui pourrait garantir une bonne régénération et des résultats constants. Avec un ordinateur, on définit les dimensions tridimensionnelles en utilisant les calculs de la tomographie du défaut osseux et une IRM de celui-ci. On crée ainsi un support qui comble parfaitement le défaut parodontal. On peut via l'ordinateur régler sa porosité, sa topographie, sa perméabilité (Rios et coll., 2011).

2.1.4. Les résultats des études

- **Biomatériaux conventionnels**

En 2011, Thien Hang et coll. ont prouvé qu'un support formé de ciment de phosphate de calcium et de collagène combiné à des cellules souches de cordon ombilical pouvait stimuler la formation osseuse (Thein-Han et Xu, 2011).

Pour une association de xéno greffe et collagène parsemée de cellules du ligament parodontal, Nakahara et coll. en 2004, ont pu observer une régénération parodontale (Rios et coll., 2011).

- **Biomatériaux créés par assistance d'un ordinateur.**

En 2012, Park et coll. ont testé, la capacité d'un support fibrillaire créé par assistance d'ordinateur, à stimuler une régénération parodontale *in vitro*. Ce support présentait des chaînes fibreuses perpendiculaires, entre l'os et le ciment, qui ont guidé les cellules responsables de la régénération parodontale (Park et coll., 2012). Cette orientation a permis une régénération parodontale ciblée.

Pour les matériaux de substitution modifiés par ordinateur, une étude histologique sur des chiens et des défauts intraosseux d'une paroi, a montré une formation osseuse minimale et aucune régénération parodontale avec un bloc d'HA modifié par ordinateur (Lee et coll., 2012).

2.1.5. Conclusions

Les biomatériaux utilisés en thérapie cellulaire ou même moléculaire et génique, sont un enjeu, quand on sait que les cellules et les molécules capables de régénérer de parodonte ont besoin d'agir localement pendant un temps plus ou moins déterminé. Ce qui suppose des matrices adaptées en forme, en taille, et en vitesse de résorption.

L'espoir des chercheurs, est de pouvoir combiner ces trois facteurs :

- support adapté
- cellules appropriées
- et molécules nécessaires pour une régénération (du ligament et du ciment) contrôlée et maîtrisée.

La régénération parodontale représente donc la formation des nouveaux tissus par la prolifération et la différenciation des nouvelles cellules stimulées et régulées par des nouvelles substances intercellulaires soutenues par des matrices adaptées.

3. UNE NOUVELLE APPROCHE MOLECULAIRE : FACTEURS DE CROISSANCE

Il s'agit bien évidemment des molécules qui régulent et orientent le comportement cellulaire. Ces dernières années, avec l'avancée des technologies et de l'ingénierie tissulaire, on sait que ces molécules peuvent régénérer le parodonte. De nombreuses recherches ont été faites concernant ces facteurs de croissance qui pouvaient améliorer la régénération parodontale.

Leur action locale, leur confère un aspect pratique, par rapport aux hormones ou autres agents bioactifs qui pourraient diffuser et créer des effets indésirables voire adverses sur les organes voisins (Somerman, 2011).

Même si, sur le marché, il existe plusieurs produits qui vantent leurs propriétés régénératives, il n'y a aucun qui puisse garantir des résultats prévisibles (Somerman, 2011). Les facteurs de croissance qui ont été testés par la Food Drug Administration (FDA) sont :

- les platelet derived growth factor (PDGF) pour les indications en parodontologie
- les protéines de l'émail (EMD).
- les bone morphogenetic protein (BMP) parmi on a BMP 2, BMP 7, et GDF 5. Elles sont plutôt utilisées en chirurgie maxillo-faciale et orthopédique. Ces BMP commencent à trouver leur place dans la pratique des parodontologistes.

Il existe des formes commerciales de PDGF et BMP 7 qui ont été autorisées par la FDA, qui sont respectivement GEM21 S® et OSIgraft®.

3.1. DEFINITION

Les facteurs de croissance sont des molécules polypeptidiques impliquées dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaires. Ils sont sécrétés et relargués par les cellules (Somerman, 2011).

Ils se fixent sur leurs récepteurs transmembranaires spécifiques et entraînent la stimulation de la cellule pour la multiplication, la production de facteurs de croissance, la différenciation ou même l'inhibition de facteurs de croissance en fonction du stade du processus de cicatrisation (Raja et coll., 2009).

La nature et la diffusion des signaux entre les cellules et les facteurs de croissance sont peu connues. On sait par contre, que la cellule sécrétrice peut être la cible ; et que le même facteur de croissance peut avoir différents rôles en fonction de l'étape de la cicatrisation (Polimeni et coll., 2006).

3.2. OBJECTIF ET INTERET CLINIQUE

Il est acquis que l'action des facteurs de croissance ne se limite pas qu'à un type cellulaire. La majorité de ces facteurs sont multifonctionnels. Leurs actions varient en fonction du type cellulaire en présence, de son origine, du stade ou cycle cellulaire. Leurs actions dépendent aussi de l'environnement, et de la présence d'autres facteurs de croissance (Bartold et coll., 2000).

C'est par leur rôle de messagers qu'ils organisent le phénomène de cicatrisation.

L'intérêt clinique serait de contrôler le comportement cellulaire, en activant ou inhibant sélectivement un type cellulaire, et donc d'avoir une maîtrise sur le processus de régénération parodontale guidée biochimiquement par le biais de facteurs de croissance.

3.3. LES DIFFERENTS FACTEURS DE CROISSANCE ET LEUR ROLE DANS LA REGENERTAION PARODONTALE

Il existe plusieurs facteurs de croissance:

- PDGF (platelet derived growth factors)
- IGF 1 et 2 (insulin-like growth factor 1 et 2)
- FGF (fibroblast growth factor)
- TGF (transforming growth factor)
- BMP (bone morphogenic protein) EGF (epithelial growth factor).

Dans les années 2000, on a observé *in vitro* et *in vivo* l'effet de ces facteurs de croissance.

Facteur		Prolifération des fibroblastes	Prolifération des ostéoblastes	Synthèse de protéines matricielles	Différenciation des cellules mésenchymateuses	Vascularisation
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes	++	++	-	-	+*
IGF	Facteur de croissance insuline-like	+	++	++	-	-
TGFβ	Facteur de croissance transformant bêta	+	+	++	-	++*
BMP	Protéines morphogéniques osseuses 2, 4, 7	-	+	+	++	++*
FGF	Facteur de croissance fibroblastique	++	++	-	-	++

Figure 10 D'après parodontie médicale, Choukroun en 2003 : l'effet des différents facteurs de croissance sur les actions cellulaires.

On a découvert plus récemment l'existence de facteurs de croissance au sein du ciment CGF (cementum growth factor). On ne sait pas encore quel rôle ils jouent dans la cicatrisation et la régénération parodontale (Narayanan et Yonemura, 1993).

Parmi tous ces facteurs, nous n'allons nous intéresser qu'à ceux qui ont reçu une autorisation de la FDA .Il s'agit des PDGF et des BMP (Friedlander et coll., 2001) (Govender et coll.,2002)

3.3.1. PDGF (platelet derived growth factor)

Les PDGF sont des facteurs découverts dans les sécrétions des granules alpha des plaquettes mais aussi des macrophages, des fibroblastes, des cellules de la moelle osseuse et des monocytes. Leur origine varie en fonction de l'étape de cicatrisation. Il s'agit d'une glycoprotéine cationique formée de deux chaînes polypeptides A et B. Les PDGF existent en dimères de deux chaînes reliées par des ponts dissulfures:

- soit deux chaînes homo dimériques (AA, BB)
- soit deux chaînes hétéro dimériques (AB) (Stravropoulos et Wikesjö, 2012).

3.3.1.1. Les activités biologiques

Ils jouent un rôle dans la cicatrisation. On sait depuis plusieurs décennies que les formes AB et BB entraînent le même type action. Elles stimulent :

- la mitogénèse et le chimiotactisme des cellules régénératrices,
- la sécrétion de collagénase des fibroblastes, pour éliminer les tissus lésés.

Lorsque les PDGF sont relargués par les granules alpha (α) des plaquettes, ces facteurs de croissance stimulent les cellules au début de la cicatrisation. Ils augmentent la synthèse de certaines protéines comme le collagène (Rios,2011).

On trouve les PDGF sous plusieurs formes : en concentrés plaquettaires (Platelet Rich Plasma, Platelet Rich Fibrine) ou seuls PDGF BB, PDGF AB.

3.3.1.2. Les résultats des études.

Les PDGF ont toujours été reconnus pour leur potentiel de régénération. Mais il est important de savoir que jusqu'en 2008, aucune étude clinique n'avait évalué son efficacité seule dans les traitements des défauts intraosseux et des furcations en parodontologie (Trombelli et Farina, 2008).

Par contre, une étude clinique contrôlée en double aveugle, de 2012, sur le traitement de défauts intraosseux localisés, sur 36 mois avec les PDFG associés à un support de β (β TCP) confirme que les PDFG induisent une régénération parodontale (Nevins M, et coll., 2012).

Il existe de nombreuses études qui concernent ce facteur de croissance soit associé à un autre facteur de croissance, soit à une membrane, soit à un biomatériau de substitution, ou soit à un biomatériau et une membrane.

Son effet bénéfique a été décrit dans une étude clinique randomisée, et ceci en l'associant à un biomatériau. Dans cette étude clinique randomisée en double aveugle de Nevins en 2011, on a des effets adverses identiques dans les deux groupes : l'un recevant rhPDGF/ β (β TCP) et l'autre β (β TCP). Aucun effet indésirable n'a été observé (Jayakumar, et coll., 2011).

L'efficacité et la sûreté d'utilisation y ont été confirmées.

Le rhPDGF est une protéine recombinée par génie génétique. Ceci sera développé plus loin.

Les concentrés plaquettaires

- PRP platelet rich plasma

Il s'agit d'un plasma qui contient majoritairement deux facteurs de croissance (PDGF, et TGF). Il est obtenu en prélevant 7 ml de sang, que l'on mélange avec 1 ml d'anticoagulant (citrate phosphate dextrose adénine). On centrifuge le mélange 2.400 tours /mn. On obtient trois compartiments : les globules rouges au fond du tube, les leucocytes et le plasma. Puis lors de la deuxième centrifugation on obtient le plasma pauvre en plaquettes (PPP) et le globule de plaquettes. En éliminant le PPP on obtient le PRP (Döri, et coll. 2008).

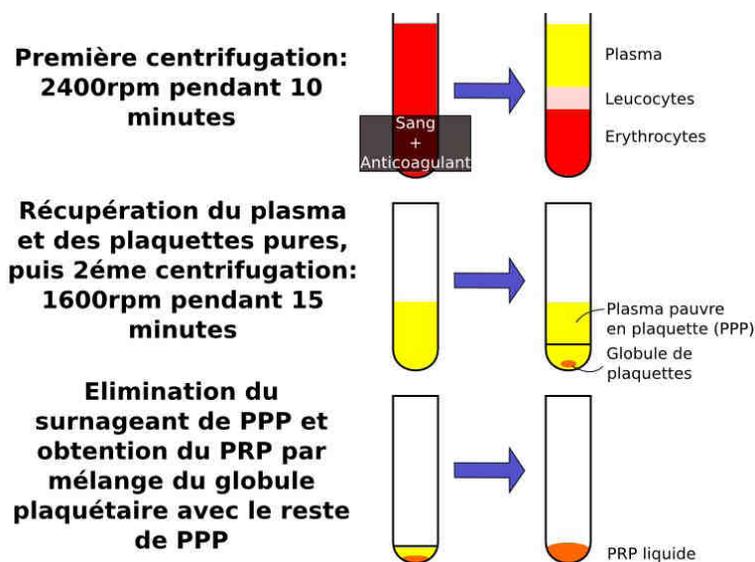


Figure 11 issue de "PRPgrowth factor enhancement for bone graft".Marx et coll1998.

Le PRP contient plusieurs facteurs croissance en concentrations variables (Han et coll., 2010) :

- PDGF (AA, BB, AB)
- TGF β
- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- EGF (épithélial growth factor)

PRP peut améliorer l'adhérence des cellules du ligament parodontal, leur prolifération et peut inciter la différenciation des cellules souches en cellules cémentoblastiques et ostéoblastiques. Le PRP contribue ainsi aux processus principaux de régénération parodontale (Bartold et coll., 2000).

Pour des raisons économiques et biologiques, PRP serait plus avantageux que les autres facteurs de croissance analogues, parce qu'il contient plusieurs facteurs de croissance. Ce mélange serait plus propice à la régénération parodontale (Han et coll., 2007). Les avis restent éclectiques à ce sujet.

- Le but d'une étude *in vitro* de 2007 de Han et coll., était d'évaluer les effets biologiques du plasma enrichi en plaquettes (PRP) sur les cellules du ligament parodontal. Le PRP contient deux types de facteurs TGF- β 1 et PDGF-AB à fortes concentrations plus les 4 autres. Ils comparent l'effet de PRP et les rapports TGF- β 1 / PDGF AB sur les cellules du ligament, selon les critères suivants :
 - la prolifération cellulaire
 - l'adhésion cellulaire
 - et l'activité de l'alcaline phosphatase.

Han et coll. constatent que les effets changent en fonction de la concentration de TGF β 1 dans le PRP. Cette étude propose que la concentration idéale de TGF beta1 dans PRP soit de 50~100 ng/ml pour avoir des résultats corrects pour les critères observés (Han et coll., 2007).

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Song et coll.	<i>In vitro</i>	Cellules ligamentaires	DS p<0.05	*	*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

Les concentrations des différents facteurs dans les concentrés plaquettaires influencent la régénération parodontale. La synthèse de composés plaquettaires modifiés semble être une piste à développer.

- Une étude cohorte (Yassibag-Berkman et coll., 2007) menée en 2007, sur 30 défauts interproximaux antérieurs, teste l'efficacité du PRP associé à un matériau de substitution alloplastique β (β TCP) et une membrane pour la RTG.

