

Année 2007

Thèse n°26

Régénération parodontale au niveau des lésions
intra-osseuses avec l'Emdogain® :
analyse de la littérature de 1997 à 2006

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

BOUYER-BEL Anne-Sophie

Née le 3 mai 1979

le 22/05/2007 devant le jury ci-dessous :

Président *Monsieur le Professeur Olivier LABOUX*

Assesseur *Monsieur le Professeur Wolf BOHNE*

Directeur *Monsieur le Docteur Assem SOUEIDAN*

Co-Directeur *Monsieur le Docteur Aymeric LE GUIFFANT*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE 1 : LES MALADIES PARODONTALES	9
1 DEFINITIONS	9
1.1 LES MALADIES PARODONTALES.....	9
1.2 LE SYSTEME D'ATTACHE	10
2 LES TRAITEMENTS ENVISAGES.....	11
2.1 LES TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX	11
2.1.1 Définition	11
2.1.2 Les objectifs	11
2.1.3 Les moyens.....	12
2.1.3.1 L'enseignement du contrôle de plaque et la motivation du patient	12
2.1.3.2 La suppression des facteurs de rétention de plaque	12
2.1.3.3 Le traitement mécanique : détartrage et surfaçage radiculaire	12
2.1.3.3.1 Le détartrage	13
2.1.3.3.2 Le surfaçage.....	13
2.2 LE TRAITEMENT CHIRURGICAL	14
2.2.1 Les objectifs	14
2.2.2 Les moyens.....	14
2.2.2.1 Le surfaçage sous lambeau	14
2.2.2.2 Le débridement	14
2.2.2.3 La régénération tissulaire guidée	15
2.2.2.3.1 Le concept	15
2.2.2.3.2 Les indications.....	17
2.2.2.3.3 Les différents types de membranes.....	17
2.2.2.3.4 Leurs inconvénients	18
2.2.2.4 Le comblement par des biomatériaux d'origine naturelle	19
2.2.2.4.1 L'os autogène : l'autogreffe.....	19
2.2.2.4.2 L'os allogène : l'allogreffe	19
2.2.2.4.3 L'os xénogène : la xénogreffe	20
2.2.2.4.4 Le corail naturel.....	20
2.2.2.5 Le comblement par des biomatériaux d'origine synthétique : matériaux alloplastiques	21
2.2.2.5.1 Les céramiques bioactives	21
2.2.2.5.1.1 Les phosphates tricalciques (bêta TCP).....	21
2.2.2.5.1.2 Les hydroxyapatites (HA)	21
2.2.2.5.1.3 Les céramiques biphasées (BCP)	21
2.2.2.5.2 Les bioverres	21
2.2.2.5.3 Les polymères.....	22
CHAPITRE 2 : LES PROTEINES DERIVEES DE L'EMAIL : DE L'EMBRYOGENESE A L'APPLICATION CLINIQUE	24
1 LES EMD AU COURS DE LA RHIZAGENESE	24
1.1 LEUR NIVEAU D'ACTION	24
1.1.1 La gaine épithéliale de Hertwig.....	24
1.1.2 La dentinogenèse radiculaire	25
1.1.3 Fragmentation de la GEH	27
1.1.4 Cémentogenèse radiculaire et rôle des EMD	28
1.2 LA COMPOSITION DES EMD	35
2 CAHIER DES CHARGES POUR UN PRODUIT DE REGENERATION A BASE DE PROTEINES DE L'EMAIL	37
2.1 LA BIOCOMPATIBILITE.....	37
2.2 REGENERATION ET REPARATION	38
2.2.1 Définitions	38
2.2.1.1 La réparation	38
2.2.1.2 La régénération.....	39

2.2.2	Les acteurs.....	39
2.2.3	Ce que l'on attend d'un produit de régénération.....	40
2.3	PROTOCOLE SIMPLE.....	41
2.4	CONCLUSION.....	41
3	CREATION D'UN PRODUIT NOVATEUR : L'EMDOGAIN®	42
3.1	HISTORIQUE	42
3.2	INDICATIONS	44
3.3	PROTOCOLE OPERATOIRE	45
3.4	CONSEILS ET PRESCRIPTIONS POST-OPERATOIRES	48
3.5	LE PRIX.....	50
3.6	LES ESSAIS IN VITRO ET IN VIVO	50
3.6.1	Etudes in vitro.....	50
3.6.1.1	Sécurité clinique de l' Emdogain®	50
3.6.1.2	Mode d'action des EMD	51
3.6.1.2.1	Effets sur les cellules épithéliales	52
3.6.1.2.2	Effets sur les fibroblastes gingivaux	52
3.6.1.2.3	Effets sur les fibroblastes du ligament parodontal	52
3.6.1.2.4	Effets sur les cémentoblastes	53
3.6.1.2.5	Effets ostéogéniques	53
3.6.1.2.6	Effets sur la cicatrisation et la défense.....	54
3.6.1.2.7	Effets sur les bactéries	54
3.6.1.3	Conclusion	56
3.6.2	Etudes in vivo chez les animaux : les effets cliniques et histologiques.....	57
3.6.2.1	EMD testées sur des défauts expérimentaux de dents de singes.....	57
3.6.2.1.1	EMD versus placebo.....	57
3.6.2.1.2	EMD et matériaux de support.....	58
3.6.2.2	EMD versus DFDBA sur des souris.....	61
3.6.2.3	EMD versus PGA sur des rats	62
3.6.2.4	EMD versus RTG sur des singes.....	64
3.6.2.5	EMD versus RTG sur des chiens.....	66
3.6.2.6	Conclusions.....	67
3.6.3	La sécurité clinique de l' Emdogain®	68
3.6.4	Emdogain® et cicatrisation.....	69
3.7	AVANTAGES DE L'EMDOGAIN® SELON LE FABRICANT.....	70
3.7.1	Simple en matière d'utilisation	70
3.7.2	Polyvalent dans la pratique	71
3.7.3	Matériau régénératif.....	71
	CHAPITRE 3 : ANALYSE CRITIQUE DES RESULTATS CLINIQUES DE 1997 A NOS JOURS	72
1	QUELQUES DEFINITIONS	73
1.1	LES DIFFERENTS TYPES D'ETUDES	73
1.1.1	Présentation de cas.....	73
1.1.2	Série de cas.....	73
1.1.3	Etude de cas témoins.....	73
1.1.4	Etude prospective.....	73
1.1.5	Etude de cohorte	74
1.1.6	Etude clinique contrôlée	74
1.1.7	Etude clinique randomisée.....	74
1.1.8	Etude clinique en aveugle	74
1.1.9	Etude multicentrique.....	75
1.1.10	Etude en intention de traiter	75
1.1.11	Méta-analyse.....	75
1.1.11.1	Définition	76
1.1.11.2	Généralités.....	76
1.1.11.3	Validité de la méta-analyse.....	77
1.1.11.4	Biais de publication	77
1.1.11.5	Recherche des essais	78
1.1.11.6	Sélection des essais	79
1.1.11.7	Evaluation de la qualité des essais	79
1.2	LES BIAIS	80
1.2.1	Les biais d'attrition.....	81

1.2.2	Les biais de confusion.....	81
1.2.3	Les biais de sélection.....	81
1.2.4	Les biais de suivi.....	81
1.3	GRADE DES RECOMMANDATIONS PROPOSE PAR L'ANAES	82
1.4	LE TEST T DE STUDENT.....	84
1.5	ANALYSE DE REGRESSION	85
2	À PARTIR DE LA META ANALYSE DE VENEZIA ET COLL. (1997 A MAI 2003).....	85
2.1	LES CARACTERISTIQUES DES ETUDES SELECTIONNEES	86
2.2	RESULTATS DE LA META-ANALYSE	93
2.2.1	<i>Emdogain® seul</i>	93
2.2.1.1	Tableau 5	93
2.2.1.2	Discussion.....	94
2.2.1.2.1	Les études prises en compte.....	94
2.2.1.2.1.1	A propos des chiffres.....	94
2.2.1.2.1.2	Caractéristiques des essais.....	95
2.2.1.2.2	Effets adverses.....	97
2.2.1.2.3	Commentaires sur les résultats du tableau 5	98
2.2.1.2.3.1	Les résultats cliniques	98
2.2.1.2.3.2	Les résultats des ré-entrées et de l'histologie	99
2.2.1.2.4	Conclusions	106
2.2.2	<i>Emdogain® versus Lambeau + Débridement</i>	107
2.2.2.1	Tableau 6	107
2.2.2.2	Discussion.....	107
2.2.2.2.1	Les études prises en compte.....	107
2.2.2.2.2	Commentaires sur les résultats du tableau 6	110
2.2.2.2.2.1	Résultats cliniques.....	110
2.2.2.2.2.2	Résultats de la ré-entrée.....	111
2.2.2.2.2.3	Résultats des études antérieures à la méta-analyse	111
2.2.2.2.3	Conclusions	111
2.2.3	<i>Emdogain® versus RTG</i>	113
2.2.3.1	Tableau 7.....	113
2.2.3.2	Discussion.....	113
2.2.3.2.1	Caractéristiques particulières des études.....	114
2.2.3.2.2	Commentaires sur les résultats du tableau 7	116
2.2.3.2.3	Analyse au cas par cas	117
2.2.3.2.3.1	Résultats cliniques.....	117
2.2.3.2.3.2	Attache clinique initiale.....	117
2.2.3.2.3.3	Résultats histologiques	117
2.2.3.2.3.4	Résultats sur le long terme	118
2.2.3.2.3.5	Résultats des études antérieures à la méta analyse	119
2.2.3.2.4	Conclusions	119
2.2.4	<i>Emdogain® versus Emdogain® + RTG</i>	120
2.2.4.1	Tableau 8.....	120
2.2.4.2	Discussion.....	120
2.2.4.2.1	Caractéristiques particulières des études.....	120
2.2.4.2.2	Commentaires des résultats du tableau 8	122
2.2.4.2.3	Analyse au cas par cas	122
2.2.4.2.3.1	Résultats cliniques.....	122
2.2.4.2.3.2	Résultats histologiques	123
2.2.4.2.3.3	Résultats d'études comparant RTG versus EMD + RTG	123
2.2.4.2.4	Conclusions	123
2.2.5	<i>Emdogain® versus Emdogain® + Xénogreffe d'os Bovin (BDX)</i>	124
2.2.5.1	Tableau 9	124
2.2.5.2	Discussion.....	124
2.2.5.2.1	Caractéristiques particulières des études.....	125
2.2.5.2.2	Commentaires des résultats du tableau 9	126
2.2.5.2.3	Analyse au cas par cas	127
2.2.5.2.3.1	Résultats cliniques.....	127
2.2.5.2.3.2	Autres études associant EMD et des matériaux de comblement.....	128
2.2.5.2.3.3	Résultats des ré-entrées	129
2.2.5.2.3.4	Résultats histologiques	130
2.2.5.2.4	Conclusions	130
2.2.6	<i>Emdogain® versus BDX</i>	131
2.2.6.1	Tableau 10	131

2.2.6.2	Discussion.....	132
2.2.6.2.1	Caractéristiques particulières des études.....	132
2.2.6.2.2	Commentaires des résultats du tableau 10.....	133
2.2.6.2.3	Analyse au cas par cas : résultats cliniques et des ré-entrées.....	133
2.2.6.2.4	Conclusions.....	133
2.2.7	Autres études comparant des greffes à l'Emdogain®.....	134
2.2.8	Facteurs influençant les résultats de l'Emdogain®.....	135
2.2.8.1	Temps.....	135
2.2.8.2	Profondeur de poche initiale et perte d'attache clinique.....	135
2.2.8.3	Type de défaut.....	136
2.2.8.4	Situation de la dent traitée.....	136
2.2.8.5	Corticalisation du défaut.....	136
2.2.8.6	Situation anatomique.....	137
2.2.8.7	Saignement au sondage.....	137
2.2.8.8	Quantité et gestion des tissus mous.....	137
2.2.8.9	Contrôle de plaque.....	138
2.2.8.10	Tabagisme.....	138
2.2.8.11	Sexe.....	139
2.2.8.12	Age.....	139
2.2.8.13	Prescriptions post-opératoires.....	139
2.3	CONCLUSION.....	139
3	LES DERNIERES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES SUR LES EMD (DE 2003 A 2007) .	142
3.1	LES EFFETS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DE L'EMDOGAIN®.....	142
3.1.1	Résorption et ankylose.....	142
3.1.1.1	Résorption.....	143
3.1.1.1.1	Cas n°1.....	143
3.1.1.1.2	Cas n°2.....	144
3.1.1.1.3	Discussion.....	145
3.1.1.2	Ankylose.....	147
3.1.2	Etudes histologiques.....	149
3.1.2.1	Résultats des études au microscope.....	149
3.1.2.2	Résultats des études immunocytochimiques.....	150
3.1.2.3	Conclusions.....	151
3.2	FACTEURS INFLUENÇANT LES RESULTATS DE L'EMDOGAIN®.....	152
3.2.1	Nombre de parois.....	152
3.2.2	Angulation du défaut, tabac et centre investigateur.....	153
3.2.3	Antibiotiques et Emdogain®.....	155
3.3	EMD VERSUS AUTRES TRAITEMENTS PARODONTAUX : EFFETS CLINIQUES, RADIOGRAPHIQUES ET OSSEUX.....	158
3.3.1	Emdogain® et EDTA.....	158
3.3.2	EMD versus lambeau + débridement.....	159
3.3.2.1	Caractéristiques des études.....	159
3.3.2.2	Résultats et discussion.....	161
3.3.2.2.1	Concernant les suites post-opératoires.....	161
3.3.2.2.2	Concernant les résultats cliniques.....	162
3.3.3	Emdogain® et RTG.....	164
3.3.3.1	Caractéristiques des études.....	164
3.3.3.2	Résultats et discussion.....	166
3.3.3.2.1	EMD vs EMD + RTG.....	166
3.3.3.2.2	EMD vs RTG.....	168
3.3.3.2.3	Conclusions.....	171
3.3.4	Emdogain® et Greffes.....	172
3.3.4.1	Caractéristiques des études.....	172
3.3.4.2	Résultats et discussion.....	173
3.3.4.2.1	EMD et Greffe d'os autogène.....	174
3.3.4.2.2	EMD + Xénogreffe versus EMD.....	174
3.3.4.2.3	EMD et Bioverres.....	176
3.3.4.2.3.1	EMD versus EMD + Bioverres (BV).....	176
3.3.4.2.3.2	Bioverres vs Bioverres + EMD.....	178
3.3.4.2.4	Conclusions.....	179
3.4	ETUDES DOTEES D'UN POUVOIR STATISTIQUE ACCRU.....	180
3.4.1	Caractéristiques des études.....	180
3.4.1.1	Objectifs.....	180
3.4.1.2	Critères d'inclusion.....	180