Yassibag-Berkman et coll. forment trois groupes :

- Les patients traités par β (β TCP),
- ceux traités par β (β TCP) et PRP,
- ceux traités par β (β TCP), PRP et membrane.

Au bout de 6, 9 et 12 mois, ils mesurent les critères cliniques et radiographiques suivants : le niveau d'attache clinique, le comblement des défauts osseux, la réduction de profondeur de poches ; on observe aucune différence significative entre les trois groupes à 6, 9 et 12 mois $p < 0.05$.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Yassibag et coll.	cohorte	30 défauts interproximaux	DNS $p < 0.05$	2*	B*	Aucun

*(selon le tableau de l'HAS)

Cette étude suggère que le PRP n'aurait aucun bénéfice clinique réel sur les défauts interproximaux antérieurs à 6, 9, et à 12 mois.

- L'étude clinique de Yilmaz en 2009 où il combine PRP et une xéno greffe d'origine bovine sur des défauts intraosseux profonds de plus de 3 mm. Il analyse 12 mois plus tard (Yilmaz et coll., 2009) :
 - la réduction des poches parodontales,
 - le gain d'attache clinique,
 - la récession gingivale,
 - le gain de masse osseuse clinique et le gain de masse osseuse radiologique.

Les résultats de cette étude montrent qu'il y a un réel bénéfice à utiliser le PRP pour la régénération du parodonte associé à une xéno greffe.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Yilmaz, 2009	Etude clinique	Défauts intraosseux	DS $p < 0.05$	2*	B*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

L'association de facteurs de croissance reste néanmoins un outil intéressant dans la régénération quand on sait que, certains facteurs de croissance potentialisent les effets des autres. Il existe donc des interactions entre les facteurs, mais ceux-ci sont mal connus (Bartold et coll., 2000).

A cause des résultats contradictoires et variables selon les études, une méta analyse de l'effet bénéfique du PRP en l'associant avec d'autres techniques régénératives, a été faite en 2011.

➤ la Méta analyse

○ La méta analyse de 2010 et critères d'inclusion

La méta analyse de 2010 qui évalue l'effet bénéfique du PRP combiné avec des agents ou des procédures régénératives parodontales, dans des défauts intraosseux de patients atteints de parodontite chronique, a été faite par Trombelli et coll. Après avoir sélectionné 6124 articles potentiellement intéressants. Ils ont retiré 6104 articles à cause de leur titre ou de leur extrait qui ne répondaient pas vraiment à la question posée.

Parmi les 20 articles restants, 10 ont été exclus à cause de leur groupe contrôle inapproprié. Seules 10 études cliniques ont été retenues.

Les deux critères d'évaluation de ces articles sont :

- le niveau d'attache clinique
- le deuxième critère d'évaluation comprend : la réduction des poches parodontales
- et le changement au niveau de l'os alvéolaire.

○ Les conclusions de cette littérature de synthèse.

a. PRP et allogreffes (DFBA)

Le PRP est le platelet rich plasma qui contient plusieurs facteurs de croissance dont TGF et PDGF. Après évaluation de ce composant associé ou non une allogreffe comme le DFBA on conclut que :

Il y a un bénéfice clinique (BC) à associer PRP et DFBA. Ils constatent dans les groupes test une attache conjonctive significativement plus importante $p < 0.001$ à 12 mois. Mais pas de différence au niveau de l'os et au niveau de la réduction des poches parodontales.

Avec un risque d'erreur α de 0.1 %, et une différence significative du niveau d'attache clinique, on peut conclure que l'utilisation du PRP avec une allogreffe est bénéfique mais discutable.

b. PRP et xéno greffes associées ou pas d'autres procédures régénératives

❖ PRP et les dérivés d'os bovin (BM)

BM est une xéno greffe dérivée de d'os minéral bovin. Selon les deux critères d'évaluation de la méta analyse, on peut dire que l'utilisation de PRP avec une greffe a un effet discutable par rapport à l'utilisation du greffon seul à 12 mois. On a une différence significative pour le gain d'attache clinique avec un risque d'erreur $p < 0.04$. Mais pas de différence avec le groupe contrôle au niveau de la régénération osseuse.

❖ PRP, BM combinés avec RTG (membrane non résorbable)

La régénération tissulaire guidée a fait ses preuves en tant que procédure régénérative. L'ajout du PRP dans les défauts intraosseux, n'apporte aucun bénéfice clinique en ce qui concerne les deux critères évalués. On peut donc dire que la RTG peut être utilisée seule. Il est inutile d'augmenter le coût du traitement pour des résultats identiques. Pas de différence significative avec $p < 0.05$.

❖ PRP, BM combinés avec des membranes résorbables au collagène

L'ajout de PRP dans une combinaison allogreffe et membrane de collagène n'a aucun bénéfice clinique, car on n'observe aucune différence significative entre les groupes test et les groupes contrôle, dans une étude clinique randomisée avec un $p < 0.05$.

❖ PRP, BM et EMD

Pour cette association aussi, il n'y a aucune différence significative entre les groupes. Il n'y a aucun effet bénéfique à combiner PRP en plus de BM et les protéines dérivées de l'émail.

c. PRP et biomatériaux synthétiques associés ou non à d'autres procédures régénératives

❖ PRP et HA

Le premier critère d'évaluation, à savoir le niveau d'attache clinique, est significativement plus important dans le groupe test à $p < 0.001$ à 12 mois. Cependant pour le deuxième critère d'évaluation, il n'y a pas différence significative. L'association du PRP à hydroxyapatite n'a pas d'intérêt clinique incontestable.

❖ PRP et bioverre

La combinaison PRP et bioverre n'a aucun bénéfice clinique, car on n'observe aucune différence significative entre les groupes test et les groupes contrôle dans une étude clinique randomisée avec un $p < 0.05$.

❖ PRP et β (β TCP)

Selon les critères choisis et $p < 0.05$, on n'a aucune différence significative. L'intérêt clinique du PRP avec le β (β TCP) n'a pas été prouvé pour les défauts intraosseux à 12 mois.

❖ PRP, β (β TCP) et membranes non résorbables

Selon les critères choisis et $p < 0.05$, on n'a aucune différence significative. L'intérêt clinique du PRP avec le β (β TCP) et les membranes non résorbables n'a pas été prouvé pour les défauts intraosseux à 12 mois.

d. PRP et RTG (membranes résorbables.)

Selon les critères choisis et $p < 0.05$, on n'a aucune différence significative. L'intérêt clinique du PRP avec la RTG n'a pas été prouvé pour les défauts intraosseux à 12 mois.

Résultats cliniques			Niveau d'attache clinique	Réduction de poches/ niveau osseux	conclusion
Technique de régénération associée à PRP.					
RTG	BIOMAT	DUREE.			
	DFBA	12 mois	DS p<0.01	DNS	BC discutable
	BM	6 mois	DS p<0.04	DNS	BC discutable
MNR	BM	12 mois	DNS p>0.05	DNS	Aucun BC
MR	BM	12 mois	DNS	DNS	Aucun BC
EMD	BM	12 mois	DNS p>0.05	DNS	Aucun BC
	HA	9 mois	DS p <0.001	DNS	BC discutable.
	BIOVERRE	12 mois	DNS	DNS	Aucun BC
	β (β TCP)	6 mois	DNS p>0.05	DNS	Aucun BC
MNR	β (β TCP)	12 mois	DNS	DNS	Aucun BC
MR		6 mois	DNS	DNS	Aucun BC

Récapitulatif de la méta analyse de 2010.

Abréviations :BC bénéfice clinique, BM xéno greffe d'os bovin poreux, BIOMAT biomatériaux, DS différence significative, DNS différence non significative, HA hydroxyapatite, MR membrane résorbable, MNR membrane non résorbable ,RTG régénération tissulaire guidée.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
	Méta analyse	Effet bénéfique de PRP sur les autres thérapeutiques	Aucun BC	1*	A*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

Nous pouvons donc dire que le PRP ne peut être inclus dans les thérapies régénératives, car la méta analyse n'a pas prouvé son intérêt clinique. Seuls les résultats *in vitro* restent encourageants.

- PRF platelet rich fibrin

Il s'agit d'une deuxième génération de sérum enrichi en plaquettes. Il contient plusieurs facteurs de croissance (PDGF, VEGF, TGF, IGF, EGF, FGF) (Thorat et coll., 2011).

On obtient le PRF autologue, en prélevant 10 ml de sang à un patient sur la veine cubitale, qu'on met dans un tube à essai stérile. On n'y ajoute aucun anticoagulant et on centrifuge le sang grâce une machine réfrigérée. La différence de densité sépare le sang en trois fractions : les globules rouges au fond, le plasma pauvre en plaquettes acellulaire à la surface ? et entre les deux on a le PRF (Thorat, 2011).

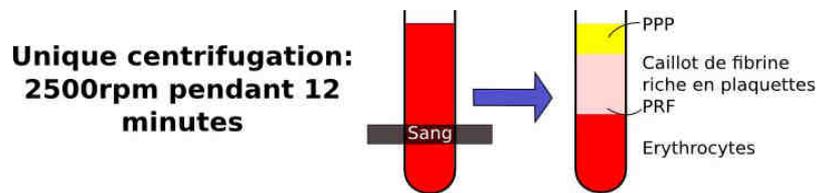


Figure 12 issue de « platelet rich fibrin: un nouveau biomatériau de cicatrisation ». Choukroun,2004

En ce qui concerne la régénération parodontale, à savoir la régénération du ciment et du ligament parodontal, seule une étude clinique en 2011 a commencé à répondre à l'hypothèse selon laquelle PRF permettrait de recréer le ligament et le ciment.

En 2011, (Thorat et coll., 2011) Thorat et coll. testent l'effet de la fibrine enrichie en plaquettes (PRF) autologue sur des défauts intraosseux de 32 patients atteints de parodontite chronique dans une étude clinique contrôlée sur 9 mois. Ils ont obtenu le PRF par la méthode décrite ci-dessus.

Ce PRF est injecté dans les défauts intraosseux interproximaux dont la profondeur est supérieure ou égale à 3mm ; et la profondeur de poches est supérieure ou égale à 5mm. Une partie du PRF est étalée sur la membrane utilisée pour la RTG.

On observe :

- Au niveau du gain d'attachement clinique (3.69 mm dans le groupe test contre 2.13 mm dans le groupe contrôle), on a une différence significative entre les 2 groupes, avec un meilleur résultat dans le groupe test.
- Au niveau de la réduction de la profondeur de poches (4.56mm dans le groupe test contre 3.56 mm groupe contrôle) on a une réduction de la profondeur plus importante dans le groupe test.

- En qui concerne le comblement du défaut osseux, le pourcentage est plus important dans le groupe test. (46.92% contre 28.66 % groupe contrôle.)
- Pour les poches supérieures à 4mm, on a un pourcentage de réduction de poches 68.9% et de niveau d'attache clinique 61.6%.

On peut considérer qu'on a de meilleurs résultats dans le groupe test par rapport au groupe contrôle avec une différence significative et $p < 0.01$.

Les résultats de cette étude suggèrent que le PRF stimule une régénération parodontale dans des défauts intraosseux ; car on a des différences significatives (DS) avec $p < 0.01$ à 9 mois (Thorat et coll., 2011).

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Thorat et coll.	Etude clinique	32 patients -défauts intraosseux - 9 mois	DS $p < 0.01$	2*	B*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

Ce concentré plaquettaire semble être la solution à une régénération parodontale sûre.

l'ensemble des études concernant le PRP rapporte des résultats variables voire même contradictoires. En effet, le PRP combiné à une allogreffe (DFBA), ou à une xéno greffe (BM) ou associé à l'HA montre un bénéfice discutable.

Quant au réel impact de PRF dans la régénération parodontale, il n'est pas encore confirmé par plusieurs essais cliniques. Seule l'étude de Thorat et coll. affirme que l'utilisation de ce concentré puisse garantir une régénération parodontale. Ceci doit être étayé par d'autres études. Par ailleurs, cela permettra de voir si les résultats obtenus sont reproductibles.

Les études s'intéressant au facteur PDGF, ont des résultats plutôt encourageants pour l'ingénierie tissulaire.

Le facteur PDGF seul ou associé

- PDFG seul

Le PDGF, comme tous les facteurs, de croissance peut avoir différents rôles en fonction du moment de la cicatrisation et peut aussi avoir des actions contraires sur la même cellule cible en fonction du temps et de la concentration à laquelle la cible est exposée (Bartold et coll., 2000) (Polimeni et coll., 2006).

➤ *In vitro*, on a pu montrer que, plus la concentration de PDGF et le temps d'exposition sont élevés, plus la prolifération des cellules du ligament parodontal, augmente et de façon presque proportionnelle. On constate que :

- la synthèse de collagène, est dépendante du temps d'exposition au PDGF à concentration constante (3ng/ml). Des différences significatives(DS) sont observées entre les groupes test et les groupes contrôle à partir de 6h. ($p < 0.05$). confère schéma gauche de la figure 15
- la synthèse de collagène décroît lorsque la concentration est supérieure 3ng/ml (différence non significative DNS à $p < 0.05$)
- la synthèse de collagène est optimale à 1ng/ml (DS à $p < 0.05$). confère schéma droit de la figure 15 (Ojima et coll., 2003).