3.4.1.2.1	Type d'étude	181
3.4.1.2.2	Type de patient	181
3.4.1.2.3	Type de défaut	182
3.4.1.2.4	Caractéristiques des interventions.....	182
3.4.2	<i>Résultats</i>	183
3.4.2.1	<i>EMD versus contrôle/placebo</i>	183
3.4.2.2	<i>EMD versus RTG</i>	185
3.4.2.3	<i>EMD versus Greffes</i>	186
3.4.2.4	<i>Discussion et conclusions</i>	186
3.4.3	<i>Conclusion</i>	188
CONCLUSION		190
LEXIQUE DES ABREVIATIONS		193
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		195
AUTORISATIONS		206

Introduction

Les organes dentaires sont fermement ancrés dans les os maxillaires grâce à un ensemble de tissus nommé **parodonte**.

Ce dernier, constitué de la muqueuse gingivale, du ciment radiculaire, du desmodonte et de l'os alvéolaire, est un ensemble anatomique unique au niveau de l'organisme permettant de résister aux forces physiques que lui transmettent les dents.

Il peut arriver que certains de ces constituants soient altérés voire détruits lorsque des maladies parodontales s'installent.

Ces maladies ont une étiologie infectieuse à manifestations inflammatoires et se traduisent par une destruction de l'appareil d'attache pouvant aboutir à la perte des dents.

La première approche face à ces maladies consiste à **stopper** leur progression et à maintenir l'appareil d'attache à moyen et long terme.

Les traitements comprennent des détartrages et des surfaçages, à l'aveugle ou sous lambeau, et permettent le plus souvent une cicatrisation de type long épithélium de jonction avec une régénération très faible voire inexistante des tissus détruits.

Une deuxième approche basée sur les connaissances nouvelles, obtenues grâce aux progrès scientifiques issus de la recherche fondamentale et clinique, a permis d'envisager la **régénération des tissus parodontaux détruits** et d'espérer un retour *ad integrum* des structures perdues.

De nombreux procédés régénératifs ont ainsi vu le jour comme la régénération tissulaire guidée et les biomatériaux.

En 1997, un nouveau produit fait son apparition sur le marché : l'**Emdogain®**, il est commercialisé par les laboratoires Biora puis Straumann.

Sa formulation, à base de protéines dérivées de la matrice amélaire est née des connaissances sur la formation de l'odonte et du parodonte.

Quels sont ses mécanismes d'action et sur quels principes est-il basé ? Quels résultats cliniques et histologiques peut-on en espérer ?

Permet-il d'obtenir une régénération complète ? Est-il plus performant que les autres techniques déjà présentes sur le marché et dans quels cas faut-il le préférer ?

Pour tenter de répondre à ces questions nous commencerons par faire un bref rappel sur les maladies parodontales et les différentes thérapeutiques proposées.

Nous nous appuierons sur l'embryologie dentaire pour comprendre le rôle des protéines dérivées de la matrice amélaire au cours de l'édification radiculaire.

Leurs mécanismes d'action *in vitro* seront exposés ainsi que les études chez l'animal avant d'aborder les résultats obtenus à partir d'études humaines.

En effet ce travail a pour objectif principal de faire une lecture critique, à partir de la littérature, des résultats cliniques obtenus chez l'homme, en se **limitant aux lésions intra-osseuses**.

Pour cela nous nous sommes d'abord appuyés sur une méta-analyse publiée en 2003 puis sur les travaux qui ont suivi cette publication (de 2003 à 2006).

Chapitre 1 : Les maladies parodontales

1 Définitions

1.1 Les maladies parodontales

[28]

Les maladies parodontales ou parodontopathies sont des maladies infectieuses multifactorielles.

Elles sont provoquées par les bactéries de la plaque dentaire.

En effet, un certain nombre de micro-organismes de la cavité buccale peut constituer un biofilm adhérent, responsable de l'inflammation par les bactéries qu'il contient.

Pourtant, la présence de la plaque dentaire n'est pas une condition suffisante pour que s'installe la maladie parodontale.

La concomitance de 4 conditions (Socransky et Haffajee 1992) mène à la lésion initiale, véritable point de départ des parodontopathies :

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

Lorsque ces conditions sont réunies, on constate que certaines bactéries ont la capacité, par leur métabolisme, d'entraîner un dysfonctionnement de la réponse immunitaire au niveau du sillon gingival et d'envahir les tissus parodontaux sous-jacents.

Les maladies parodontales sont caractérisées par des symptômes et des signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation cliniquement 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.

Elles peuvent conduire à la perte de dents.

Des indices cliniques et/ou épidémiologiques spécifiques ont été définis pour évaluer le degré d'inflammation, la présence de plaque, la présence de tartre, le niveau de l'attache clinique, les mesures de profondeur de poches.

Ce sont principalement [100]:

- **Les indices d'hygiène** : l'indice d'hygiène buccale de Greene et Vermilion (1960), l'Indice de Plaque (PI) de Løe et Silness (1964), l'indice de plaque de O'Leary (1972), l'indice de tartre de Marthaler.
- **Les indices d'inflammation** : l'Indice Gingival de Løe et Silness (GI), l'indice de saignement parodontal (SBI).
- **Les indices de besoins en traitement** : l'indice parodontal des besoins de traitement (PTNS), l'indice communautaire des besoins en soins parodontaux (CPITN) ; ce dernier indice est actuellement utilisé pour les enquêtes épidémiologiques, pour les projets de santé publique et pour la promotion de la santé parodontale.

Les maladies parodontales peuvent altérer les tissus dentaires de différentes manières, allant de la simple gingivite à la parodontite.

Cette dernière se traduit par une altération du système d'attache de la racine et peut conduire, en l'absence de traitement, à la perte de la dent.

1.2 Le système d'attache

[28]

Il est composé :

- du cément
- du ligament parodontal (ligament alvéolo-dentaire et ligament gingival)
- de la paroi ligamentaire de l'alvéole

La perte du système d'attache se traduit cliniquement par l'apparition d'une poche parodontale, par la diminution du niveau d'attache clinique, par une récession et radiographiquement, par une perte osseuse.

Durant les trois dernières décennies un effort croissant a été fourni dans la recherche afin de stopper les maladies parodontales et de reconstruire les tissus lésés ; cet effort est notamment visible en ce qui concerne les procédés et les matériaux régénératifs.

Nous nous proposons de faire un bref rappel des différents traitements proposés.

2 Les traitements envisagés

[5, 28, 98]

2.1 Les traitements non chirurgicaux

2.1.1 Définition

Le traitement non chirurgical consiste en une thérapie anti-infectieuse par le biais d'une approche mécanique et chimiothérapeutique afin de réduire ou d'éliminer le biofilm microbien responsable des maladies parodontales.

2.1.2 Les objectifs

Ses objectifs se recoupent avec ceux du traitement chirurgical.

Ils comprennent :

- la réduction du nombre de bactéries pathogènes
- la diminution de la quantité d'endotoxines
- le rétablissement d'une flore compatible avec la santé parodontale
- le maintien des résultats à long terme.

Il s'agit en fait d'un traitement étiologique antibactérien, afin d'assainir les poches parodontales et ainsi, de stabiliser la progression de la maladie parodontale.

2.1.3 Les moyens

Ils sont divers et commencent avant tout par l'enseignement du contrôle de plaque et par la motivation du patient : préambule indispensable avant d'aller plus loin dans le plan de traitement.

2.1.3.1 L'enseignement du contrôle de plaque et la motivation du patient

Cela consiste en l'utilisation du révélateur de plaque, en l'apprentissage du brossage à l'aide d'une brosse à dent souple ou d'une brosse à dent électrique, en la prescription d'une ordonnance personnalisée.

Les buts étant la maîtrise de l'étiologie infectieuse des maladies parodontales, la pérennité des résultats thérapeutiques sur le long terme et le positionnement du patient comme acteur, au même titre que son chirurgien dentiste.

2.1.3.2 La suppression des facteurs de rétention de plaque

La maladie parodontale est d'origine bactérienne.

La plaque dentaire étant le refuge des bactéries, elle constitue le facteur étiologique essentiel du développement des pathologies parodontales.

Certains facteurs provoquent une accumulation de plaque ou rendent impossible son contrôle.

La suppression des facteurs de rétention passe donc par l'odontologie conservatrice et la réhabilitation prothétique : soin des caries existantes, suppression des obturations débordantes, remplacement des couronnes sous gingivales ou en sur-contour, remplacement des intermédiaires de bridge inadéquats.

Elle passe aussi par l'extraction des dents « perdues » : elles représentent en effet un facteur de rétention de plaque, le patient ayant une difficulté plus importante à avoir une bonne hygiène en raison de la mobilité de ces dents et parfois de la douleur engendrée.

2.1.3.3 Le traitement mécanique : détartrage et surfaçage radiculaire

Le détartrage et le surfaçage sont des traitements invasifs et ils ont pour objectif l'élimination de la masse bactérienne sous-gingivale et la diminution de la profondeur de poche afin de la rendre contrôlable.

2.1.3.3.1 Le détartrage

Il se définit comme le procédé permettant l'élimination de la plaque dentaire, du tartre et des colorations au niveau des surfaces coronaires et radiculaires.

Il est sus et sous-gingival.

Il se fait au moyen d'instruments ultrasoniques avec des inserts de formes variables mais aussi au moyen d'instruments manuels type curettes universelles, CK6 et mini CK6.

2.1.3.3.2 Le surfaçage

Il se définit comme le procédé permettant l'élimination de la flore microbienne à la surface de la racine qui a été exposée à la maladie parodontale.

Il a pour but l'exérèse du ciment infiltré par des endotoxines bactériennes.

Ce traitement est spécifique des parodontites.

Il se fait au moyen de curettes de Gracey :

- 13/14 (pour les faces distales des dents postérieures)
- 11/12 (pour les faces mésiales des dents postérieures)
- 7/8 (pour les faces vestibulaires, linguales et palatines des dents postérieures)
- 5/6 (pour les dents antérieures constituant le bloc incisivo-canin)

Pour certaines zones plus difficiles d'accès (par exemple les régions inter-radiculaires) une instrumentation plus spécifique peut être utilisée :

- les after five : modification des curettes de Gracey, la tige est plus allongée
- les mini five : modification des after five, la longueur des lames est réduite de moitié

Il existe aussi d'autres instruments dont les formes sont particulièrement adaptées aux courbures et aux concavités des pluriradiculées :

- des curettes SQBL (Scaler de Quétin pour les zones bucco-linguales)
- des curettes SQMD (Scaler de Quétin pour les zones mésio-distales)

2.2 Le traitement chirurgical

Il est indiqué en cas d'échec des thérapeutiques non chirurgicales.

Il comprend le surfaçage sous lambeau, la régénération tissulaire guidée, le comblement par des biomatériaux (autogreffe, allogreffe, xélogreffe, greffe de matériaux synthétiques..).

2.2.1 Les objectifs

Ils sont au nombre de trois :

- Obtenir un meilleur accès pour le surfaçage radiculaire dans le cas de poches parodontales profondes lorsque les thérapeutiques non chirurgicales ne sont pas efficaces. C'est la **chirurgie parodontale d'accès étiologique**.
- Réduire la profondeur de poche au sondage avec un gain d'attache clinique et une diminution du saignement au sondage.
- Reconstruire le parodonte perdu en proposant une approche régénérative. **C'est la chirurgie réparatrice ou régénératrice.**

2.2.2 Les moyens

2.2.2.1 Le surfaçage sous lambeau

Il présente les mêmes objectifs et le même protocole que le surfaçage à l'aveugle mise à part qu'il se fait sous lambeau et qu'il permet un meilleur accès à la racine.

On a recourt à ce traitement lorsque la thérapeutique non chirurgicale ne suffit plus à traiter la maladie parodontale.

2.2.2.2 Le débridement

Il est réalisé en complément du surfaçage sous lambeau, il consiste à éliminer entièrement les tissus qui se trouvent entre l'os et la racine dans la partie infra-osseuse de la lésion.

En effet si l'on souhaite obtenir une réparation¹ à ce niveau, il est indispensable de faire de la place au caillot afin qu'il puisse s'installer puis, être colonisé par les cellules des tissus ligamentaires et osseux environnants.

Le débridement, dans la plupart des cas, est associé au surfaçage sous lambeau.

L'objectif du traitement parodontal est non seulement, de stopper la progression de la maladie mais aussi de régénérer les structures perdues.

Les traitements conventionnels évoqués ci-dessus continuent de nous proposer des méthodes fiables et testées dans le temps pour accéder aux racines, pour réduire la profondeur de poche et pour réparer ou améliorer l'architecture parodontale.

Cependant ces techniques offrent un potentiel limité en terme de restitution des tissus détruits durant la phase précoce de la maladie.

Des traitements chirurgicaux ayant pour but une régénération parodontale reproductible et améliorée (c'est-à-dire : formation d'un nouveau tissu osseux, de ciment et d'un ligament) ont été développés et utilisés.

Les greffes et la régénération tissulaire guidée sont les deux techniques les plus documentées histologiquement.

Nous allons maintenant poursuivre notre étude en les étudiant brièvement.

2.2.2.3 La régénération tissulaire guidée

[21, 93, 94]

2.2.2.3.1 Le concept

Le concept de la régénération tissulaire guidée (RTG¹) a été développé en 1976 par Melcher puis repris par Nyman en 1982.

Melcher a suggéré que le type de guérison qui se produit après une thérapie parodontale est relié au type de cellules qui colonisent en premier la surface radiculaire.

Quatre types de cellules vont envahir le défaut osseux lors de la guérison (**Fig 1**):

- **les cellules épithéliales gingivales** qui vont s'organiser en un long épithélium de jonction

¹ : Définition page 37

- **les cellules conjonctives gingivales** qui peuvent former une attache conjonctive ou bien engendrer une résorption radiculaire
- **les cellules du ligament** qui sont à l'origine du cément et des fibres desmodontales
- **les cellules osseuses** qui peuvent entraîner une ankylose

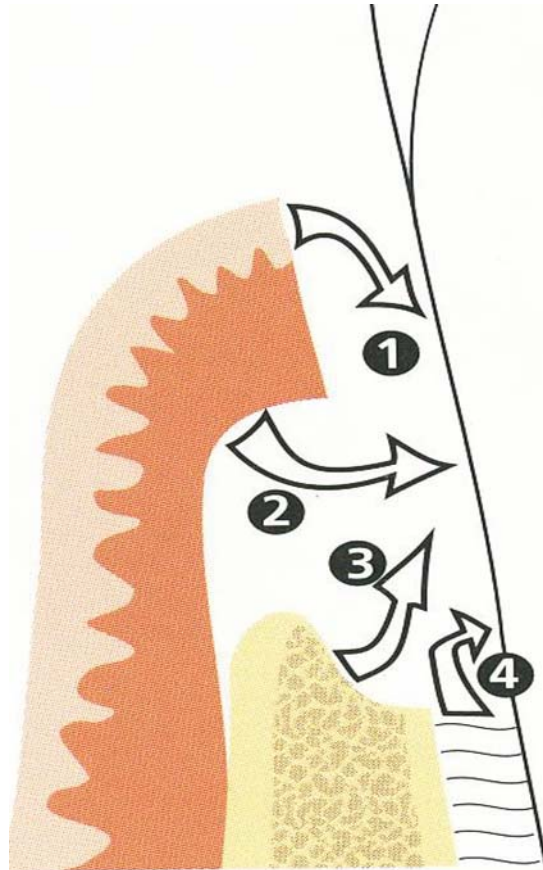


FIG. 1 Schéma représentant l'ordre de migration des cellules lors de la cicatrisation (1= cellules épithéliales, 2 = cellules du chorion gingival, 3 = cellules osseuses et 4 = cellules desmodontales). D'après Lindhe.

Chaque type de cellule prolifère à des vitesses différentes.

Les cellules de l'épithélium et du tissu conjonctif s'avèrent les plus rapides, tandis que les cellules du ligament parodontal sont les plus lentes.

² Toutes les abréviations sont répertoriées dans le lexique situé à la fin de la thèse.

Ces dernières ont la capacité de se subdiviser en cémentoblastes, en fibroblastes et ainsi donner naissance au ciment, au ligament parodontal et à l'os de support.

Cependant elles ne peuvent le faire que si les cellules épithéliales gingivales et conjonctives sont exclues du défaut osseux.

Pour se faire, il a été imaginé d'interposer une membrane entre le lambeau gingival et la surface radiculaire instrumentée, ce qui empêche l'épithélium gingival et le tissu conjonctif de se multiplier rapidement au sein du défaut osseux.

Cette barrière permet d'une part, aux cellules génératrices du ligament ou de l'os alvéolaire de migrer dans le défaut et d'autre part, au caillot, de s'organiser. Elle permet aussi de prévenir les déformations que la pression des tissus mous pourrait causer.

Ainsi les cellules indifférenciées du desmodonte, après leur activation, vont se mettre à former la matrice extracellulaire du ciment, du desmodonte et/ou de la paroi ligamentaire de l'alvéole régénérant ainsi l'attache parodontale.

Il convient cependant de laisser circuler les facteurs de croissance à travers la membrane car ils permettent le développement des cellules du parodonte profond et la stimulation des fibroblastes du parodonte superficiel.

2.2.2.3.2 Les indications

La RTG s'adresse :

- aux **lésions inter radiculaires de classe II** (lésions horizontales supérieures ou égales à 3 mm)
- aux **lésions intra osseuses** (plus il y a de parois osseuses, meilleurs seront les résultats)
- aux **récessions gingivales**

2.2.2.3.3 Les différents types de membranes

Deux types de membranes sont commercialisés :

- **Les membranes non résorbables en Gore-Tex** aussi appelée PTFE-e (PolyTétraFluoroEthylène expansé) avec ou sans armature en titane. Ce sont les premières à avoir été mises sur le marché, elles sont fabriquées par W.L Gore&Associates.

Elles présentent un inconvénient majeur qui est de devoir passer par un 2^{ème} temps chirurgical de dépose entraînant entre autre, un risque de perte d'attache et une perte de temps.

- **Les membranes résorbables** : collagéniques ou synthétiques.

Les membranes synthétiques sont constituées soit d'un treillis d'acide polylactique (PLA) mélangé ou non à de l'acide polyglycolique soit d'un treillis d'acide polyglycolique seul.

Elles sont plus pratiques et plus sûres d'emploi que les collagéniques.

Elles se résorbent en 75 jours à 8 mois.

2.2.2.3.4 Leurs inconvénients

- ✓ Le protocole est **long et méticuleux**, dépendant de la dextérité du praticien.
 - ✓ Leur principale complication est **l'exposition de la membrane** avec colonisation par des bactéries pathogènes du parodonte (*Porphyromonas Gingivalis*, *Prevotella Intermedia*...).
- La dépose est alors obligatoire.
- ✓ C'est un procédé **non standardisable** (« un site, une dent, un patient » Durand 1995)

Il faut cependant noter que cette technique permet parfois d'obtenir une formation osseuse.

Il apparaît souhaitable, pour de meilleurs résultats, que les membranes soient associées à des facteurs de croissance osseux type BMP (Bone Morpho Protéine) ou PDGF (Platelet-Derived Growth Factor).

2.2.2.4 Le comblement par des biomatériaux d'origine naturelle

[92, 98]

2.2.2.4.1 L'os autogène : l'autogreffe

C'est le matériau de choix, le seul qui possède un véritable potentiel ostéoinducteur.

Cette technique de régénération consiste en un prélèvement d'un greffon osseux sur l'hôte puis en l'application au niveau du site parodontal lésé.

Le prélèvement peut se faire en intra-buccal (symphyse, ramus, crête édentée) ou bien en extra-buccal (os iliaque par exemple) mais les complications post-opératoires sont alors plus importantes.

L'amélioration clinique est manifeste mais le succès histologique n'est pas assuré.

L'inconvénient majeur est le protocole opératoire qui reste compliqué à mettre en œuvre.

On a aussi remarqué qu'avec des greffes d'os frais, des résorptions radiculaires pouvaient survenir.

2.2.2.4.2 L'os allogène : l'allogreffe

Une allogreffe revient à transformer un tissu d'un donneur vers un receveur appartenant à la même espèce mais n'ayant pas le même patrimoine génétique.

Plusieurs types d'allogreffes osseuses sont utilisés :

- l'allogreffe d'os frais congelé (**FDBA** pour Freeze-Dried Bone Allograft)
- allogreffe d'os déminéralisé lyophilisé (**DFDBA** pour Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft)

Pour réduire les problèmes de contamination (virus, prions) les banques d'os (USA) ont multiplié les critères d'exclusion concernant un donneur potentiel, ce qui a permis d'arriver à un réel degré de sécurité en matière de transplantation de greffon sain.

Le FDBA et le DFDBA ont permis d'obtenir de bons résultats cliniques en terme de gain d'attache, de réduction de la profondeur de poche mais aussi un comblement des défauts intra-osseux (Meadows et al 1993).

L'allogreffe présente tout de même quelques inconvénients :

- d'un point de vue histologique une régénération parodontale n'a été mise en évidence qu'avec le DFDBA (Bowers 1989).
- de plus les techniques de préparation visant à réduire la contamination (stérilisation, déminéralisation) sont vraisemblablement à l'origine de la perte des capacités ostéoinductrices de ces matériaux (Anagnostou et Ouhayoun 2000).
- le protocole est long et compliqué

2.2.2.4.3 L'os xénogène : la xénogreffe

Le greffon est le plus souvent d'origine porcine ou bovine.

Le risque de transmission de maladies à prions ne peut être totalement écarté.

Ce sont des produits présentés sous forme lyophilisée et dont le principal intérêt serait d'augmenter le volume d'un greffon autogène insuffisant ; ceci pour éviter d'utiliser un deuxième site de prélèvement.

2.2.2.4.4 Le corail naturel

Il est composé à 99% de carbonate de calcium.

Le carbonate de calcium peut être aussi obtenu de manière synthétique.

Il conserve après traitement thermique, une structure poreuse qui lui confère des propriétés ostéoinductrices

Décrit comme étant biocompatible il est résorbable en 4 mois environ (Guillemin et al. 1987).

De plus il est bien toléré par les ostéoblastes et offre une surface idéale pour la colonisation, l'attache et la différenciation cellulaire (Sautier et al. 1990).

On peut y associer des molécules antibiotiques ou ostéoinductrices.

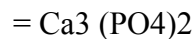
Si aucune étude histologique n'a pu mettre en évidence la régénération de l'appareil d'attache dans les défauts intra-osseux parodontaux, les résultats cliniques ont montré des améliorations significatives en terme de réduction de la profondeur de poche, de gain d'attache et de comblement osseux par rapport au débridement seul (Mora et Ouhayoun 1995, Jean et al 1996, Kim et al 1996).

2.2.2.5 Le comblement par des biomatériaux d'origine synthétique : matériaux alloplastiques

[15, 92, 98]

2.2.2.5.1 Les céramiques bioactives

2.2.2.5.1.1 Les phosphates tricalciques (bêta TCP)



Ils sont produits en chauffant à plus de 1000°, et sous pression, un mélange de poudre de phosphate de calcium et de naphthaline qui après sublimation laisse une structure poreuse à l'origine des propriétés ostéoinductrices du matériau.

Ce matériau est résorbé pour être ensuite remplacé par de l'os nouvellement formé.

Le problème majeur est que cette résorption est trop rapide.

Seule une attache épithéliale longue est obtenue.

2.2.2.5.1.2 Les hydroxyapatites (HA)



L'hydroxyapatite poreuse est obtenue par la transformation thermique du carbonate de calcium.

Les particules d'hydroxyapatites sont résorbées très lentement et souvent que partiellement.

Elles ont parfois l'inconvénient de se disperser en dehors du site d'implantation.

2.2.2.5.1.3 Les céramiques biphasées (BCP)

Ex : Straumann® BoneCeramic

Elles associent l'hydroxyapatite et le phosphate tricalcique dans différentes proportions ce qui permet de cumuler les qualités des deux matériaux notamment pour obtenir une résorption normale et des qualités mécaniques adéquates.

2.2.2.5.2 Les bioverres

Ex: Perioglas® Sunstar Pharmadent

Ce sont des matériaux de synthèse composés de dioxyde de silicium SiO_2 , de dioxyde de calcium CaO_2 , de dioxyde de sodium NaO_2 et de pentoxyde de phosphore P_2O_5 .

Le principal avantage des bioverres réside dans leurs propriétés tensioactives qui rendent ces matériaux particulièrement bioactifs.

Selon Hench (1990), la bioactivité désigne les caractéristiques d'un matériau qui lui permettent d'obtenir une liaison avec les tissus environnants sans interposition d'une couche fibreuse.

La liaison osseuse correspond à l'établissement, par des processus physico-chimiques, d'une continuité entre l'os et le matériau.

La liaison os/verre bioactif se ferait par l'intermédiaire d'une couche de gel de silice amorphe transformée ensuite en une couche de phosphates de calcium qui exercerait un effet chimiotactique sur les ostéoblastes (Hench et Ethridge 1982).

En effet, lorsque ces matériaux sont au contact de tissus vivants, on assiste à une série de réactions physico-chimiques au niveau de l'interface matériau/tissu osseux (dissolution, précipitation) qui conduit à la formation d'une couche phosphocalcique (apatite).

Cette couche d'apatite sert de site de minéralisation pour les cellules osseuses et permet au final un lien chimique intime entre le bioverre et les tissus osseux : c'est donc le principe de la bioactivité.

De nombreuses études ont montré qu'une thérapeutique utilisant des bioverres permettait d'obtenir un meilleur taux de comblement des défauts parodontaux qu'une thérapeutique par débridement chirurgical.