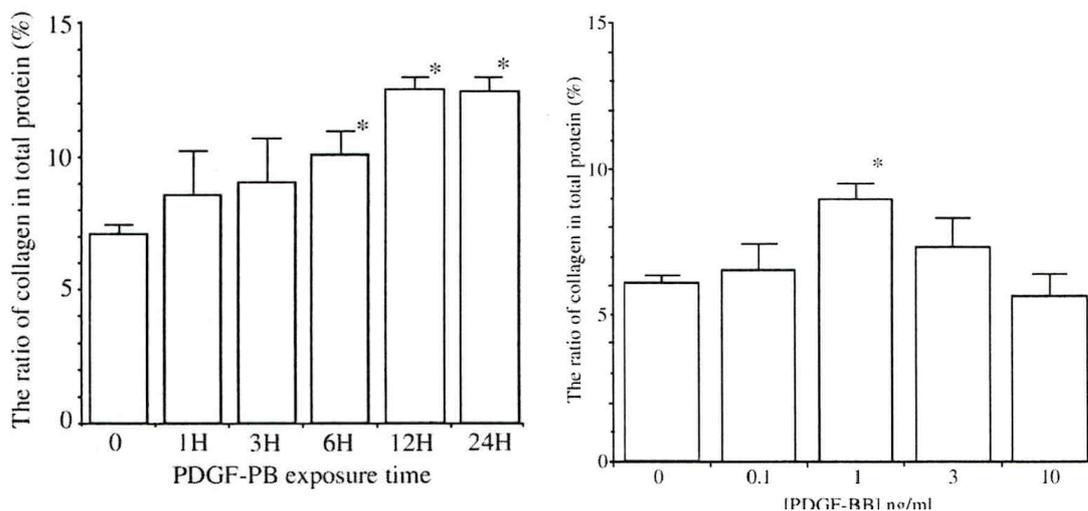


Figure 13 de “*In vitro* effect of platelet-derived growth factor-BB on collagen synthesis and proliferation of human periodontal ligament cells”. *Oral Dis.* 2003 May;9(3):144–51.

Cette étude suggère que le maintien d'une concentration appropriée de facteurs de croissance est primordial pour obtenir une régénération. Ce qui pourrait nous orienter sur la piste d'un système de relargage de facteurs de croissance spécifique. Ce dernier permettrait de maintenir une concentration constante d'un facteur de croissance dans un milieu donné.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Ojima et coll	Etude préclinique	- [PDGF] de 0.1-10 ng/ml - 12 à 24 h - CLP	DS p<0.05	*	*	non

*(selon le tableau de l'HAS) CLP cellules du ligament parodontal.

- Une étude *in vitro* de 2012 (Manoranjan et coll., 2012), confirme que la prolifération des cellules du ligament parodontal, augmente avec des concentrations croissantes de facteurs de croissance. Mais dans cette étude, on teste la forme hétérodimérique de PDGF AB. Cette étude *in vitro*, a été conçue pour évaluer l'effet de concentrations différentes (50, 100 et 150 dosages ng/ml) de PDGF-AB sur les fibroblastes du ligament parodontal et l'effet du temps sur celles-ci.

On récupère des cellules du ligament parodontal sur des dents saines (non atteintes de parodontite) de 3 patients différents. Les cellules cultivées ont été divisées en 4 groupes pour tester l'effet de PDGF-AB à 50, 100 et 150 ng/ml à 24, 48 et 72 heures.

On distingue :

- le groupe 1 qui est le groupe témoin
- et les groupes 2, 3, 4 sont les groupes expérimentaux avec des concentrations de PDFG AB respectivement de 50, 100, 150 ng/ml.

Les résultats montrent que le potentiel mitogénétique de PDGF-AB est maximal à 100 ng/ml et à 48 heures sur les cellules fibroblastiques du ligament parodontal.

Cependant comme toutes les études *in vitro*, des essais cliniques contrôlés randomisés sont nécessaires pour confirmer ces résultats (Manoranjan et coll.2012).

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Manoranjan et coll.	In vitro	- [PDGF] de 50-100 - 24, 48, et 72 h - CLP	DS p<0.05	*	*	non

*(selon le tableau de l'HAS) CLP cellules du ligament parodontal.

Pour qu'une régénération parodontale réussisse, il faut une prolifération des cellules du ligament parodontal en direction coronaire. En sachant que l'on peut jouer sur la vitesse de prolifération des cellules du ligament avec des concentrations différentes de facteur de croissance et un temps donné, on peut espérer contrôler la régénération et rendre prédictibles les résultats cliniques.

- PDGF associé à d'autres facteurs de croissance

➤ PDGF et IGF

L'association de plusieurs facteurs de croissance est intéressante pour l'ingénierie tissulaire (Raja et coll., 2009).

Raja et coll. ont observé une régénération importante quand on utilise un mélange de facteurs de croissance, notamment PDGF (la forme BB) et IGF-1, véhiculé par un gel, chez des singes.

Le gel méthylcellulose contenait selon les groupes :

- soit 10 µG de PDGF-BB,
- soit 10 µG d'IGF-I,
- soit la combinaison de PDGF-BB et IGF-I,
- soit RIEN, ce qui correspond au groupe contrôle.

Ce gel a été appliqué aux surfaces de racines exposées à des parodontites. Ils ont mesuré la régénération parodontale à 4 et 12 semaines après traitement.

Raja et coll. ont évalué histologiquement et radiologiquement, le comblement de défaut osseux, le niveau d'attache clinique. Tant à 4 qu'à 12 semaines, on n'a aucune différence significative entre les groupes test PDGF seul et IGF seul et le groupe contrôle.

Mais le traitement avec PDGF-BB/IGF-I a abouti à des augmentations significatives pour le comblement des défauts osseux et le gain d'attache clinique à 4 et 12 semaines (Giannobile et coll., 1996). L'IGF serait un agent chimiotactique car à lui seul il est incapable de recréer du parodonte (Stavropoulos et Wikesjö, 2012).

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Raja et coll	préclinique	- 10 patients - 1 à 3 mois	DS p<0.05	*	*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

L'association de PDGF et IGF permet une nouvelle attache clinique de la dent, mesurée histologiquement ; un comblement osseux du défaut mesuré radiologiquement. Bien qu'il s'agisse que d'une étude préclinique, on a un petit échantillon, les résultats sont donc à prendre avec précautions. Les essais cliniques sont très attendus car cette combinaison semble très prometteuse. Ces études cliniques permettraient de savoir si le support de gel a pu influencer les résultats obtenus ci-dessus.

- Association avec des biomatériaux

Les études *in vitro*, des années 2000, donnaient un espoir quant à cette combinaison (Trombelli et Farina, 2008).

- PDGF associé des allogreffes

Deux rapports de cas en 2003 qui évaluaient l'association entre rhPDGF (rhPDGF est un facteur recombiné par génie génétique) et une allogreffe (DFDBA) sur les lésions interradiculaires de classe 2 (LIR c12) à différentes concentrations (0.5 ; 1.0 ; 5.0mg/ml). Au bout de 9 mois, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes test et les groupes contrôle.

A présent, aucune étude ne permet d'affirmer, qu'il existe un effet additif de PDGF associé aux biomatériaux ou même associé à la RTG, en pratique clinique (Trombelli et Farina, 2008) (Döri et coll., 2008).

Il est donc clair que dans la pratique, l'association des PDGF aux autres techniques régénératives, n'apporte aucun effet bénéfique.

Bien qu'il soit vrai que cela ne cause pas d'effets adverses, son ajout au sein d'une thérapie régénérative n'a aucun intérêt clinique.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Trombelli et coll.	Rapport de cas	- LIR c12 - 9 mois	DNS p<0.05	4*	C*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

➤ PDGF associé à un matériau de substitution β (β TCP)

- L'objectif de l'étude clinique de Carroll, en double aveugle, randomisée sur 54 patients, a évalué la sécurité et l'efficacité d'une combinaison entre le facteur recombiné (rhPDGF-BB) et le phosphate beta-tricalcium β (β TCP) chez des patients avec des défauts parodontaux. Carroll et coll. ont comparé le groupe test ayant reçu la combinaison rhPDGF-BB / β (β TCP) avec le groupe contrôle qui a reçu le β TCP seul, au bout 6 mois d'implantation. Dans le groupe rhPDGF-BB / β (β TCP) à 6 mois, la régénération osseuse était significativement plus importante (avec $p < 0.01$) et le comblement osseux plus élevé (avec $p < 0.04$). Pour la régénération des tissus mous, on a observé un pourcentage de gain d'attache clinique et une réduction des poches parodontales dans le groupe rhPDGF-BB / β (β TCP) avec DS et $p < 0.01$ à 3 et 6 mois (Jayakumar et coll., 2011).

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Jayakumar et coll.	Etude clinique Double aveugle.	54 patients -défauts intraosseux - 6 mois	DS $p < 0.04$	1*	A*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

- Il existe une large étude clinique randomisée, multicentrique chez l'homme en 2005 qui a encore démontré l'efficacité de l'utilisation de rhPDGF combiné avec β (β TCP) (Nevins et coll., 2005).

Le produit associant PDGF et β (β TCP) est commercialisé aux Etats Unis depuis 2005 sous le nom de GEM 21S®. Ce produit est utilisé pour des indications parodontales (les défauts de furcations, les récessions gingivales, les défauts intraosseux).

A ce jour, on peut dire que PRP, PDGF seul ou associé à l'IGF, n'ont pas encore prouvé leur intérêt clinique. Seuls le concentré plaquettaire PRF et PDGF associé à β (β TCP) ont vu leur efficacité prouvée par des études cliniques. Mais leur coût en fait des outils très peu utilisés au quotidien, chez les parodontologistes.

3.3.2. BMP (Bone Morphogenetique Protein)

Elles ont été découvertes en 1965 par Urtis. Les BMP appartiennent à la famille de TGF β . Elles sont impliquées dans la croissance et la différenciation cellulaire. Ce sont les seuls facteurs connus pour avoir des propriétés d'ostéoinduction (Raja, 2009).

Les BMP ont été évaluées seules BMP 2, BMP 7 et GDF 5. Les BMP 2 ont suscité le plus intérêt en matière de régénération osseuse. Les formes BMP 7 et GDF 5 ont été observées dans l'os alvéolaire, le ciment, le ligament parodontal et la forme BMP 2 se détecte uniquement au niveau de l'os (Stavropoulos et Wikesjö, 2012).

3.3.2.1. Activités biologiques.

Les BMP ont leurs récepteurs spécifiques sur la surface membranaire des cellules.

Elles sont indispensables dans le développement du cœur, ainsi que du système nerveux central et le cartilage. Le mécanisme est encore mal connu (Stavropoulos et Wikesjö, 2012).

Elles ont un rôle important pendant le développement embryonnaire sur le modelage embryonnaire et la formation du squelette. Par conséquent, la perturbation de signalisation de BMP peut affecter l'organisation du corps de l'embryon.

Les mutations des gènes BMP et leurs inhibiteurs, sont associés à un certain nombre de troubles humains qui affectent le squelette. Plusieurs BMP sont aussi nommées CDMP (cartilage derived morphogenetic protein).

Avant le génie génétique, on a toujours utilisé des BMP d'origine bovine. Pour des raisons de productivité, on opte maintenant pour la protéine humaine recombinée (rhBMP). En effet, pour avoir une quantité suffisante de BMP, il faut des quantités importantes d'os bovins.

Pour obtenir une protéine humaine recombinée, on insère son ADN codant dans le génome d'une cellule animale ou de bactérie. Ainsi cette dernière va sécréter la protéine humaine recombinée que l'on va traiter par purification et lyophilisation. Puis on obtient une protéine pure, stable et surtout conservable (Bessho et coll., 2011).

3.3.2.2. Les résultats des études

- **BMP 2**

Cette protéine permet la régénération osseuse. Elle stimule les cellules souches dérivées de l'os alvéolaire. Elle augmente leur potentiel ostéogénique (Stavropoulos et Wikesjö, 2012). Toutes les études trouvées dans la littérature montrent le potentiel ostéogénique de BMP 2 (Kim et coll., 2011).

Elle permet, associée à une membrane et un biomatériau de substitution (BCP ou biphasic calcium phosphate) chez 100 rats, dans des défauts crâniens de taille critique, de stimuler la reformation osseuse. Kim et coll. en 2011, constatent une différence significative ($p < 0.05$) que ce soit au bout de 2 ou 8 semaines (Kim et coll., 2011).

Plusieurs études cliniques, hors contexte odontologique, ont prouvé l'efficacité de BMP 2 en ce qui concerne, sa capacité à régénérer de l'os (Raja et coll., 2009). Cette régénération est dépendante de la dose et du temps auxquels les cellules seront soumises (Park et coll., 2012).

Sa faible capacité à régénérer les tissus mous du parodonte, a été analysée récemment dans une étude (Song et coll., 2011). On constate qu'*in vitro* rhBMP 2 entraîne la différenciation adipogénique, cimentogénique et ostéogénique des cellules souches du ligament parodontal. En d'autres termes, *in vitro*, rhBMP 2 est capable d'induire la différenciation des cellules souches du ligament en fibroblastes, en cémentoblastes et en ostéoblastes (Song et coll., 2011).

In vivo, leur potentiel de différenciation serait réduit et la synthèse du collagène aussi (or cette synthèse est cruciale pour la régénération du ciment et d'un ligament fonctionnel).

On observe que l'expression d'ARN messager du gène codant pour le collagène 1, 2, 3 et 5 est très nettement inhibée.

Cette étude suggère que BMP 2 n'engendre pas de régénération car, *in vivo*, les cellules souches du ligament parodontal synthétisent moins de collagène sous son influence. Ce mécanisme qui régit le système n'est pas encore connu (Song et coll., 2011). Cette protéine a reçu l'approbation de la FDA pour des indications orthopédiques (Stavropoulos et Wikesjö, 2012).

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Song et coll.	<i>In vitro</i> <i>et in vivo</i>	Cellules ligamentaires	DS p<0.05	*	*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

- **BMP 7**

Elle est aussi appelée ostéogenic protein 1(OP 1). Contrairement à la forme BMP 2, le BMP 7 peut régénérer du parodonte *in vitro* et *in vivo*, car il permet, selon une étude cohorte (Stavropoulos et U M E Wikesjö, 2012) :

- ❖ une régénération cémentaire avec des fibres de Sharpey fonctionnelles
- ❖ une régénération osseuse.