Les résultats cliniques et radiographiques sont nettement améliorés (Low et coll. 1997, Zamet 1997).

Toute fois ces résultats sont obtenus sur des petits échantillons de patients et sur de courtes durées.

De plus la résorption de ce matériau est lente (9 à 12 mois) et il y aurait parfois une substitution incomplète avec une encapsulation fibreuse du matériau.

2.2.2.5.3 Les polymères

Ces matériaux, avec notamment le PMMA (Polyméthylméthacrylate) présentent une excellente biocompatibilité mise en évidence par Kamen (1989) lorsqu'il cherchait à

déterminer, *in vitro*, le type de liaison qui pouvait intervenir entre les polymères et les fibroblastes.

Selon des études cliniques contrôlées (Yukna 1990,1994) le PMMA a permis d'obtenir un gain osseux significatif dans le traitement des défauts intra-osseux et des lésions interradiculaires de classe II.

Cependant des analyses histologiques (Plotzke et al 1993, Stahlat 1990) ont montré que le matériel peut engendrer uniquement la formation d'une nouvelle attache.

D'autres chercheurs pensent que la nature non résorbable du PMMA pourrait nuire à la cicatrisation des tissus parodontaux.

Certains scientifiques se sont intéressés à l'embryogenèse afin de comprendre la formation du système d'attache de la dent.

Ils ont observé le déroulement de la cémentogenèse et ont noté la présence, autour des racines en formation, de protéines ressemblant aux amélogénines.

Elles ont été appelées par la suite EMD (Enamel Matrix Derivative ou protéines dérivées de la matrice amélaire).

Slavkin [84] et Hammarström [1] ont commencé par se demander si ces protéines pouvaient avoir un rôle dans la synthèse du ciment et quelles cellules pouvaient les sécréter.

Car si l'on peut réussir à former du ciment puis du ligament parodontal et enfin de l'os, on peut obtenir un ancrage de la racine dans son parodonte et donc obtenir une régénération totale du système d'attache.

Notre deuxième partie sera donc consacrée à de brefs rappels embryologiques sur la rhizagénèse puis nous tenterons de déterminer le rôle, le niveau d'action et la composition des protéines dérivées de l'émail.

Chapitre 2 : Les Protéines dérivées de l'émail : de l'embryogenèse à l'application clinique

EMD (Enamel Matrix Derivative) = Protéines dérivées de la matrice amélaire

1 Les EMD au cours de la rhizagenèse

1.1 Leur niveau d'action

1.1.1 La gaine épithéliale de Hertwig

[13]

Lorsque la portion coronaire de la dent est formée, on observe une fusion des assises cellulaires externes et internes (épithélium améloblastique interne et externe) de l'extrémité apicale de l'organe de l'émail.

Elle a lieu au niveau de la future jonction corono-radiculaire.

Cet ensemble de cellules est appelé **Gaine Epithéliale de Hertwig** (GEH).

Elle est interposée entre deux zones contiguës d'ectomésenchyme : d'une part la papille dentaire, future pulpe radiculaire, et d'autre part le compartiment interne du follicule dentaire qui encapsule le germe dentaire dès le stade embryologique de la cupule.

Les analyses morphologiques de la gaine épithéliale permettent de la sectoriser en deux parties :

- la partie apicale ou diaphragme
- et la zone lui faisant suite coronairement : la gaine proprement dite.

Elle est constituée d'une couche de cellules contropulpaire et d'une couche de cellules controfolliculaires.

Une membrane basale délimite le compartiment épithélial des cellules papillaires mésenchymateuses d'une part et des cellules mésenchymateuses folliculaires d'autre part.

Les cellules de la gaine sont donc « isolées » de l'ectomésenchyme qui l'entoure.

La destinée de la gaine épithéliale s'avère foncièrement différente de celle des assises cellulaires de l'organe de l'émail dont elle est issue.

Elle joue un rôle fondamental lors de l'édification des racines dentaires.

1.1.2 La dentinogenèse radiculaire

[13, 25]

De nombreuses études ont montré que les cellules de la GEH passent par un stade sécréteur semblable à celui des améloblastes.

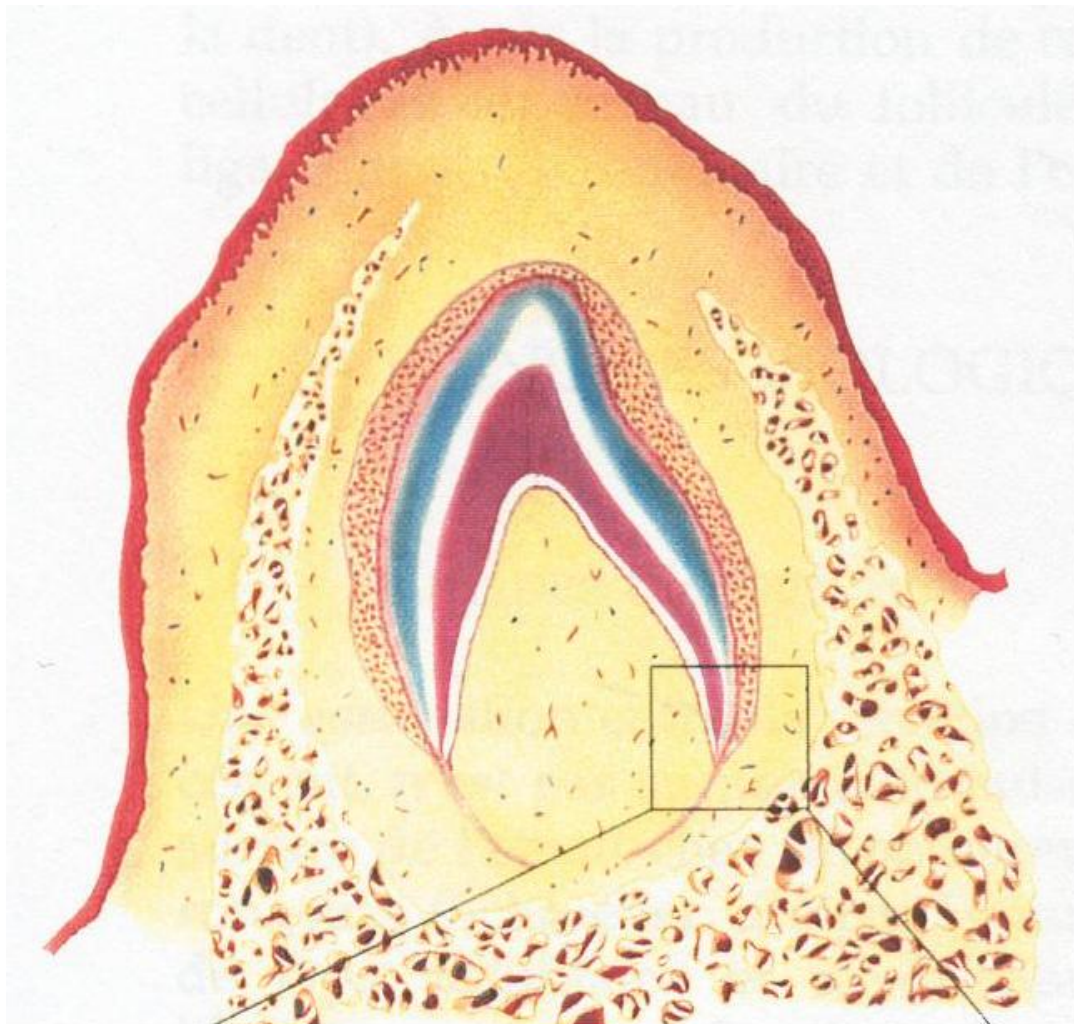
En effet, de manière identique à la dentinogénèse coronaire, la couche interne de la GEH -via la sécrétion de facteurs d'induction- permet le recrutement d'odontoblastes au niveau de la papille qui se mettent alors à synthétiser la dentine radiculaire.

De plus, une activité cellulaire intense est observée au niveau de la zone papillaire adjacente à la gaine épithéliale : des analyses auto radiographiques, chez le rat, démontrent une corrélation positive entre l'indice de radioactivité des cellules épithéliales de la gaine amorçant une division et le processus de différenciation et d'organisation des cellules papillaires en pré-odontoblastes puis en odontoblastes.

Des fibrilles de collagène apparaissent ensuite dans la région adjacente aux procès odontoblastiques et constituent le premier signe de prédentine qui est en continuité avec la dentine coronaire.

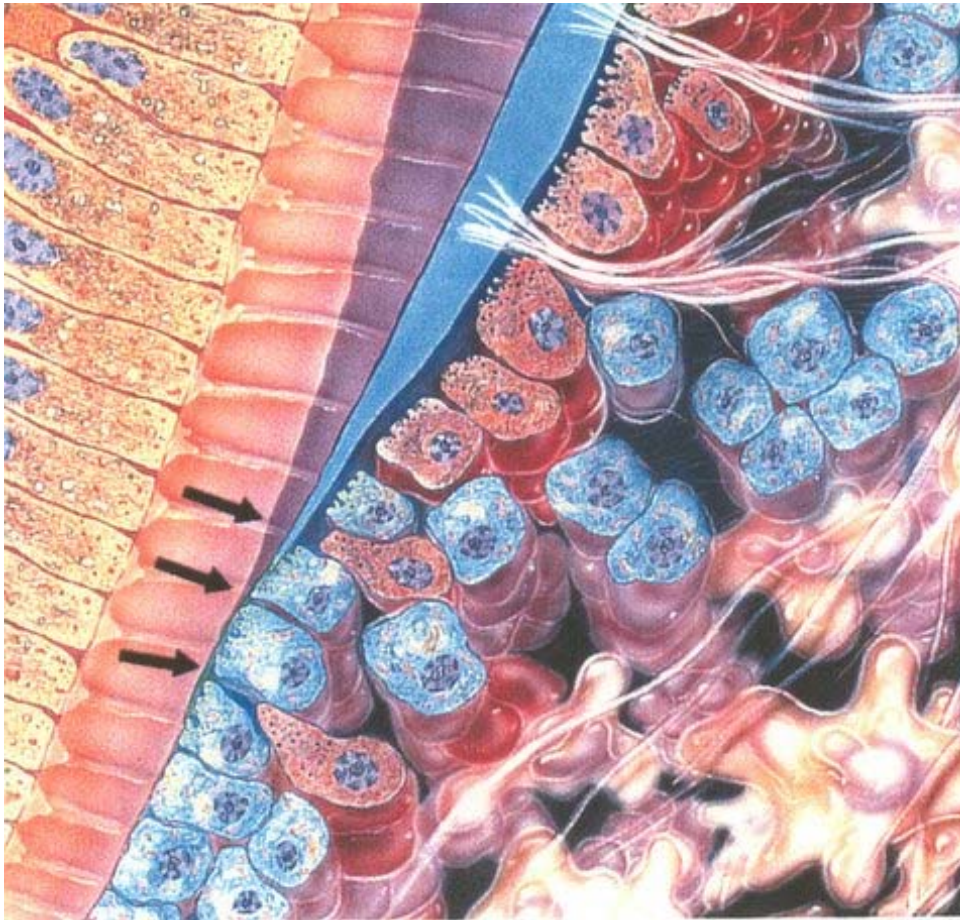
Cette couche de prédentine se minéralise ultérieurement formant la première zone de dentine radulaire ou mantle dentine.

La GEH joue donc un rôle capital dans la rhizagénèse en induisant la différenciation des odontoblastes radiculaires et donc la formation de la première couche de dentine. **(Fig. 2 et 3)** Ensuite, la couche interne de la gaine va se mettre à sécréter des protéines dont nous étudierons la nature plus tard.



**Fig 2 : Schéma représentant le germe dentaire en formation
au début de la dentinogenèse radulaire.**

L'encadré met en évidence la GEH (Document Straumann)



**Fig 3 : Schéma représentant la disparition de la GEH et le début de la cémentogenèse
(Document Straumann)**

1.1.3 Fragmentation de la GEH

[13]

Dès la minéralisation d'une fine couche de dentine radiculaire, la membrane basale interposée entre la gaine épithéliale et le follicule dentaire devient lâche et indistincte, constituant le premier signe de désintégration du compartiment épithélial.

Les cellules épithéliales se dissocient, en commençant par les cellules controfoliculaires, et présentent des signes de remaniement.

Dans un premier temps elles restent appliquées contre la mince couche de dentine radiculaire.

Puis certaines cellules migrent vers la zone interne du follicule dentaire (futur ligament parodontal) et persistent sous forme de cordons ou d'îlots épithéliaux.

Ceux-ci constituent les restes épithéliaux de Malassez autour desquels se reforme une membrane basale.

Ces îlots épithéliaux peuvent se minéraliser et constituer des corps calcifiés, ou cémenticules, dans le ligament parodontal.

Ces cellules épithéliales pourraient stimuler les cémentoblastes ou même influencer le type de ciment formé au cours des réparations de résorptions cémentaires.

Enfin ces îlots peuvent proliférer et participer à la formation de kystes inflammatoires intra ligamentaires.

La gaine étant disloquée, les cellules mésenchymateuses folliculaires entrent en contact avec la première couche de dentine formée.

1.1.4 Cémentogenèse radiculaire et rôle des EMD

[25, 97]

Pendant longtemps, il a été admis que la différenciation des odontoblastes et la formation de la dentine étaient les seules fonctions de la GEH et que la cémentogénèse était induite par l'exposition de la dentine nouvellement formée aux cellules mésenchymateuses du follicule.

Cependant, des recombinaisons entre des échantillons de dentine radiculaire et des cellules folliculaires ont démontré que la dentine exposée n'est pas un stimulus suffisant pour initier la différenciation de ces cellules en cémentoblastes.

Il existerait donc un intermédiaire obligatoire.

Un certain nombre d'études nous indique que la GEH, ou l'un de ses produits, participe aussi à la formation du ciment :

La couche interne de la GEH est une extension de la couche améloblastique coronaire, et Slavkin et Boyde (1975) et Slavkin (1976) ont suggéré que des protéines, apparentées aux protéines de la matrice de l'émail, provenant de la GEH, initient la formation du ciment acellulaire.

Schonfeld et Slavkin (1977) montrent que chez le lapin, des Dérivés de la Matrice Amélaire sont formés à la surface de racines d'incisives, en cours de formation.

Ceci a été confirmé par Owens (1978, 1980) lors d'études sous microscope électronique, où il a mis en évidence la présence d'organites suggérant une activité sécrétoire dans les cellules de la GEH de molaires de rats en développement.

D'autres études sont venues appuyer cette hypothèse dont une étude utilisant des méthodes autoradiographiques et le microscope électronique à balayage sur des singes. (Lindskog 1982, Lindskog et Hammarström 1982).

Ces différents travaux ont donc montré que les cellules de la GEH passent par un stade sécréteur et qu'une substance proche des protéines de l'émail est formée à la surface de la racine avant la formation de ciment tel un point de départ à la cémentogenèse.

Dans les années qui ont suivi, Slavkin et ses collaborateurs (1988, 1989) montrent que dans un certain nombre d'études, des protéines contenues dans le ciment acellulaire sont immunologiquement liées à des énamélines et amélogénines.

Cependant, Thomas et coll. (1986) n'ont pas pu identifier de protéines de l'émail à cet endroit.

Des études faites par hybridation *in situ* par Luo et coll. (1991) sur des molaires en développement de souris, nous indiquent que les protéines proches de l'émail supposées synthétisées par la GEH, ne sont pas identiques aux amélogénines.

Fong et coll. (1996) n'ont pas plus réussi à démontrer l'expression d'amélogénines dans les cellules de la GEH de rats au moyen d'hybridation *in situ*.

Par contre, d'après Fong, des protéines proches de l'émail appelées améloblastines (ou amélines) sont exprimées par les cellules épithéliales pendant la rhizagenèse chez les rats. Des études immunohistochimiques menées avec des anticorps de lapins anti-amélogénines de porc n'ont provoqué aucun dégât sur les tissus de racines de molaires de rats en formation. Il n'en est pas de même sur les dents humaines : on observe distinctement, une couche lésée en surface de l'extrémité apicale. (L.Hammarström, unpublished data 1995).

Il semble donc exister une différence entre le développement des dents humaines et des dents de murins (de rongeurs).

Une association entre la sécrétion de la matrice de l'émail et la cémentogenèse n'est pas surprenante puisque du supposé cément coronaire est retrouvé en surface de l'émail chez un bon nombre d'espèces herbivores (Schroeder 1985).

Ce cément coronaire est généralement de type acellulaire et sa distribution peut varier entre différentes espèces.

D'après Hunt en 1959, chez les cobayes le cément acellulaire est produit par plaques ou par perles dans les fenestrations de la couche d'améloblastes de protection. **(Fig. 4)**

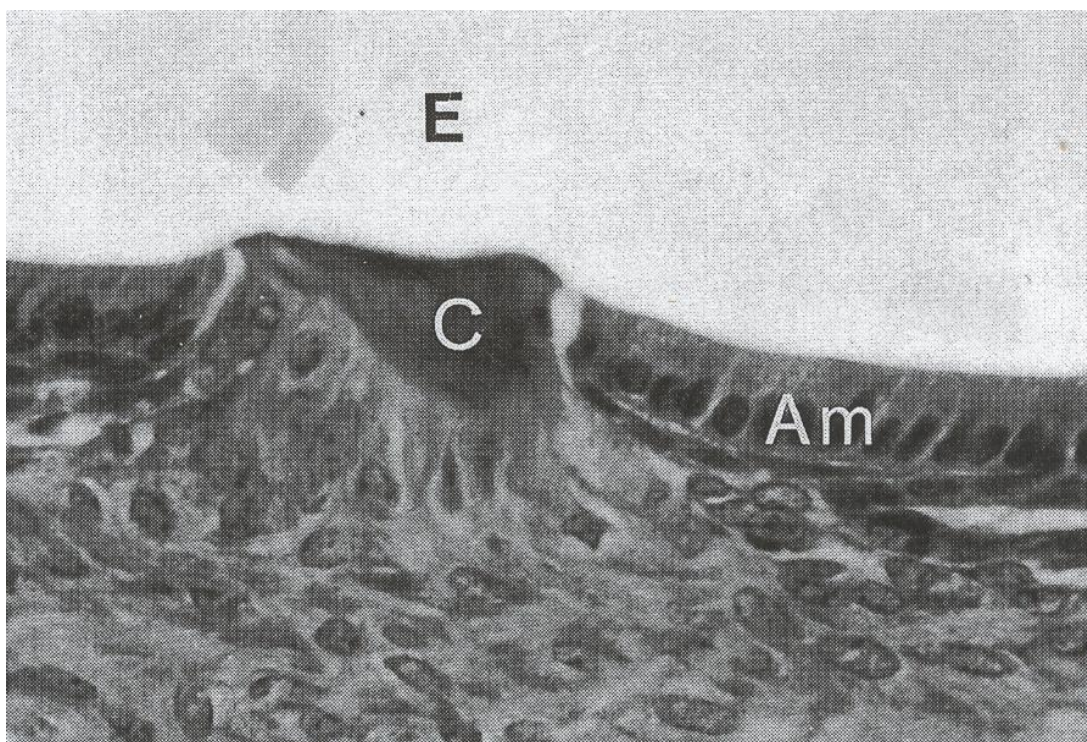


FIG.4 Partie de la molaire de cobaye montrant une perle ou plaque de ciment dans une petite fenestration de la couche améloblastique. Am : améloblastes ; C, ciment ; E, espace amélaire. (Document Hammarström)

Des études faites en microscopie électronique à balayage et en microscopie optique sur la cémentogenèse coronaire chez le hamster, montrent une croissance de perles cémentaires au sommet de la matrice amélaire.

Cette situation survient peu de temps après la phase de la fin de la sécrétion de la matrice amélaire.

La formation de perles cémentaires (**Fig. 5**) et d'une couche de ciment acellulaire à fibres extrinsèques sur l'émail immature, témoigne d'une association étroite entre matrice amélaire et cémentogenèse.

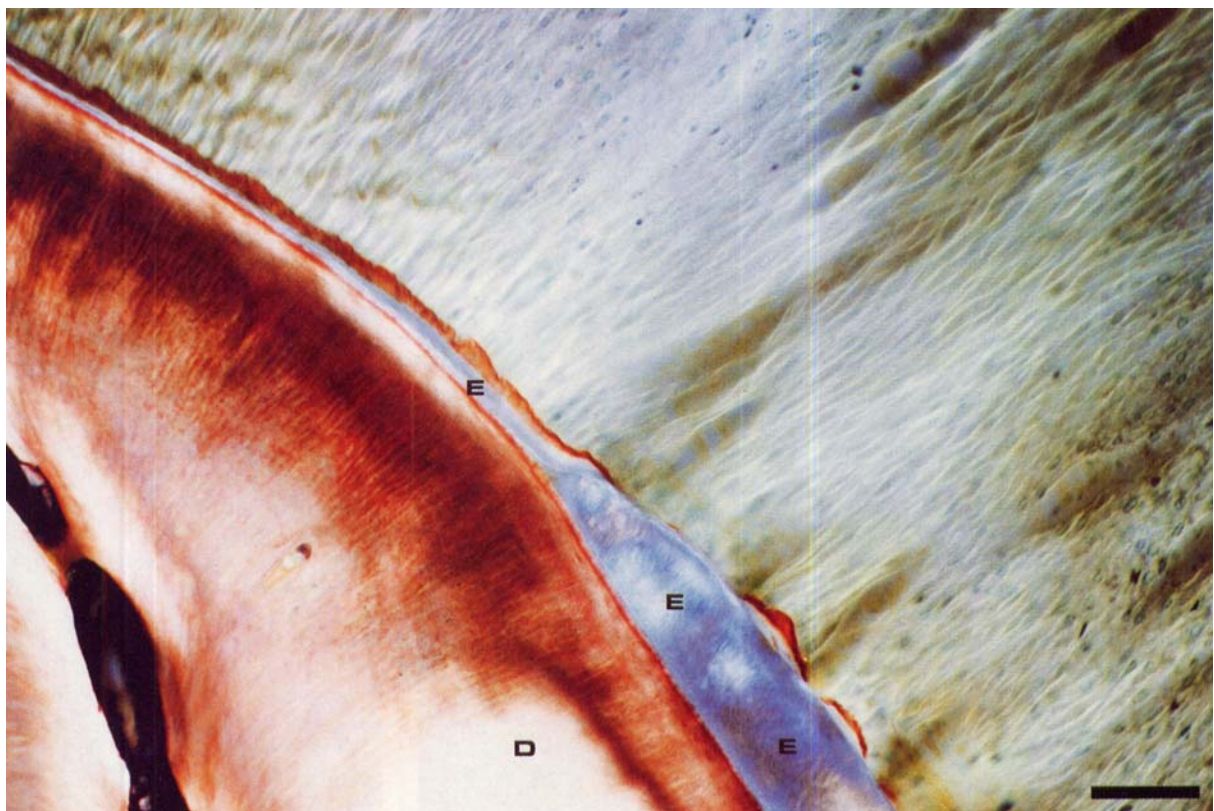


Fig 5. Coupe transversale d'une molaire de hamster mettant en évidence la zone de transition entre la zone recouverte de perles cémentaires et la zone recouverte d'une couche de ciment acellulaire à fibres extrinsèques.

Noter que l'émail est présent sous le ciment à tous les endroits de la coupe.

(Barre = 100µm ; document Hammarström)

Les moutons et les lapins ont eux, une surface plus importante d'émail recouvert par du ciment acellulaire. (Fig. 6)

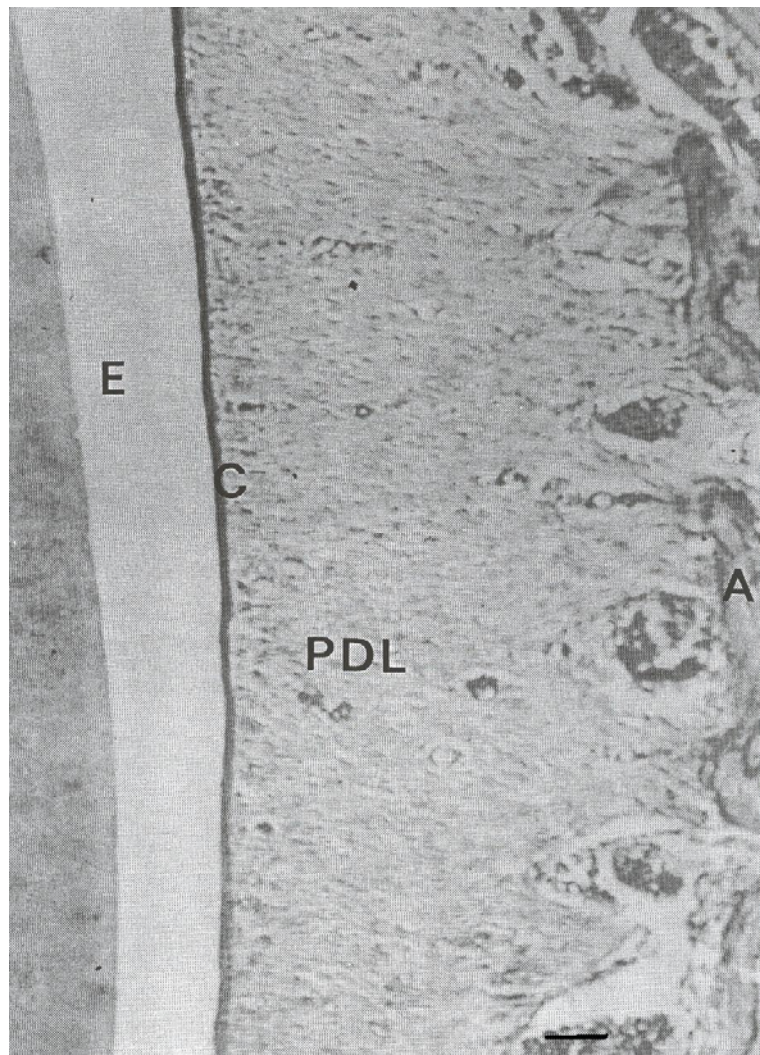


FIG.6 Partie d'une molaire de lapin montrant une mince couche de ciment couvrant la surface amélaire.

A, os alvéolaire ; C, ciment ; E, espace amélaire ; PDL, ligament parodontal.

Barre : 20µm

Chez les humains, du ciment acellulaire afibrillaire a été retrouvé en quantité variable sur l'émail, dans la région cervicale des dents (Silness et coll. 1976, Schroeder 1985).

Dans des cas d'amélogénèse imparfaite, du ciment acellulaire a été retrouvé dans des espaces où la couche améloblastique est absente (Weinmann et coll 1945, Listgarten 1967).

Les améloblastes permettent d'isoler la matrice amélaire du follicule donc, en disparaissant, on se retrouve avec les mêmes interactions survenant durant la cémentogenèse.