Malheureusement, on peut observer sur certaines dents, une résorption et ankylose (Stavropoulos et Wikesjö, 2012).

Certains ont pensé qu'en associant BMP 2 avec ses propriétés ostéoinductrices et BMP 7 avec ses propriétés de régénération cémentaire, on pourrait avoir une régénération parodontale.

Dans une étude de suivi sur les primates avec des défauts interradiculaires de classe 2, on n'observe aucun effet additif de l'un par rapport à l'autre ou inversement. L'association BMP 2 et BMP 7 ne garantit pas de régénération parodontale.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Stravpolous et coll.	préclinique	Singes sur 8 semaines	DS p<0.05	*	*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

- **GDF 5**

Elle est aussi appelée cartilage derived morphogentic protein 1 (CDMP1). Elle est connue pour stimuler la régénération osseuse et aussi la formation cartilagineuse. Des souris déficientes en GDF 5 ont montré des tendons plus faibles. Elle intervient dans la différenciation des cellules mésenchymateuses en chondrocytes, mais cette capacité à induire la différenciation des cellules reste inférieure à BMP 7 ou OP 1 (Moore et coll., 2010). Moore et coll. ont découvert en 2010, dans une étude pré clinique, que les ARN messagers codant pour GDF 5 sont exprimés par les cellules du ligament. Ceci suppose que celles-ci puissent intervenir dans la régénération parodontale (Moore et coll., 2010).

GDF 5 semble avoir un rôle dans la régénération parodontale et y jouerait un rôle important. Cela n'a été démontré que par une seule étude clinique en 2011. (Stavropoulos et Wikesjö, 2012)

La combinaison de GDF 5 à une membrane de collagène et à un matériau de substitution β (β TCP) dans une étude clinique randomisée, montre une régénération parodontale (cément, os, ligament) sur des défauts intraosseux d'au moins 4 mm. Ces défauts étaient associés à des poches parodontales.

➤ L'étude clinique a inclus des patients atteints de parodontite chronique. Les défauts intraosseux ont été traités avec un mélange de rhGDF 5/ β (β TCP) et avec une membrane de collagène comme support. A 6 mois, on compare les signes cliniques suivants :

- la réduction de poches parodontales,
- et le gain d'attache clinique.

Et histologiquement, on évalue :

- la création de nouvelles des fibres de collagène fonctionnelles,
- et la formation osseuse.

On voit qu'à 6 mois de cicatrisation, le groupe test a:

- une réduction de poches (3.7mm contre 3.1 mm)
- et un gain d'attache (3.2mm contre 1.7mm) supérieurs au groupe contrôle.

Ils observent une formation de fibres de Sharpey et une formation osseuse plus importantes dans le groupe test (Stavropoulos et Wikesjö, 2012).

Ceci semble prometteur mais reste à confirmer par d'autres essais cliniques.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
(Stavropoulos et Wikesjö, 2012)	Clinique randomisée	Défauts osseux > 4mm 20 patients	DS p<0.05	1*	B*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

- Une étude cohorte en 2010, (Kwon et coll., 2010) compare rhGDF 5 associé à β (β TCP) et PDGF BB et β (β TCP) en termes de régénération parodontale sur des défauts intraosseux à une paroi chez des chiens. Le fait de choisir le même support, permet une comparaison plus précise de ces deux facteurs de croissance.

Kwon et coll. observent, au bout de 8 semaines, de meilleurs résultats pour GDF 5 avec des différences significatives ($p<0.01$) :

- ❖ pour la cémentogénèse (avec formation de ciment cellulaire et acellulaire et des fibres de Sharpey extrinsèques et des fibres intrinsèques.)
- ❖ et pour la régénération osseuse.

auteur	Type	Caractéristiques	Résultats	NDP	Grade	CI
Kwon et coll.	Cohorte	Défauts osseux 20 patients	DS p<0.01	2*	C*	non

*(selon le tableau de l'HAS)

Le rhGDF 5 serait donc plus adapté pour la régénération parodontale, dans la famille des BMP. En effet en ce qui concerne BMP 7, il n'existe pas encore d'études cliniques pour confirmer les observations précliniques. Quant à BMP 2, elle est reconnue pour son action ostéoinductrice et non pas pour sa capacité à régénérer du parodonte.

4. LE TRANSFERT GENIQUE DANS L'INGENIEIRE TISSULAIRE

En général, l'impact de l'application topique des facteurs de croissance, a donné des résultats encourageants mais encore insuffisants pour prédire une régénération parodontale (Ramseier, Rasperini, Batia, et William V Giannobile, 2012).

A cause de l'instabilité des facteurs de croissance, de leur dilution rapide, leurs demi-vies courtes, on a:

- un temps d'exposition de la cellule cible considérablement réduit
- une concentration de facteurs de croissance variable localement.

Et ceci aboutit donc à une régénération parodontale aléatoire (Ramseier et coll., 2012) (Elangovan et Karimbux, 2010). Pour pallier à ces problèmes, la thérapie génique a été testée.

4.1. DEFINITION

La thérapie génique consiste à introduire un gène dans une cellule, de façon à ce qu'elle sécrète la protéine codée par ce gène. En général, les cellules réceptrices sont les cellules cibles de la protéine. L'introduction de ce gène peut se faire par mode viral ou non-viral.

Ce procédé permet aux protéines, en l'occurrence les facteurs de croissance, d'être synthétisées sur un temps plus long et d'agir localement (Rios et coll., 2011).

On peut incorporer plusieurs gènes dans une cellule cible (Elangovan et Karimbux, 2010).

4.2. LES DIFFERENTS VECTEURS

Il existe deux types de vecteurs : viraux et non-viraux.

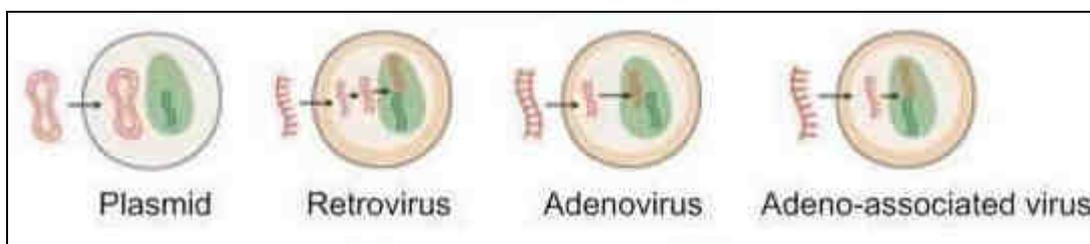


Figure 14 issue de "gene therapy with growth factors for periodontal regeneration tissue engineering" Shaveta et coll., Med.Oral.Patol.Oral.Chir.buc.2012 .

Vecteurs viraux

➤ les Virus

Grâce à leurs propriétés membranaires, ils sont capables de faire pénétrer leur matériel génétique dans une cellule. Leurs inconvénients restent leur virulence et le manque de spécificité de leurs cellules cibles (Sood et coll., 2012).

➤ les Adénovirus (Ad)

Ils transfèrent leur ADN dans le noyau de la cellule cible mais n'intègrent pas leur génome à celui de la cellule cible. Ce qui donne des cellules descendantes, après mitose, qui ne portent pas l'ADN de l'adénovirus (Sood, Gupta, et Mahendra, 2012). Le vecteur garde un caractère pathogène.

Le fait que le caractère pathogène ne soit pas transmis aux cellules filles, peut être un avantage. Dans une thérapie génique où le but est d'augmenter le temps d'exposition des cellules aux molécules et garder leur concentration constante durant un temps donné, le fait que le facteur pathogène ne soit pas transmis aux cellules est aussi un inconvénient.

➤ les Adéno-Associated Virus (AAV)

Ce sont de petits virus avec un seul brin d'ADN. Ils affectent les cellules, en intégrant leur brin sur les chromosomes de la cellule cible. Leur capacité à ne transporter que deux gènes est un frein à leur utilisation (Sood, Gupta, et Mahendra, 2012).

➤ les Rétrovirus (RV)

Il s'agit de virus à ARN. Ils intègrent leur ARN au sein du génome de la cellule cible accompagné de deux enzymes (la transcriptase et l'intégrase). Ces dernières permettent de transformer son ARN en ADN et de l'intégrer au matériel génétique de la cellule. Celui est transmis aux cellules filles (Sood, Gupta, et Mahendra, 2012).

Cette transmission mères-filles est un avantage certain mais reste tout de même un inconvénient. On a pu observer des leucémies (Mias, 2009).

Vecteurs non-viraux

Les alternatives non virales permettent de s'affranchir des problèmes comme les réactions immunitaires ou le potentiel à rendre les cellules cancérigènes. Et ces alternatives ne présentent aucun risque de virulence.

- Plasmides

Ils sont produits par des bactéries. Ils sont inertes et non pathogènes.

- Complexe d'ADN polymère.

Ils permettent d'intégrer le gène dans le génome des cellules cibles. Le gène est donc transmis aux cellules filles.

Leur gros inconvénient commun est qu'ils sont moins efficaces. C'est-à-dire que, dans certains cas, ils ne livrent pas le gène à la cellule cible (Rios et coll., 2011).

4.3. LES DIFFERENTES TECHNIQUES

La Technique IN VIVO

Cette technique consiste à injecter directement dans le tissu cible, le vecteur (viral ou non-viral) et on laisse agir. Le taux de cellules cibles comportant le vecteur est plus faible que celui de la technique ex vivo. Et on ne maîtrise pas la spécificité des cellules infectées par le vecteur.

La Technique EX VIVO

Elle consiste à retirer les cellules cibles du corps et à les soumettre aux vecteurs géniques en ex vivo. On les réimplante ensuite dans le tissu cible. On peut ainsi contrôler la prolifération cellulaire.

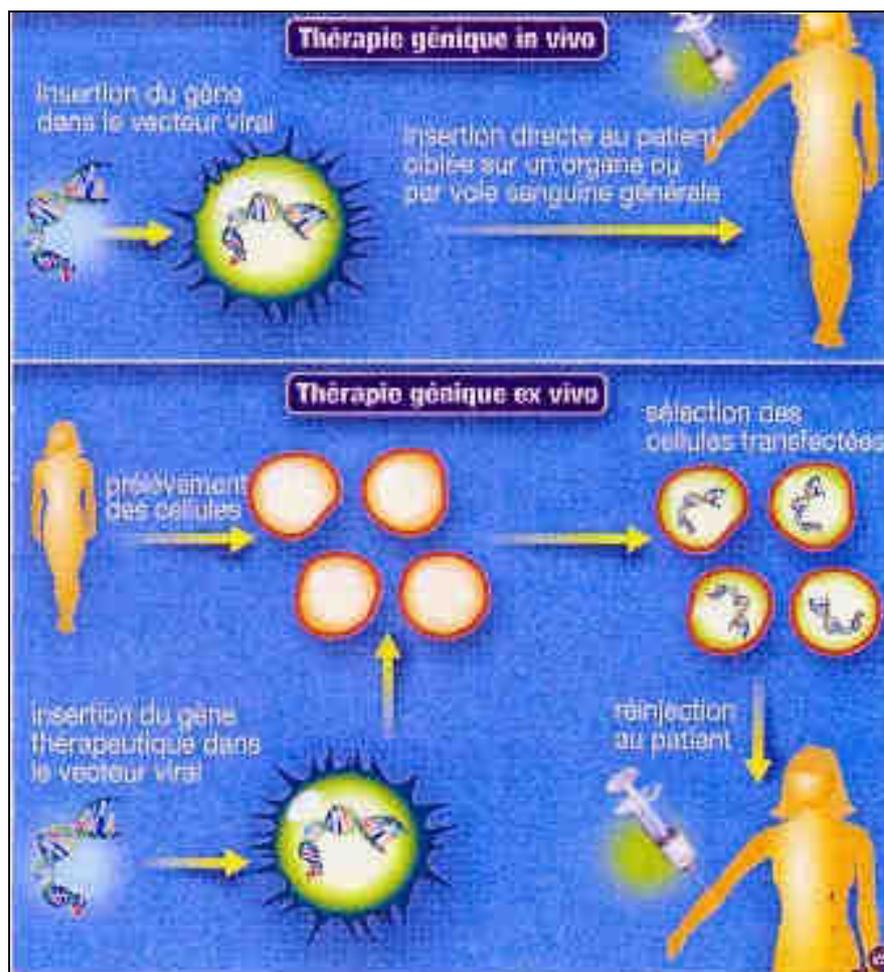


Figure 15 issue de “gene therapy with growth factors for periodontal regeneration tissue engineering” Shaveta et coll., Med.Oral.Patol.Oral.Chir.buc.2012.

4.4. LES RESULTATS DES ETUDES

PDFG

Malgré toutes les limites de cette thérapie, CHEN et coll. en 2002 (Sood, Gupta, et Mahendra, 2012), démontre qu’il peut y avoir une induction de migration et de prolifération des cellules fibroblastiques du ligament. Ces dernières étaient génétiquement modifiées par Ad PDGF β , c’est-à-dire que la modification génétique a été obtenue via un vecteur adénoviral qui contenait le gène, qui code pour le facteur de croissance PDGF. Malheureusement, ils ont aussi constaté que, l’exposition prolongée des cémentoblastes à PDFG α , causait une inhibition de la minéralisation du ciment (Sood, Gupta, et Mahendra, 2012).

En 2004, Jin et coll. évaluent l'effet d'un transfert *in vivo* d'un vecteur adénoviral et du gène de PDGF β dans des défauts d'os alvéolaire chez le rat. Des analyses histologique et histomorphométrique ont révélé que : PDGF β stimule une régénération du ciment et de l'os alvéolaire; or le PDGF α , a des effets moins importants en ce qui concerne la régénération parodontale (Sood, Gupta, et Mahendra, 2012).

En 2008, dans une étude *in vitro*, le transfert *ex vivo* de PDGF β montre qu'il y a bien un signal de transduction plus important par rapport à celui de la protéine rhPDGF BB seule (Lin et coll., 2008).