Le contact matrice amélaire/follicule permet le recrutement des cémentoblastes et donc la production de ciment.

Des études expérimentales ont montré que du ciment, principalement de type acellulaire, se formait à la surface de l'émail en développement de molaires de souris, après avoir retiré l'organe de protection de l'émail (Héritier 1982).

Ces études ont été refaites sur des rats et ont confirmé ces résultats **(Fig.7)**.

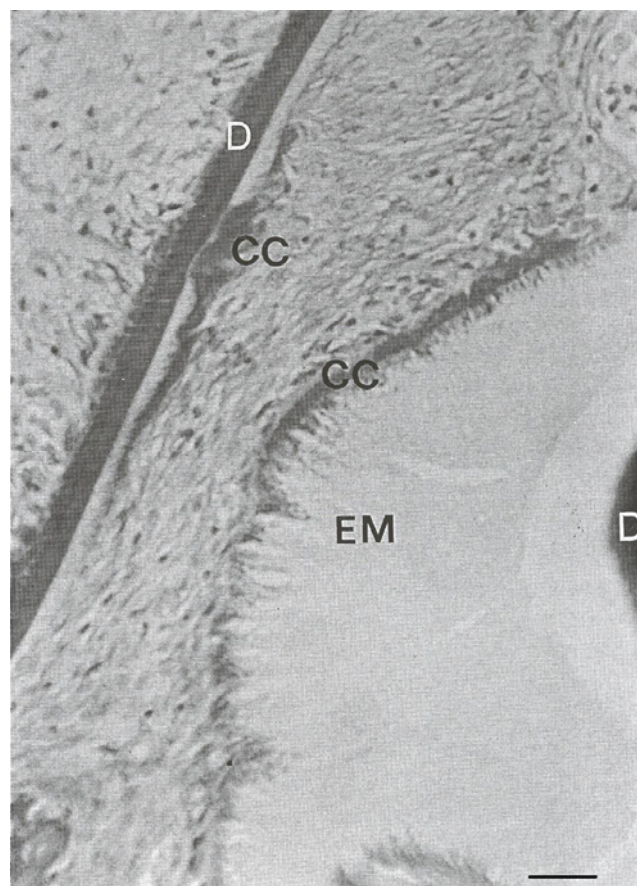


FIG.7 Molaire de rat en développement sur laquelle la couche d'améloblastes de protection a été enlevée. 10 jours après, les espaces dénudés de la matrice amélaire ont été recouverts par une couche de « ciment coronaire ».

CC, ciment coronaire ; D, dentine ; EM, matrice amélaire. Barre = 50µm

Un autre lien intéressant entre la sécrétion de la matrice de l'émail et la formation de ciment acellulaire, a été mis en évidence dans des études observant les effets du 1-HydroxyEthylidène-1,1-BiPhosphonate (HEBP) sur des dents en cours de développement.

HEBP est un biphosphonate qui inhibe la minéralisation et la résorption osseuse. Il est utilisé dans le traitement de certaines pathologies osseuses.

Quand une ou plusieurs injections de HEBP ont été octroyées aux jeunes rats ou aux souris, la minéralisation de la dentine est retardée ou empêchée.

De plus, il a été observé que ni la matrice amélaire ni le ciment acellulaire ne sont formés sur la dentine non minéralisée (Beertsen et al 1985, Josephson et al 1990, Alatli et al 1994)

(Fig.8)

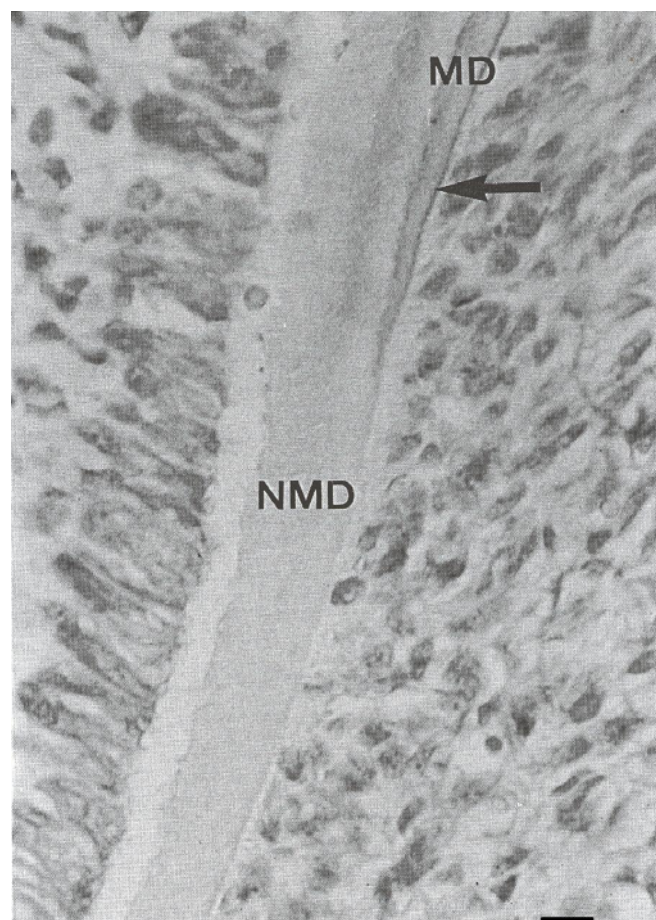


FIG. 8 Partie d'une molaire de rat en cours de développement 2 jours après une simple injection de HEBP (dose correspondant à 10mg/kg), laquelle inhibant et minéralisation et résorption osseuse.

Aucun ciment acellulaire n'a été formé sur la dentine non minéralisée.

MD, dentine minéralisée ; NMD, dentine non minéralisée. La flèche indique du ciment acellulaire.

Barre = 20µm.

Il est donc possible que l'effet de ce produit HEBP sur la formation du ciment soit secondaire à l'inhibition de la sécrétion des EMD par la GEH [25].

Des EMD sont alors déposées temporairement à la surface de la dentine radiculaire et cette première étape est essentielle dans la formation du ciment acellulaire (Slavkin and Boyle, 1975; Slavkin, 1976; Schonfeld and Slavkin, 1977; Owens, 1980) [97].

Quand le ciment se sera fixé à la surface dentine, elle même recouverte d' EMD, le système d'attache pourra se développer.

Le processus de déposition du ciment semble être un pré requis à la formation du ligament parodontal et de l'os alvéolaire [97].

Dans la phase initiale de synthèse, ce ciment ne contient pas de cellules et est appelé ciment acellulaire.

Chez l'homme, les amélogénines ont donc été localisées à la périphérie des racines en cours d'édification ; leur présence transitoire entre la dentine périphérique et le ciment et leur fonction dans l'initiation de la cimentogénèse suggèrent qu'elles pourraient être actives dans les traitements visant à régénérer l'attache parodontale.

1.2 La composition des EMD

[6, 24, 97]

La majeure fraction des protéines de la matrice amélaire est composée d'amélogénines, une famille de protéines hydrophobes.

Elles sont riches en proline et elles sont codées par 2 gènes sur les chromosomes X (bras court Xp22.1 p22.3) et Y.

De nombreux épissages alternatifs sont responsables de la production de multiples isoformes de l'amélogénine ce qui suggère que l'amélogénine pourrait être impliquée dans différents types d'activités.

Les amélogénines représentent plus de 90% de la matrice.

L'autre partie est composée de protéines « non amélogénines » de haut poids moléculaire, parmi elles on trouve:

- les énamélines riches en proline
- les tuft protéines
- les tuftelin protéines
- des protéines sériques
- au moins une protéine de type salivaire
- d'autres reconnues plus tardivement, grâce au clonage et au séquençage de l'ADN, dont l'améloblastine et l'améline.

Il a été prouvé que la protéine dominante, l'amélogénine, existe en tailles différentes.

.

Elle est **connue pour jouer un rôle dans l'amélogénèse** en stabilisant les cristaux d'hydroxyapatites nouvellement formés et en influençant leur croissance.

Ce sont des protéines très stables dans le temps, remarquablement **bien conservées entre les différentes espèces animales et au cours de l'évolution.**

Il a donc été suggéré que les EMD d'une espèce pouvaient induire la formation de ciment chez une autre espèce et qu'elles devaient avoir une grande importance fonctionnelle.

Un certain nombre d'études faites sur des incisives de singes ont validé cette hypothèse (L.Hammarström, L ; Blonlof et S ; Lindskog, unpublished data 1986).

Ces études ont montré qu'après application d'EMD porcines sur la surface dentinaire, du ciment acellulaire se formait accompagné de fibres parodontales [24].

Après avoir déterminé le rôle que jouent les protéines dérivées de l'émail dans la rhizagénèse et par conséquent leur éventuel rôle dans la régénération parodontale, nous allons étudier le cahier des charges d'un produit novateur contenant des protéines dérivées de l'émail.

Ce cahier des charges prendra en compte non seulement l'objectif principal qui est d'obtenir une régénération des structures lésées lors de la maladie parodontale mais aussi les attentes de tout chirurgien dentiste.

2 Cahier des charges pour un produit de régénération à base de protéines de l'émail

L'obtention d'une régénération parodontale est une condition nécessaire mais non suffisante pour que l'utilisation des EMD soit valable.

Ce produit doit répondre à un cahier des charges afin d'avoir sa place au sein des traitements parodontaux déjà existants.

Il faut que le produit :

- 1) soit biocompatible
- 2) permette d'obtenir une régénération des tissus parodontaux lésés
- 3) ait un protocole facile à mettre en œuvre et une texture permettant d'optimiser son action

Nous allons étudier ces trois objectifs puis nous analyserons ce matériau déjà mis sur le marché.

2.1 La biocompatibilité

[92]

La biocompatibilité d'un matériau se définit comme la qualité de tolérance du matériau au sein du milieu biologique.

Elle évalue la réponse du milieu receveur.

Elle se définit aujourd'hui, non plus comme l'absence de réaction toxique mais comme le contrôle permanent des influences réciproques entre l'organisme et l'implant de façon que l'un n'ait pas d'effets défavorables sur l'autre.

Dans le cadre du cahier des charges du produit contenant des EMD, on souhaite que le produit remplisse sa fonction sans effets adverse sur l'environnement biologique dans lequel il est placé.

2.2 Régénération et Réparation

[44, 93, 94]

Après avoir déterminé le rôle de ces protéines de l'émail dans la cémentogenèse, l'objectif suivant sera de déterminer et de prouver s'il y a une régénération parodontale ou bien simplement une réparation.

Nous allons rappeler succinctement les différences entre ces deux processus, le type de cellules impliquées et ce que l'on attend des EMD.

Dans notre 2^{ième} et 3^{ième} partie, nous analyserons, au moyen d'études sur les animaux et sur les humains, la nature de la cicatrisation obtenue.

2.2.1 Définitions

Il faut bien garder à l'esprit que l'objectif idéal de toute thérapeutique parodontale est dans un premier temps de stopper la progression de la maladie puis d'obtenir une régénération.

2.2.1.1 La réparation

La réparation est définie par l'ensemble des processus biologiques qui rétablissent la continuité d'un tissu sans en restituer l'architecture ou la fonction.

Elle peut survenir pendant les phases de repos des parodontites ou succéder à une intervention thérapeutique non chirurgicale (ex : surfaçage) ou chirurgicale.

2.2.1.2 La régénération

La régénération est définie comme un processus de cicatrisation restaurant l'architecture et la fonction des tissus lésés.

En parodontologie, elle correspond à la régénération ad integrum des structures parodontales perdues, c'est-à-dire :

- le desmodonte
- le ciment
- l'os alvéolaire

Elle ne s'obtient qu'après une chirurgie.

Le but souhaité d'un traitement parodontal est d'obtenir une régénération. Cependant, c'est une réparation qui est le plus souvent obtenue.

2.2.2 Les acteurs

[21, 44, 93, 94]

Melcher, en 1976, a suggéré que le type de guérison qui se produit après une thérapie parodontale, est lié au type de cellules qui colonisent en premier la surface radiculaire.

Quatre types de cellules peuvent envahir le défaut osseux lors de la cicatrisation :

- Les **cellules épithéliales** qui migrent très rapidement vers la plaie.
Elles forment un long épithélium de jonction le long de la surface radiculaire désinfectée.
- Les **cellules du chorion gingival** qui ont, avec les cellules épithéliales, la plus grande vitesse de migration.
Le contact entre racine et tissu conjonctif peut se traduire par un phénomène de résorption, ou bien par une attache conjonctive.
- Les **cellules ligamentaires** qui sont les seules à pouvoir régénérer tous les composants d'une nouvelle attache.
Les cellules indifférenciées peuvent, en effet se sub-diviser en pré-cémentoblastes, en fibroblastes non matures ou bien en pré-ostéoblastes et peuvent former, après leur activation, du ciment, du ligament parodontal et de l'os.

Le problème est que leur vitesse de migration est lente.

De fait cette migration est arrêtée par la présence soit de l'épithélium soit du tissu conjonctif.

- **Les cellules osseuses**, si elles ne sont pas « bloquées » par les cellules conjonctives ou épithéliales, entraînent au contact de la racine, une ankylose et/ou une résorption.

La migration cellulaire est donc l'objet d'une compétition entre les cellules non matures du desmodonte et les cellules épithéliales, qui envahissent très rapidement la zone opérée, ou bien les fibroblastes de l'appareil d'attache conjonctif de la gencive, capables tous deux d'inhiber la régénération desmodontale.