BMP

En ce qui concerne les BMP 2, la thérapie génique confirme sa capacité à régénérer de l'os en technique *ex vivo* et *in vivo* (Sood, Gupta, et Mahendra, 2012). Même si des avis restent divergents concernant ce point.

CHEN a évalué le potentiel de BMP 2 sécrétée par de cellules génétiquement modifiées en *ex vivo*, à régénérer le parodonte sur 24 défauts intraosseux chez le lapin, répartis de façon aléatoire dans 3 groupes. Les résultats montrent, une formation de ciment avec des fibres de Sharpey bien orientées, et une formation osseuse (Chen et coll., 2008).

Quant à BMP 7, la thérapie génique confirme sa capacité à stimuler la régénération parodontale associée à IGF 1 avec un adénovirus comme vecteur (L. Yang et coll., 2010). La thérapie génique reste donc un moyen pour permettre un relargage de facteurs de croissance. Cette technique permet de stimuler de façon contrôlée les cellules cibles et les cellules souches. Le risque de créer des cellules cancéreuses existe néanmoins.

5. THERAPIE CELLULAIRE : TECHNIQUE INNOVANTE POUR L'INGENIERIE TISSULAIRE PARODONTALE

Les cellules comme les molécules sont des agents actifs de la régénération parodontale. Toutes les cellules n'ont pas de potentiel régénérateur (Rios,2011).

L'étude de McNeil, en 1993, a démontré que chaque compartiment de Melcher, contenait les cellules capables de régénérer les autres compartiments. Déjà, à cette époque émerge l'idée selon laquelle des cellules souches puissent se différencier, selon les stimuli, en un phénotype cellulaire nécessaire à la régénération d'un tissu donné.

La plasticité cellulaire, c'est-à-dire la capacité à se dédifférencier et redonner un autre type cellulaire a toujours été exclu jusqu'à très récemment (Pei, 2011). En 2007 Takashi découvre les cellules souches induites génétiquement.

Il existe plusieurs classifications de cellules souches : selon les degrés de différenciation ou selon leurs origines. (MIAS, 2009)

❖ La classification selon leur degré de différenciation :

Suivant leur potentiel de différenciation, on peut mettre en évidence quatre types de cellules souches : les cellules souches totipotentes, les cellules souches pluripotentes, les cellules souches multipotentes et les cellules souches unipotentes.

Les cellules souches totipotentes

Il s'agit des blastomères, cellules provenant des premières divisions de l'œuf fécondé ou zygote. Les blastomères sont dit totipotents car ils sont à l'origine de toutes les cellules de l'organisme (issues des trois feuillets embryonnaires : ectoderme, mésoderme et endoderme) ainsi que des annexes extra-embryonnaires (placenta, membranes).

(cf. Figure 17).

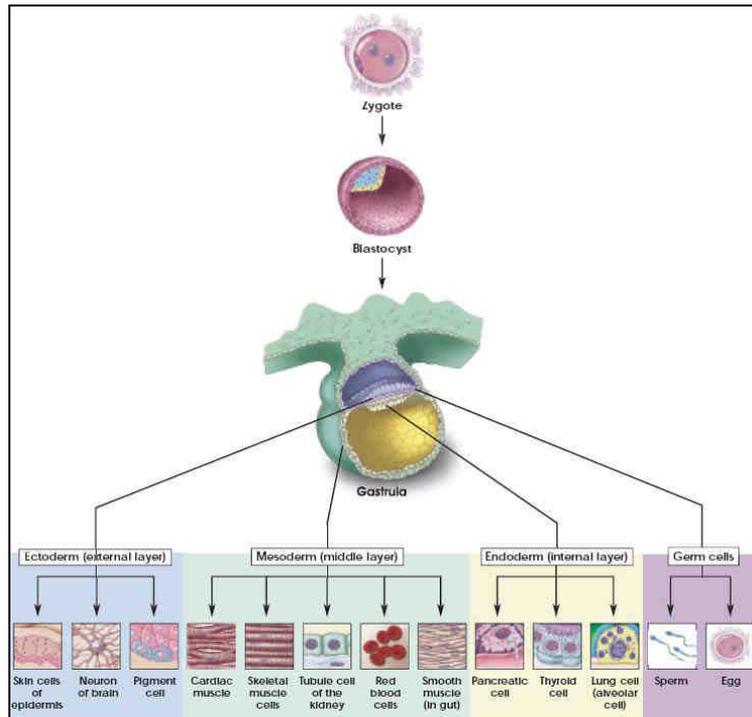


Figure 16 (MIAS, 2009) MIAS C. thérapie cellulaire de l'insuffisance rénale et cardiaque. [Toulouse]: Médecine Paul Sabatier; 2009.

Les cellules souches pluripotentes

Ce sont les cellules souches embryonnaires. Elles proviennent de la masse cellulaire interne de l'œuf. Les cellules souches pluripotentes peuvent générer toutes les lignées cellulaires sauf les tissus extra embryonnaires.

Les cellules souches multipotentes

Il s'agit des cellules souches fœtales, ou adultes. Ces cellules sont déjà engagées dans des voies de différenciation mais gardent la capacité de s'autorenouveler. Elles peuvent se différencier en plusieurs lignées cellulaires (au moins 3 lignées).

Les cellules souches unipotentes

Ces cellules ne peuvent produire qu'un seul type cellulaire. Elles gardent néanmoins les caractéristiques des cellules souches.

❖ La classification des cellules souches selon leur origine

Les cellules souches peuvent provenir :

- de l'embryon (cellules souches embryonnaires)
- du fœtus (cellules souches fœtales)
- de l'organisme adulte (cellules souches adultes).

Les cellules souches embryonnaires

Ce sont des cellules souches pluripotentes. Elles sont capables de donner l'ensemble des cellules présentes chez l'adulte. Les cellules souches embryonnaires présentent donc un intérêt pour les thérapies régénératives.

Au niveau éthique, l'utilisation de ces cellules embryonnaires pose encore des problèmes. Et le risque tumorigène reste présent.

Les cellules souches fœtales

Les cellules souches fœtales sont des cellules souches multipotentes présentant un fort pouvoir de prolifération et pouvant être isolées aussi bien à partir du sang fœtal et de la moelle osseuse qu'à partir d'autres tissus fœtaux comme le foie ou les reins (MIAS, 2009). Parmi ces cellules, on distingue des cellules souches somatiques et des cellules souches germinales.

Type de cellules souches fœtales	Origines tissulaires
Hématopoïétiques	Sang, Foie, Moelle osseuse
Mésenchymateuses	Sang, Foie, Moelle osseuse, Poumons, Reins, Pancréas
Endothéliales	Moelle osseuse, Placenta
Epithéliales	Foie, Pancréas
Neurales	Cerveau, Moelle épinière

Tableau 3: Les différentes sources tissulaires de cellules souches fœtales (O'Donoghue and Fisk, 2004) (MIAS, 2009)

Les cellules souches adultes

Les cellules souches adultes sont des cellules souches multipotentes présentes au sein des tissus adultes majoritairement composés de cellules différenciées. Il leur reste la capacité à se différencier en un nombre limité de cellules.

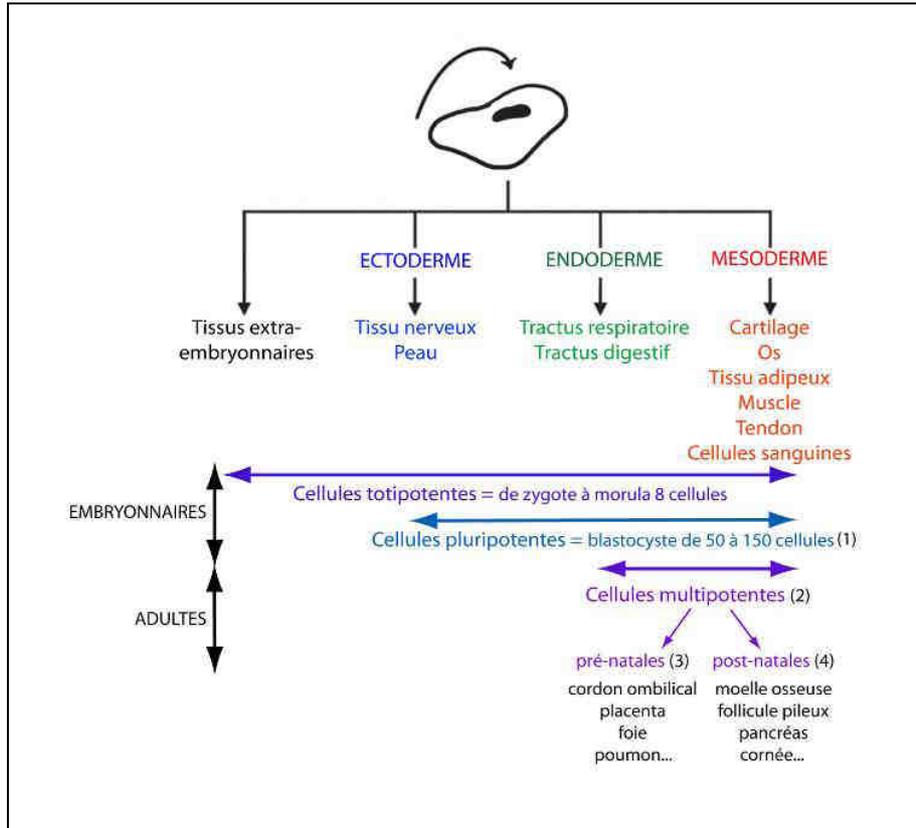


Illustration **Figure 17** de Koch et coll. 2008. Les différents types de cellules souches.

5.1. DEFINITION

La thérapie cellulaire consiste à introduire dans le corps des cellules souches capables par leur différenciation, de récréer un tissu et pallier à sa dysfonction.

La thérapie cellulaire en parodontologie, est un processus qui consiste à introduire au niveau des défauts intraosseux parodontaux, des cellules souches, qui vont se différencier en :

- ❖ cémentoblastes pour former le ciment,
- ❖ fibroblastes pour récréer le ligament parodontal avec des fibres de Sharpey fonctionnelles
- ❖ ostéoblastes pour la reformation osseuse.

Ainsi permettre un retour *ad integrum*.

Il existe deux approches soit par :

- implantation directe des cellules souches,
- inclusion dans des supports bioactifs.

5.2. OBJECTIF ET UTILISATION

Il est admis et reconnu que le succès de la RTG est limitée à cause de problèmes d'insuffisance de biocompatibilité des matériaux et des résultats non prévisibles (Hynes et coll., 2012).

La thérapie cellulaire a fait ses preuves en médecine, pour des problèmes sanguins et de cartilage (Rimondini et Mele, 2009). Cependant, leur application n'est pas encore courante à cause du rapport coût/ efficacité.

Les cellules souches, les plus étudiées sont les cellules mésenchymateuses (CSM), car il s'agit de cellules multipotentes encore indifférenciées. Elles sont utilisées soit :

- en tant que support pour délivrer des facteurs de croissance
- en tant qu'apport de cellules souches. (Rios et coll., 2011)

L'utilisation des CSM peut se faire en respectant quatre conditions (Rios et coll., 2011) :

- un nombre suffisant de cellules,
- une matrice support appropriée,
- un facteur de stimulation,
- une bonne vascularisation du défaut.

En effet, l'apport en oxygène et des nutriments joue sur la qualité de cicatrisation.

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) ont comme caractéristiques :

- l'adhérence au plastique
- la capacité d'auto renouvellement
- la possibilité de se différencier en plusieurs cellules
- l'expression de marqueurs spécifiques
 - pour 95% des cellules CD105 ; CD73 ; CD90
 - pour 5 % CD45 ; CD14 ; CD79.
 - on retrouve HLA CLASSE 2 et STRO1
- la capacité de se différencier en plusieurs lignées de cellules au moins les trois principales (ostéoblastes, adipocytes, et chondroblastes.) (Hynes et coll., 2012).

Notre analyse ne portera que sur les cellules mésenchymateuses adultes capables d'initier une reformation du ciment, du ligament et de l'os alvéolaire.

Selon Deshepper en 2011, les cellules souches meurent par apoptose. Puis, par effet paracrine, elles attirent les cellules des tissus dans lesquels elles se trouvent. Ce qui permet la reconstruction du tissu par ses cellules propres. Ainsi, il remet en question la capacité des cellules souches à se différencier et les suggère comme des agents chimiotactiques puissants. Cette piste reste à creuser.

5.3. CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES

Les souches mésenchymateuses utilisées en ingénierie tissulaire parodontale peuvent être d'origine extra orale (moelle osseuse) et intraorale (tissus dentaires) (Rios et coll., 2011).

5.3.1. CELLULES ISOLEES DE LA MOELLE OSSEUSE

Les cellules souches de la moelle osseuse (CSMO) ont été étudiées largement pour leurs propriétés ostéoinductrices (LeNihouannen, 2006).

Des études récentes permettent d'affirmer qu'elles ont un potentiel dans la formation d'une réattache parodontale.

5.3.1.1. Les moyens d'isolation

Prélèvement de moelle osseuse

La moelle osseuse est prélevée sur l'os iliaque. Ce processus dure environ 30 minutes et se déroule de la manière suivante : la zone de ponction prévue est d'abord anesthésiée, puis environ 2 ml de moelle osseuse sont prélevés à l'aide d'une fine aiguille (Pittenger et coll., 1999).

Une autre méthode de prélèvement des cellules souches consiste à mobiliser les cellules souches de la moelle osseuse à l'aide de facteurs de croissance. Les facteurs de croissance sont d'abord injectés au patient pour que les cellules souches issues de la moelle osseuse arrivent dans le sang. Ensuite, les cellules souches peuvent être isolées à partir du sang. Ceci peut être une alternative à la ponction de moelle osseuse. (vassilenko)

Isolation

On isole les cellules souches grâce à leurs caractéristiques notamment l'adhérence au plastique. Pour cela, les cellules souches sont d'abord isolées des globules rouges et des globules blancs ainsi que du plasma à l'aide d'un procédé chromatographique.