Le but des traitements actuels est donc de réussir à compartimenter les cellules ligamentaires afin de laisser leur potentiel régénérateur s'exprimer et de permettre au caillot de s'organiser.

2.2.3 Ce que l'on attend d'un produit de régénération

[55]

L'utilisation des dérivés de la matrice amélaire a donc été proposée comme une nouvelle alternative pour obtenir une régénération parodontale.

On attend de cette régénération, qu'elle permette de reproduire in situ -après la mise en place chirurgicale du produit- les interactions cellulaires et moléculaires qui surviennent pendant la cémentogénèse.

Il est donc question de mimer le processus de développement normal d'une racine en formation.

Il s'agit d'une régénération induite par des interactions matrice / cellules.

Le World Workshop qui a eu lieu en 1996 à Lansdowne, Virginia, établit différents critères pour prouver la régénération :

- 1) avoir mené des études histologiques animales
- 2) passer ensuite à des essais cliniques contrôlés chez l'homme
- 3) et enfin, obtenir des résultats histologiques sur l'homme

Jusqu'à présent, seuls quelques matériaux ont rempli ces 3 critères, il s'agit de :

- l'**os autogène**,
- la **DFBDA** (Demineralized Freeze Dried Bone Allograft) : allogreffe d'os déminéralisé lyophilisé, seule ou associée à des BMP (Bone Morphogenetic Proteins),
- les **membranes**, permettant une régénération tissulaire guidée.

Les dents expérimentées doivent présenter un défaut osseux vertical, une perte d'attache associée à une parodontite.

Si du tartre infra-gingival est présent avant le débridement, une encoche est faite au niveau de son extrémité apicale. Elle servira de repère pour mesurer l'étendue de la régénération.

La preuve de la régénération sera donnée par la présence de néo-cément, de néo-ligament et de néo-os alvéolaire en situation coronaire par rapport à cette encoche.

2.3 Protocole simple

Afin d'obtenir le meilleur effet thérapeutique possible, le produit doit être facile à mettre en œuvre grâce à :

- un conditionnement pratique permettant de l'utiliser aussi bien en secteur antérieur qu'en distal des 2^{èmes} molaires.
- un protocole simple, du spécialiste en parodontologie à l'omnipraticien, chacun doit être capable de l'utiliser.
- une texture permettant au produit de rester appliqué sur la racine traitée.

2.4 Conclusion

L'ingénierie tissulaire a donc permis, il y a une dizaine d'années, de mettre au point une nouvelle substance, l'Emdogain® (Straumann Biologics) qui a reçu l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis.

Ce produit a ouvert la voie à une nouvelle démarche biologique dans l'approche régénérative des lésions parodontales.

Nous allons maintenant nous attarder sur la nature exacte de ce produit, sa composition et ses indications puis nous ferons le point sur son protocole opératoire.

Il sera ensuite temps de nous documenter sur les études réalisées in vitro et in vivo afin de comprendre le mécanisme d'action et de vérifier sa sécurité clinique.

Nous finirons par exposer les avantages de l'Emdogain® avant d'aborder nos deuxièmes et troisièmes parties consacrées à l'analyse des essais cliniques réalisés sur les animaux et sur l'homme.

3 Création d'un produit novateur : l'Emdogain®

3.1 Historique

[97, 98, 16, Documents Straumann]

L'Emdogain® est un produit Biora (Malmö, Suède), compagnie rachetée par Straumann Biologics en Avril 2004.

C'est un matériau résorbable implantable, constitué de protéines hydrophobes dérivées de la matrice de l'émail dont l'effet biomimétique unique favorise le renouvellement des tissus parodontaux.

Il contient un extrait acide purifié de protéines dérivées de l'émail embryonnaire de porcelets âgés de 6 mois.

Après analyse, on dénombre trois groupes majoritaires de protéines dérivées de l'émail : de 20 kD, 13 kD et 5 kD de poids moléculaire.

Cet extrait lyophilisé de protéines est ensuite solubilisé dans une solution d'Alginate de Propylène Glycol (PGA).

Le PGA a été rajouté dans la formulation car les amélogénines hydrophobes forment des agrégats et deviennent pratiquement insolubles au pH physiologique et à température corporelle.

Le PGA est un ester de propylène glycol fréquemment utilisé dans l'alimentation et dans l'industrie pharmaceutique en tant qu'agent épaississant.

Il rend le produit visqueux et donc facilite son application sur les racines dentaires.

Les EMD précipiteraient ainsi autour de la racine, comme une matrice extracellulaire, stable, insoluble et resteraient dans le défaut, tout au long du processus de cicatrisation.

Les formulations d'Emdogain® contiennent 30mg de protéines dérivées de l'émail par mL de gel PGA.

Ce produit est destiné à compléter la chirurgie parodontale : il s'applique localement sur les surfaces radiculaires exposées et propres.

Après une seule application de gel, Emdogain® ne laisse qu'une matrice protéique résorbable sur la surface radiculaire. (Documentation Straumann Biologics)



Présentation de la forme commercialisée de l'Emdogain®. (Straumann Biologics)

3 unités de 0.7mL Enamel Matrix Derivative (30mg/mL)

PrefGel™ 3 pipettes de 1mL

Il est disponible en deux tailles selon qu'il s'agit de traiter un seul ou plusieurs défauts, il est également vendu en lot avec du PrefGel™.

PrefGel® est une solution visqueuse d'Acide EthylèneDiamineTétracétique (EDTA) à 24%, au pH neutre, qui éliminerait la boue cémentaire au cours de la chirurgie parodontale tout en préservant la vitalité des tissus parodontaux environnants.

Afin d'obtenir des résultats optimaux, il est recommandé de préparer la surface radiculaire avec PrefGel avant l'application d'Emdogain®.

[Recommandations Straumann : documents Straumann Biologics]

3.2 Indications

[45]

Selon Charles Micheau en 2005, on distingue 3 grandes indications :

- cliniquement, de nombreuses études sont venues apporter des évidences fortes de l'intérêt de ce produit dans le traitement des **lésions intra-osseuses** (Giannobile et Sommerman 2003).

Dès que l'on est en présence d'une lésion intra-osseuse avec une composante verticale supérieure à 4 mm et peu large, l'indication de l'utilisation des dérivés de la matrice amélaire peut être posée. (**Fig 9**)

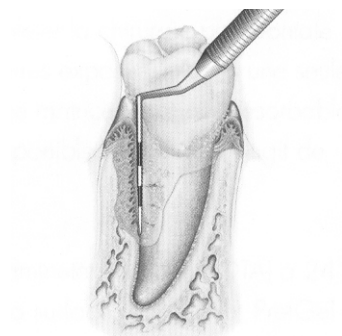


FIG 9 : Sondage parodontal de la lésion intra-osseuse.
(Document Straumann)

- plus récemment encore, il a été confirmé que l'Emdogain® était une thérapeutique efficace dans **les lésions inter radiculaires de classe II** (Meyle et al. 2004).

- les protéines dérivées de la matrice amélaire sont également utilisées avec succès dans les **recouvrements radiculaires**.

Elles permettent dans certains cas de ne pas avoir recours à un prélèvement palatin (Hägewald et al. 2002).

Les indications concernant les recouvrements radiculaires et les lésions inter-radiculaires ne seront pas abordées dans ce manuscrit.

L'analyse critique des résultats cliniques faite dans notre dernière partie, nous permettra d'affiner les indications concernant les lésions intra-osseuses.

3.3 Protocole opératoire

[45, Documents Straumann]

Comme pour toute chirurgie parodontale, la sélection du patient puis le choix de la lésion doivent être minutieusement préparées.

Il est souhaitable d'intervenir uniquement sur un patient ayant un contrôle de plaque efficace. En effet toutes les publications ont clairement établi que le résultat opératoire était en relation directe avec la capacité du patient à maintenir un niveau d'hygiène satisfaisant.

Le choix de la lésion est également déterminant : si le défaut intra-osseux est large, le lambeau sera insuffisamment soutenu, il faudra alors préférer soit les membranes soit associer l'Emdogain® à un matériau de substitution osseuse ou à de l'os autogène.

La préparation du patient est identique à toute intervention de chirurgie :

1. **Bain de bouche à la chlorhexidine 0,12 %** pendant 1 minute.
2. **Décontamination des tissus péribuccaux** à la bétadine dermique (sauf en cas d'allergie à l'iode).
3. Pose d'un **champ opératoire** stérile sur le patient
4. Réalisation d'une **anesthésie locale avec vasoconstricteur à 1/100 000ème** (45).
5. **Protéger la zone opératoire** de la contamination salivaire.
6. Faire une **incision principale intra-sulculaire**, festonnée, de pleine épaisseur, à biseau interne.

L'objectif est d'accéder à la racine, d'éliminer l'épithélium sulculaire tout en préservant les tissus parodontaux proximaux afin de permettre un repositionnement coronaire optimal.

On privilégiera, quand cela est possible, les incisions décalées (lambeau avec préservation papillaire). **(Fig 10)**

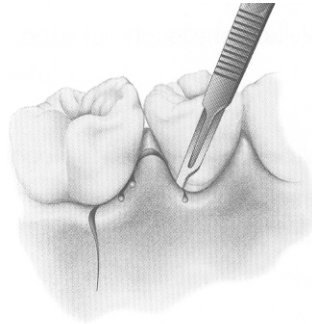


FIG 10 : Incision intra-sulculaire décalée
(Document Straumann)

7. **Décollement d'un lambeau de pleine épaisseur** pour le débridement de la lésion.
8. **Débridement rigoureux** de la lésion afin de laisser une surface osseuse exempte de tout tissu de granulation et une surface radiculaire soigneusement surfacée. **(Fig 11)**
Il se réalise au moyen de curettes et d'instruments ultrasoniques.

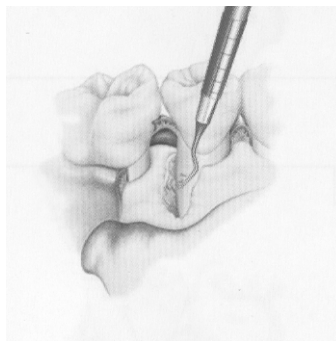


FIG 11 : Débridement de la lésion
(Document Straumann)

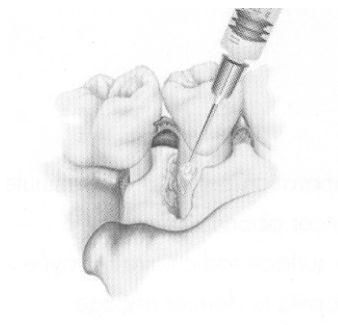
9. Application du **PrefGel™** (EDTA à 24%) :

Chaque boîte contient 10 pipettes stérilisées à usage unique.

Faire pivoter les ailettes pour ouvrir la pipette.

En verser le contenu dans un godet stérile et appliquer le gel à l'aide d'une gaze, d'un petit instrument stérile (instrument en plastique par exemple) ou d'une seringue stérile munie d'une canule à extrémité émoussée ; il est possible aussi d'aspirer directement le contenu de la pipette dans une seringue.

Appliquer PrefGel® pendant 2 minutes sur les surfaces radiculaires exposées afin d'éliminer la boue dentinaire (smear layer) puis jeter le gel restant. **(Fig 12)**



**FIG 12 : Application du PrefGel®
(Document Straumann)**

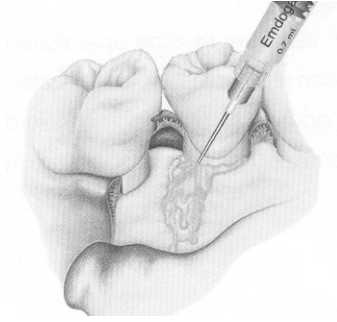
10. Rincer abondamment avec une solution saline stérile.

On doit à ce moment de l'intervention obtenir des surfaces osseuses et radiculaires parfaitement débridées et les traces de sang à la surface radiculaire doivent être éliminées pour permettre un contact intime dentine-matériau ou ciment-matériau.

Il faut aussi éviter de contaminer la surface radiculaire nettoyée et préparée avec du sang ou de la salive après le dernier rinçage.

11. Application immédiate de l'Emdogain® sur la surface radiculaire exposée et propre. Commencer au niveau de l'os le plus apical et appliquer Emdogain® de manière à ce qu'il recouvre l'intégralité de la surface. **(Fig 13)**

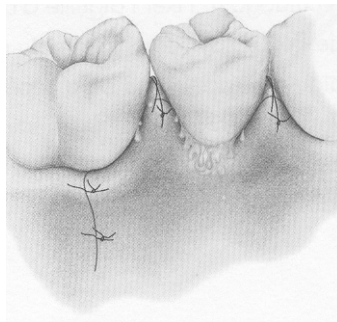
L'excès débordera de la gencive lors de la suture du lambeau.



**FIG 13 : Application de l'Emdogain®
(Document Straumann)**

12. **Repositionnement du lambeau** à l'aide de sutures matelassiers assurant une fermeture coronaire la plus haute et la plus hermétique possible sur la surface de la racine. **(Fig 14)**

Afin d'optimiser le gain d'attache on peut effectuer un déplacement coronaire du lambeau par l'intermédiaire de sutures suspendues.



**FIG 14 : Repositionnement du lambeau
(Document Straumann)**

3.4 Conseils et prescriptions post-opératoires

[45, Documents Straumann]

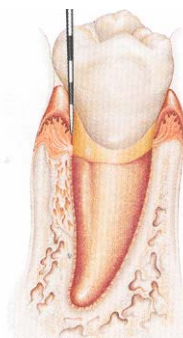
1. Ne pas sonder les zones traitées chirurgicalement dans les 6 mois qui suivent le traitement.
2. L'antibiothérapie chez le patient en bonne santé n'est pas indispensable sauf si un risque infectieux local existe.