Les cellules souches nettoyées sont comptées et leur vitalité est contrôlée. On vérifie si le nombre de cellules souches vitales est suffisant, à savoir 7,5 millions (Pittenger et coll., 1999).

Le concentré de cellules souches peut être réimplanté au patient. Jusqu'à l'implantation, les cellules souches ainsi traitées, sont conservées à une température inférieure à 196° C dans de l'azote liquide.

5.3.1.2. Les résultats des études

Il s'agit en majorité d'études précliniques, qui donnent des hypothèses quant à l'utilisation des CSMO en thérapie régénérative.

- En 2004 Kawagushi (Kawaguchi et coll., 2004) montre une formation de ciment de ligament et d'os alvéolaire après l'implantation de CSMO avec du collagène dans des lésions interradiculaires de classe 3, créés de manière chirurgicale, chez 12 chiens. Il compare l'effet, sur la régénération, de différentes concentrations de CSMO dans le gel de collagène [$2 \times 10(6)$; $5 \times 10(6)$; $1 \times 10(7)$; et $2 \times 10(7)$ de cellules/ml]. Les chiens sont euthanasiés au bout de 4 semaines. Des analyses histologique et morphométrique ont été réalisées. On mesure la longueur du ciment formé et le pourcentage d'os néoformé.

On observe une différence significative entre les groupes ayant $5 \times 10(6)$ et $2 \times 10(7)$ cellules/ml en ce qui concerne la longueur du ciment formé ($p < 0.05$) et le groupe contrôle.

Quant au pourcentage d'os néoformé, le groupe de $2 \times 10(7)$ cellules/ml, a des résultats significativement supérieurs par rapport au groupe contrôle ($p < 0.01$).

- En 2006, le chercheur Hasegawa et coll. (Hasegawa et coll., 2006) reprend la même étude, en faisant exprimer une protéine fluorescente verte aux CSMO. Ils ont pris 12 chiens. Après 4 semaines, on observe dans les tissus régénérés, la même protéine fluorescente. Ce qui montre que ces cellules sont bien impliquées dans la régénération des tissus parodontaux (Hynes et coll., 2012).
Ce que confirme Wei en 2010, en y apportant une précision. Les CSMO migrent vers les tissus parodontaux avant de se différencier en fibroblastes, cémentoblastes ou ostéoblastes, en fonction du tissu où elles se trouvent (Wei et coll., 2010).
- En 2009, Li et coll. ont comparé l'impact sur la régénération des CSMO conservées dans le froid pendant un mois, par rapport aux CSMO fraîchement isolées. Les CSMO sont associées à une membrane de collagène. 26 défauts intraosseux ont été créés sur 5 chiens. On les euthanasie au bout de 8 semaines. On n'observe aucune différence significative entre les deux groupes. Ce qui signifie que la cryoconservation n'altère en rien les propriétés de ces cellules. Ceci pourrait être une ouverture pour la conservation des cellules.
- En 2011, les CSMO contenant le gène de facteurs de croissance (BMP 2) combinées à un gel de pluronique (F127), stimulent la régénération du ciment, du ligament et de l'os au bout de 6 semaines sur des défauts interradiculaires de classe 3 (Hynes et coll., 2012).
- En 2012, Simsek compare les effets entre une autogreffe, le concentré plaquettaire PRP et les CSMO associées au PRP et à 10% de chlorure de calcium, sur des défauts interradiculaires de classe 2 chez des chiens. On répartit en 5 groupes, où les défauts seront traités par :
 - Rien, ce qui correspond au groupe contrôle.
 - PRP, ce qui correspond au groupe 2.
 - Autogreffe, ce qui correspond au groupe 3.
 - Autogreffe et PRP ce qui correspond au groupe 4.
 - CSMO et PRP qui est le groupe 5.

Une analyse histomorphométrique est réalisée. On mesure la longueur du nouveau ciment, la formation d'os alvéolaire. Au bout de 8 semaines on remarque un vrai nouvel ancrage parodontal, avec une différence significative entre le groupe 1 et les autres groupes (avec $p < 0.05$). Par contre aucune différence significative entre les groupes 2, 3, 4 et 5 (Simsek et coll., 2012).

Cette étude suggère que les CSMO entraînent une régénération parodontale, mais ne seraient pas le traitement de choix car les résultats sont quasi semblables pour le PRP ou pour l'autogreffe simple.

Auteur	Support	Défauts	Temps	résultats	conclusions	NDP	grade	CI
(Kawaguchi et coll, 2004)	Gel de collagène	LIR cl3 12 chiens	1 mois	DS $p < 0.05$	CSMO entraînent une régénération parodontale. Plus efficace à des concentrations de 5×10^6 et 2×10^7	*	*	Non
(Hasegawa, et coll. 2006)	Gel de collagène	LIR cl3 -chiens	1 mois	Protéine fluorescente apparaît dans les tissus parodontaux	Les CSMO sont bien impliquées dans la régénération parodontale.	*	*	Non
Li 2009	Membrane de collagène	Défauts intraosseux - chiens	2 mois	DNS $p < 0.05$	La cryoconservation n'altérerait pas les propriétés des CSMO	*	*	Non
(Hynes, et coll. Menicanin, 2012)	Gel F127 /adBMP2	LIR cl3 -chiens	6 s.	DS $p < 0.05$	CSMO combinées à la thérapie génique donnent des résultats prometteurs en matière de régénération.	*	*	Non
(Simsek, et coll. 2012)	PRP /chlorure de calcium	LIR cl2 -chiens	2 mois	DS $p < 0.05$ par rapport au gr. control	CSMO permettent une régénération mais pas d'effet supplémentaire par rapport au PRP et à une autogreffe.	*	C	Non

*(selon le tableau de l'HAS) s =semaine ; gr=groupe

5.3.1.3. Les conclusions

Bien que les résultats de ces études soient à prendre avec beaucoup de précautions à cause de petits échantillons pour chacune d'entre elles, elles restent encourageantes.

Il faudrait par la suite, continuer les recherches et valider les hypothèses émises par des essais cliniques.

5.3.2. LES CELLULES ISOLEES DES TISSUS DENTAIRE

5.3.2.1. Les cellules dérivées du ligament parodontal

5.3.2.1.1. Les moyens d'isolation

Pour obtenir les cellules souches du ligament, il suffit de surfer des dents saines extraites pour obtenir le ligament. Pour l'isolation de ces cellules souches du ligament parodontal (CSLP), l'utilisation des caractéristiques des cellules mésenchymateuses est requise.

5.3.2.1.2. Les résultats des études

Cette population cellulaire possède une grande hétérogénéité. Ce qui fait d'elle, l'outil le plus adéquat pour les thérapies régénératives cellulaires. (Rios et coll., 2011)

En 2005, Seo prouve que le ligament parodontal possède des cellules souches mésenchymateuses (Seo et coll., 2004). Leur utilisation ne provoque aucun effet secondaires (Hynes et coll., 2012). Dans la littérature, la majorité des études publiées sont des études précliniques.

- En 2008, une étude sur des défauts intraosseux chez des porcs traités par des CSLP, de l'hydroxyapatite HA et β (β TCP), a été faite. On a introduit dans ces CSLP une protéine fluorescente. Liu et coll. ont évalué au bout de 12 semaines, le niveau d'attache clinique, la hauteur d'os formé et les fibres de Sharpey ont été observés histologiquement.

Pour le niveau d'attache clinique, on a une différence significative ($p < 0.05$) entre le groupe CSLP/ HA- β (β TCP) et le groupe HA/ β (β TCP).

Pour la formation osseuse, le groupe de CSLP/ HA- β (β TCP) présente de meilleurs résultats. Mais il n'est pas mentionné qu'il s'agisse d'une différence significative entre les deux groupes.

Néanmoins, la protéine fluorescente se retrouve dans les tissus parodontaux néoformés (cément, ligament, os), ce qui prouve bien que les CSLP jouent un rôle dans la régénération des tissus du parodonte (Liu et coll., 2008).

- Une étude comparative est parue, en 2011. Park et coll. comparent la capacité régénérative des CSLP par rapport aux CSMO, aux cellules souches de la pulpe (CSP) et aux cellules souches du follicule dentaire périapical (CSFD).

Cette comparaison se fait sur des défauts de 3mm, créés chirurgicalement, autour de l'apex. On a un échantillon de 32 dents, de 8 chiens différents.

Après l'implantation des différents types de cellules souches, on mesure à 8 semaines :

- la hauteur osseuse au niveau de l'apex,
- l'attache clinique,
- la réduction de profondeur de poches.

Pour tous ces critères, ils ont observé une différence significative avec $p < 0.0001$ entre le groupe de CSLP et les autres groupes. Cela signifie que les CSLP sont les meilleurs candidats pour la thérapie cellulaire (Park et coll, 2011).

Mais une étude en 2009 contredit ces observations, Kim et coll. (Kim et coll., 2009), ne trouvent aucune différence significative entre CSLP et CSMO dans le cas d'une péri-implantite induite sur 4 chiens.

➤ Les couches de cellules du ligament ont été étudiées sous forme de «cells sheets» ou voiles de cellules.

- En 2005, deux études sur les chiens confirment le potentiel régénérateur des couches de cellules de CSLP. Akisuki et coll. ont créé chirurgicalement 10 déhiscences osseuses en mésial des premières molaires mandibulaires chez des chiens.

On utilise un gel d'acide hyaluronique comme support de couches de CSLP. Ils ont réparti les défauts en 2 groupes : le groupe test et le groupe contrôle.

On observe au bout de 8 semaines une régénération parodontale au niveau de :

- 3 défauts sur 5 dans le groupe test.
- 1 défaut sur 5 dans le groupe contrôle.

Ceci démontre bien que les couches de cellules peuvent être utilisées dans la thérapie cellulaire régénérative (Akizuki et coll., 2005).

- Lorsque Tsumanuma et coll. comparent les «cells sheets » dérivées des différents tissus parodontaux dans une étude en 2011, ils constatent que les couches de CSLP sont les plus efficaces et efficientes en matière de régénération parodontale. En effet, ils ont comparé les couches de : CSLP, CSMO et celles de l'os alvéolaire (CSOA). Ils ont pris un échantillon de 4 défauts intraosseux à une paroi sur les canines de 4 chiens. Au bout de 8 semaines, ils ont observé une régénération parodontale avec un ciment néoformé (DS avec $p < 0.05$) et des fibres de Sharpey bien orientées (DS avec $p < 0.05$). Quant à la formation osseuse alvéolaire, elle était sensiblement la même dans les 4 groupes (Tsumanuma et coll., 2011).

- On a découvert des cellules progénitrices du ligament parodontal. Même si dans la littérature, la différence entre ces cellules et les cellules souches reste floue. Il semblerait que les cellules progénitrices, dont l'origine est inconnue, présentent des caractéristiques des cellules souches. Ce sont des cellules indifférenciées qui seraient déjà, un peu plus avancées dans une voie de différenciation.
 En 2006, Dangaria compare l'effet des cellules progénitrices des différents tissus de la dent (de la pulpe, du ligament, et du follicule dentaire). Il constate un vrai ancrage parodontal avec la formation de fibres au bout de 6 mois, pour tous les tissus. Mais avec une capacité régénérative plus importante pour les cellules progénitrices du ligament parodontal (Dangaria et coll., 2011).

Tableau récapitulatif des résultats des études pour CSLP.

Auteur	Support	Défauts	Temps	résultats	conclusions	NDP	grade	CI
(Liu et coll., 2008)	HA / β TCP	- Défauts intraosseux - porcins	3 mois	-DNS p<005 -Protéine fluorescente présente dans les tissus parodontaux	CSLP jouent un rôle dans la régénération parodontale.	*	*	Non
(Park, et coll., 2011)	Non mentionné	- défauts apicaux 3mm - chiens	2 mois	DS p<0.0001	Les CSLP sont des cellules de choix pour les thérapies.	*	*	Non
(Akizuki, Oda, et coll. 2005)	Gel d'acide hyaluronique	Défauts mésiaux - chiens	2 mois	DNS p<0.05	Les couches de cellules CSLP peuvent stimuler la régénération.	*	*	Non
(Tsumanuma, et coll., 2011)	HA / β TCP Et collagène.	Intraosseux à 1 paroi - 4 chiens	2 mois	DS p<00.5	Les couches de cellules de CSLP donnent des résultats meilleurs, en termes de régénération.	*	*	Non
(Dangaria, et coll., 2011)		Défauts apicaux			Les cellules progénitrices du LP stimulent la création d'un nouvel ancrage.	*	*	Non

*(selon le tableau de l'HAS)

5.3.2.1.3. Les conclusions

Les CSLP sont les cellules qui donnent les meilleures promesses en ce qui concerne la création d'une nouvelle attache parodontale des dents atteintes de défauts osseux, causés par une parodontite. Il se pose toujours la question de la valeur des résultats lorsque l'échantillon est petit. Des efforts restent à fournir pour confirmer ou infirmer ces observations précliniques.

5.3.2.2. Les cellules dérivées du follicule dentaire

Le follicule dentaire est tissu d'origine ectomésenchymateuse qui entoure le germe dentaire pendant son éruption. On pense que ce follicule contiendrait les cellules progénitrices de cémentoblastes, du ligament parodontal, et d'ostéoblastes (Hynes et coll., 2012).

5.3.2.2.1. Les Moyens d'isolation

Ils sont très simples et peuvent même être réalisé en clinique. Les cellules souches peuvent facilement être obtenues en clinique, on les prélève sur les follicules des troisièmes molaires qui n'ont pas encore fait leur éruption. Puis, on les isole par leurs caractéristiques de cellules mésenchymateuses. Ces cellules sont capables de se différencier en odontoblastes et contribuer à la formation de dentine (Hynes et coll., 2012).

Elles peuvent régénérer le ligament parodontal *in vivo*. En modifiant les CS du follicule dentaire par thérapie génique, en y introduisant un gène E6, on remarque la formation d'un tissu fibreux très proche du ligament parodontal (Yokoi et coll., 2007).

5.3.2.2.2. Les résultats d'études

L'étude de Park, citée ci-dessus (Park et coll., 2011) montre que ces cellules folliculaires peuvent régénérer mais que CSLP restent le traitement de choix en matière de régénération par thérapie cellulaire.

Han et coll. en 2010, envisagent les cellules souches du follicule dentaire (CSFD) comme un outil de bio régénération. On les trouve au niveau apical des racines.

Ils évaluent le potentiel et les caractéristiques cellulaires des CSFD au cours de 20 générations mitotiques. On utilise des tests histologiques, cellulaires, et moléculaires.

Lors de la première génération mitotique, les CSFD présentent des caractéristiques de cellules souches, la capacité à régénérer du ciment, et une forte prolifération *in vitro* par rapport aux cellules du ligament.

Plus les générations passent, moins elles conservent ces caractéristiques. Néanmoins, elles ont la capacité de régénérer le ciment à un moment donné (Han et coll., 2010).

5.3.2.2.3. Les conclusions

Cette piste reste à développer. Pour l'instant, seules les CSLP semblent être le candidat idéal pour la thérapie cellulaire. Mais le FD qui contient les cellules progénitrices qui ont formé tous les tissus dentaires, pourrait être une alternative envisageable.

5.3.3. LES CELLULES SOUCHES MODIFIEES GENETIQUEMENT

Takashi en 2007, a pu produire les premières cellules pluripotentes induites en utilisant des facteurs de transcription (Hynes et coll., 2012).

La découverte de la possibilité de reprogrammer les cellules somatiques a changé la recherche des cellules souches. Cette possibilité de reprogrammer des cellules, rend tangible l'espoir d'une médecine personnalisée (Pei, 2011).

A ce jour, une seule étude a été faite en ce qui concerne l'utilisation des ces cellules pluripotentes induites (CPI) dans la régénération parodontale.

5.3.3.1.Définition

Il s'agit de cellules déjà différenciées qu'on stimule à se dédifférencier puis à se transformer en un autre phénotype cellulaire. En d'autres termes, on renverse leur différenciation, elles passent de la capacité à se différencier en seule lignée cellulaire (oligopotente) à la possibilité de se différencier en plusieurs lignées cellulaires (Hynes et coll., 2012).

Ces cellules induites expriment des marqueurs spécifiques de cellules embryonnaires (Takahashi et Yamanaka, 2006).

5.3.3.2.Procédé de modification génétique

Il été décrit par Takahashi, il a mis des fibroblastes en présence de facteurs de reprogrammation spécifiques (Oct3/4, Sox2, c-Myc, and Klf4). Les fibroblastes ont donné des cellules pluripotentes avec des caractéristiques de cellules embryonnaires.

En médecine, la capacité de ces cellules a été testée par Hanna et coll. sur des souris atteintes drépanocytose.

Après avoir obtenu des CPI à partir de fibroblastes, ils ont recombinaison leur ADN avec un gène sain d'hémoglobine. Les cellules ont, ensuite été différenciées en cellules souches hématopoïétiques puis, greffées dans la moelle osseuse des souris. Ceci a permis de corriger la pathologie des souris (Pei, 2011).

5.3.3.3. Intérêt clinique et résultats des études

L'étude de DUAN en 2011, évalue l'effet des protéines dérivées de l'émail (EMD) et des CPI, avec comme support une matrice de soie. L'effet est évalué sur des défauts parodontaux de 24 souris mâles.

On évalue au préalable, l'effet des EMD sur les CPI *in vitro*. Les EMD stimulent la différenciation des CPI en cellules ostéogéniques. Ils ont comparé dans trois groupes l'expression de certains gènes ; et histologiquement, la comparaison s'est faite sur : le nouvel os formé, le ciment et la présence de fibres.

On distingue alors trois groupes:

- le premier qui est le groupe contrôle avec le support de soie
- le second dont les défauts sont traités avec les EMD sur le support de soie
- le troisième groupe voit ces membres traités par les EMD, les CPI sur un support de soie.

On constate que le groupe 3, au bout de 24 jours, présente un pourcentage élevé d'os formé, de ciment et de fibres de Sharpey, avec des différences significatives ($p < 0.01$).

Cette étude suggère que les CPI peuvent être un outil pour les thérapies régénératives (Duan et coll., 2011).

5.3.3.4. Les conclusions

Toutes ces observations sont prometteuses malgré le fait qu'il puisse exister un risque de créer des cellules cancéreuses.

De plus cliniquement, on ne peut pas prédire que ces CPI vont se différencier en cellules voulues et donc régénérer le tissu désiré (Hynes et coll. 2012).

CONCLUSION

Les procédés biologiques moléculaire et cellulaire de l'ingénierie tissulaire parodontale, sont une perspective d'avenir pour la régénération parodontale et pour les thérapies aux résultats prédictibles.

Cette ingénierie se base sur quatre facteurs :

- des cellules appropriées pour se différencier en un type cellulaire donné, en l'occurrence les cellules du ligament parodontal qui semble être l'outil adéquat
- des molécules ou facteurs de croissance capables de stimuler les cellules et de contrôler leur comportement de manière systématique
- de bons supports matriciels qui pourraient non seulement orienter les cellules dans une direction donnée; mais aussi relarguer les molécules bioactives en concentration nécessaire et pendant un temps maîtrisé
- Tout ceci dépend directement des apports d'oxygène et de nutriments par le sang.

La combinaison de ces quatre facteurs semble être idéale pour assurer une régénération de tous les tissus parodontaux.

A ce stade des recherches on peut déjà affirmer que : PRF ; PDGF associé à β (β TCP) et une membrane de collagène ; et GDF 5 associé à β (β TCP) et une membrane ; semblent garantir de bons résultats en matière de régénération. Ces derniers n'ont pas été comparés à la RTG et aux protéines de l'émail qui font l'unanimité dans la pratique courante.

Quant aux thérapies cellulaire et génique, même si pour l'instant, il n'y a pas encore d'études cliniques, les résultats de la phase préclinique de recherche laissent les chercheurs enthousiastes.

Pour les CPI, on peut dire qu'elles peuvent être utilisées dans les thérapeutiques régénératives, et qu'elles garantissent une régénération parodontale. Mais il faut émettre quelques réserves, car une seule étude clinique le prouve.

L'élaboration de biomatériaux support est encore à ses balbutiements. Mais l'idée de créer des matrices support pour permettre une concentration constante de facteurs de croissance, une action locale et ciblée de ceux-ci sur les cellules, et cela pendant un temps déterminé, est le moteur principal des recherches. Le fait de tester des formes de support qui épousent parfaitement les défauts parodontaux, semble être une solution qui rassemblerait tous les facteurs théoriques nécessaires à une régénération parodontale maîtrisée, et personnalisée. Le support matriciel est la pièce angulaire d'une régénération parodontale réussie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACADEMY REPORT (POSITION PAPER).

Periodontal Regeneration.

J Periodontol 2005;**76**(9):1-15.

ADAMS D et ADDY M.

Mouthrinses.

Adv Dent Res 1994;**8**(2):291-301.

AKIZUKI T, ODA S, KOMAKI M et coll.

Application of periodontal ligament cell sheet for periodontal regeneration: a pilot study in beagle dogs.

J Periodont Res 2005;**40**(3):245-251.

ALGHAMDI A/S, SHIBLY O et CIANCIO S.

Osseous grafting part I: autografts and allografts for periodontal regeneration--a literature review.

J Int Acad Periodontol 2010 a;**12**(2):34-38.

ALGHAMDI A/S, SHIBLY O et CIANCIO S.

Osseous grafting part II: xenografts and alloplasts for periodontal regeneration--a literature review.

J Int Acad Periodontol 2010 b;**12**(2):39-44.

ALLIOT-LICHT B et CLERGEAU- GUERITHAULT S.

Les fibroblastes du ligament alvéolodentaire - Données actuelles.

J Parodontol Implantol Orale 1997;**16**(4):1-5.

BARTOLD P, MCCULLOCH C, NARAYANAN A et PITARU S.

Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology.

Periodontol 2000 2000;**24**:253-269.

BERGENHOLTZ A, BJORNE A et VIKSTRÖM B.

The plaque-removing ability of some common interdental aids. An intraindividual study.

J Clin Periodontol 1974;**1**(3):160-165.

BERGENHOLTZ A et HÄNSTRÖM L.

The plaque-inhibiting effect of hexetidine (Oraldene)-mouthwash compared to that of chlorhexidine.

Community Dent Oral Epidemiol 1974;**2**(2):70-74.

BESSHO K, KUSUMOTO K, FUJIMURA K et coll.

Comparison of recombinant and purified human bone morphogenetic protein.

J Oral Periodontol 2008;**35**:87-105.

BLOMLÖF L, BERGMAN E, FORSGÅRDH A et coll.

A clinical study of root surface conditioning with an EDTA gel. I. Nonsurgical periodontal treatment.

Int J Periodont Rest Dent 2000;**20**(6):560-565.

BLOMLÖF L, JONSSON B, BLOMLÖF J et LINDSKOG S.

A clinical study of root surface conditioning with an EDTA gel. II. Surgical periodontal treatment.

Int J Periodont Rest Dent 2000;**20**(6):566-573.

BORGHETTI A et MONNET CORTI V

Chirurgie plastique en parodontologie. collection JPIO 2ème éd.

Rueil Malmaison: CdP, 2008.

BOTTINO M, THOMAS V, SCHMIDT G et coll.

Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration-A materials perspective.

Dent Mater 2012;**28**(7):703-721.

CHAN B, HUI T, WONG M et coll.

Mesenchymal stem cell-encapsulated collagen microspheres for bone tissue engineering.

Tissue Eng Part C Methods 2010;**16**(2):225-235.

CHEN Y, CHEN P K, JENG L, et coll.

Periodontal regeneration using ex vivo autologous stem cells engineered to express the BMP-2 gene: an alternative to alveoloplasty.

Gene Ther 2008;**15**(22):1469-1477.

CHOUKROUN J, DOHARA S, DOHAN A et coll.

Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation.

Implantodontie 2004;**13**:109-115.

CORTELLINI P, TONETTI M S.

Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration.

Periodontol 2000. 2000;**22**:104-132.

DANGARIA S, ITO Y, LUAN X, et DIEKWISCH T.

Successful periodontal ligament regeneration by periodontal progenitor preseeded on natural tooth root surfaces.

Stem Cells Dev 2010;**20**(10):1659-1668.

DÖRI F, HUSZÁR T, NIKOLIDAKIS D et coll.

Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with Beta tricalcium phosphate and expanded polytetrafluoroethylene membranes.

J Periodontol 2008;**79**(4):660-669.

DUAN X, TU Q, ZHANG J et coll.

Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration.

J Cell Physiol 2010;**226**(1):150-157.

DUFOUR T et SVOBODA J/M.

Pathogénie bactérienne des parodontolyses.

Encycl Med Chir (Paris), Odontologie,23-435-E-10, 2005, **6**.

DUMITRESCU A et DUMITRESCU L.

Chemical root surface modifiers in the treatment of periodontal disease.

Chemicals in Surgical Periodontal Therapy.

<http://www.springerlink.com/content/x36170552ph54271/>

DUROCHER A, LAVERSIN S, DUNIA N, et LEFEVRE.

Parodontopathies : Diagnostic et Traitements.

ANAES. 2002.

ELANGOVAN S et KARIMBUX N.

Review paper: DNA delivery strategies to promote periodontal regeneration.

J Biomater Appl 2012;**25**(1):3-18.

FRIEDLAENDER G, PERRY C, COLE JD et coll.

Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions.

J Bone Joint Am Surg 2001;**83**(suppl 1):151-158.

GARG T, SINGH O, ARORA S et MURTHY R.

Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery.

Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2012;**29**(1):1-63.

GIANNOBILE WILLIAM V, HERNANDEZ R/A, FINKELMAN R/D et coll.

Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*.

J Periodont Res 1996;**31**(5):301-312.

GUO J, WANG YING, CAO C et coll.

Human periodontal ligament cells reaction on a novel hydroxyapatite-collagen scaffold

Dental Traumatology: Official Publication of International Association for Dental

Traumatology.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-9657.2012.01152.x>

GOVENDER S, CSIMMA C ,GENANT H et coll.

Recombinant human bone morphogenetic protein -2 for treatment of open tibial fractures: **A**
Prospective, Controlled, Randomized Study of Four Hundred and Fifty Patients.

Bone Joint Surg Am 2002;**84**(12):2123-2134.

HAN C, YANG Z, ZHOU W et coll.

Periapical follicle stem cell: a promising candidate for cementum/periodontal ligament regeneration and bio-root engineering.

Stem Cells Dev 2010;**19**(9):1405-1415.

HAN J, MENG H/X, TANG J/M et coll.

The effect of different platelet-rich plasma concentrations on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells in vitro.

Cell Prolif 2007;**40**(2):241-252.

HASEGAWA N, KAWAGUCHI H, HIRACHI A et coll.

Behavior of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells in periodontal defects.

J Periodontol 2006;**77**(6):1003-1007.

HONG M, SON J-S, KIM K et coll.

Drug-loaded porous spherical hydroxyapatite granules for bone regeneration.

J Mater Sci Mater Med 2011;**22**(2):349-355.

HYNES K, MENICANIN D, GRONTHOS S et coll.

Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration.

Periodontol 2000 2012;**59**(1):203-227.

JAYAKUMAR A, RAJABABU P, ROHINI S et coll.

Multi-centre, randomized clinical trial on the efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor with β -tricalcium phosphate in human intra-osseous periodontal defects.

J Clin Periodontol 2011;**38**(2):163-172.

JIN QI-MING, MA P, ANUSAKSATHIEN O et GIANNOBILE W.

Scaffolding in Periodontal Engineering.

In: MA P, ELISSEEFF J, eds. Scaffolding In Tissue Engineering.

Paris:CRC Press, 2005:437-454.

KARRING T, NYMAN S, GOTTLow J et LAURELL L.

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

Periodontol 2000 1993;**1**(1):26-35.

KARRING T, NYMAN S et LINDHE J.

Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue.

J Clin Periodontol 1980;**7**(2):96-105.

KAWAGUCHI H, HIRACHI A, HASEGAWA N et coll.

Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells.

J Periodontol 2004;**75**(9):1281-1287.

KIM J/W, CHOI K/H, YUN J/H et coll.

Bone formation of block and particulated biphasic calcium phosphate lyophilized with Escherichia coli-derived recombinant human bone morphogenetic protein 2 in rat calvarial defects.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;**112**(3):298-306.

KIM S/H, KIM K/H, SEO B/M et coll.

Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in a canine peri-implant defect model: a pilot study.
J Periodontol 2009;**80**(11):1815-1823.

KWON H/R, WIKESJÖ ULF M/E, PARK JUNG-CHUL et coll.

Growth/differentiation factor-5 significantly enhances periodontal wound healing/regeneration compared with platelet-derived growth factor-BB in dogs.
J Clin Periodontol 2010;**37**(8):739-746.

LEE J/S, PARK W/Y, CHA J/K et coll.

Periodontal tissue reaction to customized nano-hydroxyapatite block scaffold in one-wall intrabony defect: a histologic study in dogs.
J Periodont Implant Sci 2012;**42**(2):50-58.

LENIHOUANNEN D.

Matériaux multiphasés pour l'ingénierie tissulaire.
Thèse : 3^{ème} cycle Sci Odontol, Nantes, 2006.

LIN Z, SUGAI J, JIN Q et coll.

Platelet-derived growth factor-B gene delivery sustains gingival fibroblast signal transduction.
J Periodont Res 2008;**43**(4):440-449.

LISTGARTEN M et ELLEGAARD B.

Electron microscopic evidence of a cellular attachment between junctional epithelium and dental calculus.
J Periodont Res 1973;**8**(3):143-150.

LIU YI, ZHENG Y, DING G et coll.

Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine.
Stem Cells 2008;**26**(4):1065-1073.

MANORANJAN S, FAIZUDDIN M, HEMALATHA M, et RANGANATH V.

The effect of platelet derived growth factor-AB on periodontal ligament fibroblasts: An in vitro study.
J Indian Soc Periodontol 2012;**16**(1):49-53.

MARBOEUF N, PERRIN M, ABJEAN J et MICHEL J/F.

Les traitements chirurgicaux des parodontites. 2003.
http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old_site/qip147.htm

MARIOTTI A.

Efficacy of chemical root surface modifiers in the treatment of periodontal disease. A systematic review.
Ann Periodontol 2003;**8**(1):205-226.

MARKS S Jr, et MEHTA N.

Lack of effect of citric acid treatment of root surfaces on the formation of new connective tissue attachment.
J Clin Periodontol 1986;**13**(2):109-116.

MARSH PD et MARTIN MV.

Oral microbiology.
New York :Wright ,1999.

MARX R, CARLSON E, EISCHTAE R et coll.

Platelet rich plasma growth factor enhancement for bone graft.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;**85**(6):638-646.

MELCHER A/H.

On the repair potential of periodontal tissues.
J Periodontol 1976;**47**(5):256-260.

MIAS C.

Thérapie cellulaire de l'insuffisance rénale et cardiaque.
Thèse : 3^{ème} cycle Sci Med, Toulouse, 2009.

MOORE Y/R, DICKINSON D/P, et WIKESJÖ ULF M/E.

Growth/differentiation factor-5: a candidate therapeutic agent for periodontal regeneration? A review of pre-clinical data.
J Clin Periodontol 2010;**37**(3):288-298.

NARAYANAN S et YONEMURA K.

Purification and characterization of a novel growth factor from cementum.
J Periodont Res 1993;**28**(6):563-565.

NERY E, LEGEROS R, LYNCH K, et LEE K.

Tissue response to biphasic calcium phosphate ceramic with different ratios of HA/beta TCP in periodontal osseous defects.
J Periodontol 1992;**63**(9):729-735.

NEVINS M, GIANNOBILE W, MCGUIRE M et coll.

Platelet derived growth factor (rh PDGF-BB) stimulates bone fill and rate of attachment level gain : results of a large multicenter randomized controlled trial.
J Periodont 2005;**76**(12):2205-2215.

NEVINS M, KAO R, MCGUIRE M, et coll.

PDGF promotes periodontal regeneration in localized osseous defects: 36 month extension results from a randomized, controlled, double-masked clinical trial.
<http://www.joonline.org/toc/jop/0/0>

NOKHBEHSAIM M, DESCHNER B, BOURAUUEL C et coll.

Interactions of enamel matrix derivative and biomechanical loading in periodontal regenerative healing.
J Periodontol 2011;**82**(12):1725-1734.

NYMAN S, KARRING T, LINDHE J et PLANTÉN S.

Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue.
J Clin Periodontol 1980;**7**(5):394-401.

OJIMA Y, MIZUNO M, KUBOKI Y et KOMORI T.

In vitro effect of platelet-derived growth factor-BB on collagen synthesis and proliferation of human periodontal ligament cells.

Oral Dis 2003;**9**(3):144-151.

OORTGIESEN D, PLACHOKOVA A, GEENEN C et coll.

Alkaline phosphatase immobilization onto Bio-Gide(®) and Bio-Oss(®) for periodontal and bone regeneration.

J Clin Periodontol 2012;**39**(6):546-555.

OWEN G, JACKSON J, CHEHROUDI B et coll.

A PLGA membrane controlling cell behaviour for promoting tissue regeneration.

Biomaterials 2005;**26**(35):7447-7456.

PALMER R et CORTELLINI P.

Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology.

J Clin Periodontol 2008;**35**(8 Suppl): 83-86.

PARK C, RIOS H, JIN QIMING et coll.

Tissue engineering bone-ligament complexes using fiber-guiding scaffolds.

Biomaterials 2012;**33**(1):137-145.

PARK J, JEON S et CHOUNG P.

Efficacy of periodontal stem cell transplantation in the treatment of advanced periodontitis.

Cell Transplant 2011;**20**(2):271-285.

PARK J/C, KIM J/C, KIM B/K et coll.

Dose- and time-dependent effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the osteogenic and adipogenic potentials of alveolar bone-derived stromal cells.

J Periodont Res 2012;**47**(5):645-654.

PEI S.

Cellules souches de la reprogrammation à la régénération.

Biofutur 2011;**317**:42-44.

PITTENGER M, MACKAY A, BECK S et coll.

Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells.

Science 1999;**284**:143-147.

POLIMENI G, XIROPAIDIS A et WIKESJÖ ULF M/E.

Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration.

Periodontol 2000 2006; **41**:30-47.

RAHAMAN M et MAO J.

Stem cells based composite tissue constructs for regenerative medicine.

Biotechnol Bioeng 2005;**91**(3):261-284.

RAJA S, BYAKOD G et PUDAKALKATTI P.

Growth factors in periodontal regeneration.

Int J Dent Hyg 2009;**7**(2):82-89.

RAMSEIER C, RASPERINI G, BATIA S et GIANNOBILE WILLIAM V.

Advanced reconstructive technologies for periodontal tissue repair.
Periodontol 2000 2012;**59**(1):185-202.

REYNOLDS M, AICHELMANN-REIDY M/E et BRANCH-MAYS G.

Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts.
Dent Clin North Am 2010;**54**(1):55-71.

RIHA G, LIN P, LUMSDEN A et coll.

Review: application of stem cells for vascular tissue engineering.
Tissue Eng 2005;**11**(9-10):1535-52.

RIMONDINI L, MELE S.

Stem cell technologies for tissue regeneration in dentistry.
Minerva Stomatol 2009;**58**(10):483-500.

RIOS H, LIN ZHAO, OH Bet coll.

Cell- and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative medicine.
J Periodontol 2011;**82**(9):1223-1237.

SCULEAN A, WINDISCH P, SZENDRÖI-KISS D et coll.

Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects.
J Periodontol 2008;**79**(10):1991-1999.

SEO B, MIURA M, GRONTHOS S et coll.

Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament.
Lancet 2004;**364**(9429):149-155.

SIMSEK S, KELES G, BARIS S et CETINKAYA B.

Comparison of mesenchymal stem cells and autogenous cortical bone graft in the treatment of class II furcation defects in dogs.
Clin Oral Invest 2012;**16**(1):251-258.

SOCRANSKY S et HAFFAJEE A.

Dental biofilms: difficult therapeutic targets.
Periodontol 2000 2002;**28**(1):12-55.

SOMERMAN M.

Growth factors and periodontal engineering: where next?
J Dent Res 2011;**90**(1):7-8.

SONG D/S, PARK J/C, JUNG I et coll.

Enhanced adipogenic differentiation and reduced collagen synthesis induced by human periodontal ligament stem cells might underlie the negative effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on periodontal regeneration.
J Periodont Res 2011;**46**(2):193-203.

SOOD S, GUPTA S et MAHENDRA A.

Gene therapy with growth factors for periodontal tissue engineering- a review.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2012;**17**(2):301-310.

STAVROPOULOS A et WIKESJÖ U.

Growth and differentiation factors for periodontal regeneration: a review on factors with clinical testing.
J Periodont Res 2012;**47**(5):545-553.

STRUILLOU X et DERSOT J/M.

Amputation et hémisection versus extractions et implants.
Réal Clin 2002;**13**(3):255-262.

TAKAHASHI K et YAMANAKA S.

Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.
Cell 2006;**126**(4):663-676.

THEIN-HAN W et XU H.

Collagen-calcium phosphate cement scaffolds seeded with umbilical cord stem cells for bone tissue engineering .
Tissue Eng Part A 2011;**17**(23/24):2943-2954.

THORAT M, PRADEEP A et PALLAVI B.

Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial.
J Clin Periodontol 2011;**38**(10):925-932.

TROMBELLI L et FARINA R.

Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration.
J Clin Periodontol 2008;**35**(8 Suppl):117-135.

TSUMANUMA Y, IWATA T, WASHIO K et coll.

Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model.
Biomaterials 2011;**32**(25):5819-5825.

VASSILENKO D.

Le traitement de sclérose latérale amyotrophique au X cell center.
Dimitry Vassilenko, 2012.
<http://dmitryvassilenko.org>

WEI N, GONG P, LIAO D et coll.

Auto-transplanted mesenchymal stromal cell fate in periodontal tissue of beagle dogs.
Cytotherapy 2010;**12**(4):514-521.

WILLIAMS R, PAQUETTE D, OFFENBACHER S et coll.

Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial.

J Periodontol 2001;**72**(11):1535-1544.

YANG L, ZHANG Y, DONG R et coll.

Effects of adenoviral-mediated coexpression of bone morphogenetic protein-7 and insulin-like growth factor-1 on human periodontal ligament cells.

J Periodont Res 2010;**45**(4):532-540.

YASSIBAG- BERKMAN Z, TUNCER O, SUBASIOGLU T et KANTARCI A.

Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects.

J Periodontol 2007;**78**(5):801-809.

YILMAZ S, CAKAR G, KURU B et coll.

Platelet rich plasma in combination with bone derived xenograft in the treatment of deep intrabony periodontal defects: a report of 20 consecutively treated patients.

Platelets 2009;**20**(6):443-440.

YOKOI T, SAITO M, KIYONO T et coll.

Establishment of immortalized dental follicle cells for generating periodontal ligament in vivo.

Cell Tissue Res 2007;**327**(2):301-311.

PAGBE NDOBO (Pauline Féline) – Ingénierie tissulaire et régénération parodontale. -100F ; ill. ; tabl.; 102 ref.; 30cm. (Thèse : Chir. Dent.; Nantes ; 2012)

RESUME :

La parodontite est une maladie inflammatoire du parodonte associée à une alvéolyse et une perte d'attache. La régénération parodontale est le renouvellement complet des tissus de soutien de la dent, c'est à dire os-alvéolaire, cément, desmodonte et gencive. L'anatomie et la fonction doivent alors être parfaitement restituées : il s'agit d'un retour ad intégrum.

Cependant les thérapeutiques usuelles à base de greffes présentent des limites. C'est pourquoi l'ingénierie tissulaire propose de nouvelles approches biologiques pour la régénération parodontale.

Ce travail a pour but de faire une mise au point sur les recherches et les avancées de l'ingénierie tissulaire dans le domaine de la parodontologie et plus précisément de la régénération parodontale. Tout d'abord, nous avons évoqué la place et l'intérêt de la régénération dans le cadre du traitement des parodontites.

Ensuite, nous avons identifié les éléments théoriques nécessaires pour la cicatrisation par régénération. Ces éléments sont les cellules souches, les facteurs de croissance et les biomatériaux support. Ils doivent être présents de façon concomitante.

L'ingénierie tissulaire parodontale développe des thérapeutiques qui incluent ces éléments. Bien que la majorité des résultats utilisés dans ce travail de recherche, soient issus d'études précliniques, ceux-ci laissent entrevoir un espoir quant à la possibilité de proposer une solution fiable aux patients. L'objectif actuel est de pouvoir aboutir, via les nouvelles techniques cellulaire et moléculaire, à une régénération du ligament parodontal qui serait individuelle, maîtrisée, et prédictible.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie

MOTS CLES :

- Ingénierie tissulaire
- Régénération parodontale
- Facteurs de croissance et différenciation
- Thérapie génique
- Cellules souches

MOTS CLES MESH :

- Tissue engineering
- Periodontal regeneration
- Growth and differentiation factors
- Gene therapy
- Stem cells