3. La prescription devra associer un antalgique et un bain de bouche (chlorhexidine à 0.12%).
4. Il faut déconseiller au patient les aliments chauds et durs pendant la première semaine.
5. Après dépose des sutures (une semaine à 10 jours post-opératoires), le patient continuera les bains de bouche jusqu'à 6 semaines post-opératoires.
6. Le patient ne devra pas brosser la zone opérée pendant les deux semaines suivant l'intervention.

Ceci afin de ne pas solliciter le site traité et de favoriser la stabilité du caillot et sa maturation.

Passé ce délai, il utilisera une brosse à dent post-opératoire 7/100^{ième} et appliquera sur la zone opérée un gel de chlorhexidine.

7. Le brossage inter dentaire ne sera repris que 4 semaines après la chirurgie.
Un nettoyage « professionnel » des dents est recommandé afin de prévenir l'installation d'une inflammation préjudiciable au résultat clinique.
8. Un contrôle professionnel sera assuré au moment de la dépose des sutures puis à 4 semaines et à 8 semaines post-opératoire.
Une maintenance parodontale mensuelle potentialiserait les résultats.
9. Le sondage se fera à partir du 6^{ième} mois post-opératoire. (**Fig 15**)



**FIG 15 : Sondage 6 mois après intervention
(Document Straumann)**

10. Un contrôle radiographique est justifié au bout de 12 mois.

3.5 Le prix

[Documents Straumann]

- Straumann® Emdogain 0.3ml correspondant à une unité d'Emdogain®, conditionné sous forme d'une seringue : 136 € TTC
- Straumann® PrefGel 1.0 ml, conditionné sous forme de pipettes : 38.11 € TTC (les 10).

3.6 Les essais *in vitro* et *in vivo*

3.6.1 Etudes *in vitro*

3.6.1.1 Sécurité clinique de l' Emdogain®

[97]

La formulation commerciale de l' Emdogain® est composée de protéines provenant du porc ce qui équivaut à une xénogreffe.

Par conséquent, il a été supposé qu'il devait avoir un fort potentiel à stimuler une réaction immune lorsqu'il est utilisé chez les humains.

Les protéines dérivées de l'émail sont hautement conservées chez les mammifères et l'exposition à ces protéines se fait durant le développement de la dent dans la petite enfance.

Ainsi, la tolérance devrait être normalement induite et les protéines reconnues par le système immunitaire comme « protéines du soi ».

Il est donc raisonnable de penser qu'elles n'agiront pas comme un antigène.

Des études *in vitro* (Peteinaki et al., 1998 cités par Vénézia) ont montré que les EMD ne modifient pas de manière significative les réponses immunitaires cellulaires et humorales.

En effet, de très fortes concentrations en EMD ont induit une légère augmentation de la prolifération de lymphocytes humains, une croissance restreinte des CD25+ (récepteurs à IL-2) fraction des CD4+ des Lymphocytes T.

Il a été aussi observé une diminution concomitante des lymphocytes B alors que certaines autres cellules n'étaient pas affectées (CD8+ des lymphocytes T, cellules B et cellules NK) et que la production d'immunoglobulines et de cytokines (IL2 et IL-6) n'était pas modifiée

3.6.1.2 Mode d'action des EMD

[3, 97]

Lorsque l'Emdogain® entre en contact avec une surface radiculaire dénudée, il se forme une matrice qui semble stimuler localement des réactions de régénération, mais le mécanisme moléculaire exact demeure obscur.

L'Emdogain® a été commercialisé avant même de connaître les mécanismes exacts et les molécules responsables de ses effets.

Nous allons décrire succinctement le mécanisme d'action des EMD au moyen d'études *in vitro*.

Bosshardt nous propose quelques clés indispensables pour le succès d'une régénération parodontale [3].

Une régénération parodontale est réussie lorsqu'il y a :

1. formation d'une nouvelle attache épithéliale, courte.
2. développement d'un tissu conjonctif gingival, mais pas au détriment d'un nouveau ligament parodontal
3. expansion du ligament parodontal
4. formation de nouveau ciment
5. formation d'os alvéolaire
6. une cicatrisation rapide et sans troubles
7. obtention d'un environnement défavorable à la recolonisation et au développement bactérien

Or, d'après Bosshardt, c'est dans ces domaines que les EMD agissent.

Nous allons étudier plus précisément l'effet des EMD sur les différentes cellules de l'appareil d'attache mais aussi l'effet sur les bactéries de la plaque dentaire, sur la cicatrisation et la défense.

3.6.1.2.1 Effets sur les cellules épithéliales

[42, 97]

Les EMD augmentent la synthèse d'AMPc et de PDGF-AB par les cellules épithéliales et inhibent leur croissance.

Il a été démontré, que les EMD avaient un effet cytotatique et non cytotoxique sur les cellules épithéliales (Gestrelus et al., 1997; Kawase et al., 2000).

Ceci expliquerait l'effet de « Régénération Tissulaire Guidée biologique » observé *in vivo*, de manière analogue à l'effet de barrière mécanique des membranes.

3.6.1.2.2 Effets sur les fibroblastes gingivaux

[97]

Les EMD ont un effet négligeable sur la fixation, l'extension et la prolifération des fibroblastes gingivaux par rapport à leur effet sur les fibroblastes du ligament parodontal (Hoang et coll., 2000).

3.6.1.2.3 Effets sur les fibroblastes du ligament parodontal

[42, 48]

L'étude de Lyngstadaas et coll. en 2001, montre que le taux d'attachement, la croissance et le métabolisme des cellules du ligament sont augmentés en présence d'Emdogain®.

Ainsi, les cellules exposées voient leur taux d'AMPc intracellulaire augmenter, entraînant alors une production autocrine accrue de TGF- β , d'IL-6 et de PDGF A et B.

Ces derniers sont des facteurs de croissance, connus pour être les médiateurs pluripotents principaux des processus tels que la cicatrisation, l'inflammation, l'hémostase et la néo-angiogénèse.

Les EMD augmentent aussi leur activité phosphatase alcaline et leur activité de biominéralisation.

Les EMD stimulent donc la fixation et la prolifération des fibroblastes du ligament parodontal, et régulent à la hausse leur métabolisme cellulaire et leur synthèse de facteurs de croissance.

3.6.1.2.4 Effets sur les cémentoblastes

[3, 6, 97]

Les EMD favorisent la prolifération des cémentoblastes, elles régulent à la hausse l'expression de l'ostéopontine (OPN) et à la baisse l'expression de l'ostéocalcine (OC). L'amélogénine a des effets dose-dépendants sur l'expression de la sialoprotéine osseuse (BSP) et sur la minéralisation in vitro.

Rappelons que ces résultats ont été confirmés par une étude faite sur des souris.

En effet, une étude réalisée par Boabaid et coll., a montré que lorsque l'expression de l'amélogénine était réprimée, les cémentoblastes exprimaient de manière moins intense, la BSP [6].

3.6.1.2.5 Effets ostéogéniques

[3, 64, 97]

Les EMD stimulent la prolifération et influencent la différenciation des cellules ostéogéniques.

Elles régulent à la hausse l'expression des marqueurs osseux et des molécules régulatrices de l'os (collagène de type I, BSP, OPN, OC, ALP, IL-6, PGE2, FGF-2, TGF- β , IGF-1).

Dans leur étude en 2001, Jiang et al. ont commencé par montrer que les EMD avaient la capacité de réguler les cellules de la lignée ostéoblastique. Cette capacité dépend du stade de maturation à l'intérieur de la lignée : les EMD peuvent induire la différenciation d'ostéoblastes matures bien établis alors qu'elles n'ont aucun effet sur des cellules mésenchymateuses indifférenciées.

Ces résultats sont contraires à ceux obtenus lorsque l'on utilise des BMP-2 sur des cellules indifférenciées comme nous le montre Schwartz.

En effet, Schwartz en 2000 [64] a évalué la possibilité de régulation, par les EMD, de la prolifération, de la différenciation ostéoblastique et de la production de facteurs locaux.

Il a ainsi essayé de déterminer si ces effets étaient dépendants de l'état de la maturation cellulaire.

Pour cela, il a utilisé différents modèles de culture correspondant à différents états de maturation de la lignée ostéoblastique :

- des cellules 2T9 (pré-ostéoblastes qui s'activent en présence de BMP-2)
- cellules MG63 (ostéoblastes immatures)
- cellules humaines normales NHO (ostéoblastes matures)

Les résultats suggèrent que les EMD possèdent des caractéristiques similaires aux TGF- β et aux BMP :

Elles ont été capables d'induire la différenciation d'ostéoblastes bien établis (NHO).

Toutefois, le même phénomène n'a pas été obtenu avec les cellules 2T9. Aucun effet sur leur différenciation n'a été enregistré, cependant leur prolifération a été stimulée.

Ces résultats obtenus avec les EMD sur ces cellules 2T9, diffèrent de ceux obtenus avec les BMP-2.

En effet les BMP-2 induisent la différenciation de cellules indifférenciées de la lignée, les 2T9 (cellules progénitrices des ostéoblastes) alors que les EMD ne font qu'augmenter leur prolifération.

Il a donc été suggéré que les EMD agissent comme des agents ostéoconducteurs contrairement aux BMP-2 qui agissent en tant qu'ostéoinducteurs.

3.6.1.2.6 Effets sur la cicatrisation et la défense

[3]

Les EMD :

- accélèrent la cicatrisation
- produisent in vitro un taux important de comblement de la plaie
- stimulent très légèrement la prolifération cellulaire in vitro des fractions de lymphocytes CD4⁺
- régulent à la hausse la synthèse du facteur de croissance VEGF
- favorisent la prolifération des cellules endothéliales.

3.6.1.2.7 Effets sur les bactéries

[65, 85]

Il a été remarqué que lors d'un traitement par Emdogain®, la guérison des tissus mous était rapide et l'inflammation moindre.

Un des facteurs influençant ces observations pourrait être l'effet antibactérien de l'Emdogain®.

Sculean et ses collaborateurs [65] ont testé plusieurs produits sur des échantillons de plaque dentaires prélevés sur 24 patients. Les échantillons ont été mélangés entre eux avant d'être divisés en cinq parts.

Le but était d'évaluer l'efficacité de l'Emdogain® sur la vitalité de la plaque dentaire.

Les produits étaient :

- 1) une solution de NaCl (contrôle négatif)
- 2) une solution de Chlorhexidine 0,2 % (CHX, contrôle positif)
- 3) le matériau de support de l'Emdogain® (PGA)
- 4) des dérivés de la matrice amélaire dissous dans de l'eau (EMD)
- 5) des dérivés de la matrice amélaire dissous dans du PGA (Emdogain®)

Les échantillons traités avec du NaCl possédaient une vitalité moyenne de 76.8 +/- 8 %.

Les EMD, l'Emdogain®, le PGA et la CHX avaient des valeurs de vitalité respectivement de 54.4 +/- 9.2 %, 21.4 +/- 10.6%, 19.6 +/- 11.6% et 32.3 +/- 11.8%.

L'Emdogain®, le PGA et la CHX réduisent la vitalité de la plaque de manière hautement significative ($p < 0.0001$) lorsque ces solutions sont comparées au contrôle négatif NaCl et aux EMD seules.

Le PGA et l'Emdogain® ont de meilleurs résultats que la CHX, avec des différences significatives ($p < 0.001$).

Les résultats de cette étude nous indiquent donc que l'Emdogain® aurait un effet antibactérien sur la plaque supra gingivale.

L'étude de Spahr et coll. [85], a été plus loin et a révélé un effet inhibiteur marqué de l'Emdogain® sur les bactéries parodontales pathogènes à gram négatif.

De l'Emdogain® préparé fraîchement ou son matériau de support (vehicule), le PGA ont été ajoutés à des suspensions calibrées de bactéries.

Pour imiter la situation sous gingivale post-chirurgicale, un mélange de sérum et de NaCl a été utilisé comme contrôle.

Les unités de formation de colonies (CFU : Colony Formation Unit) et les densités cellulaires ont été calculées à différents moments.

De plus de l'Emdogain® a été placé sur des bactéries préalablement sélectionnées, afin d'observer si des zones d'inhibitions de croissance pouvaient être produites.

Les bactéries gram-négatif *A. actinomicetemcomitans* (*A.a*), *P. gingivalis* (*P.g*), *P. intermedia* (*P.i*) ont vu leur croissance diminuer de manière significative en sa présence.

En revanche, aucune inhibition significative de la croissance n'a été observée au niveau des bactéries Gram-positif.

Ces résultats pourraient être liés aux différences d'architecture des pathogènes gram-positifs et gram-négatifs et plus précisément, à la membrane externe supplémentaire chez les gram-négatif.

La membrane externe des gram-négatif est seulement perméable aux petites molécules hydrophobes et ce, en raison de la taille de ses pores.

En considérant l'activité importante de la protéase décrite pour *P.i* et *P.g*, on peut supposer que les produits de dégradation des agrégats d'amélogénine contenant des domaines actifs, sont transportés à l'intérieur des cellules, provoquant ainsi l'effet anti-bactérien observé (Bourgeau et al. 1992, Tokuda et al. 1998 cités par Spahr et coll.) [85].

Ces différences peuvent aussi provenir de la présence, dans le cytoplasme des gram-négatif, de protéines spécifiques qui, en interagissant avec les EMD, pourraient interférer avec les processus de transport et de métabolisme.

Il a été conclu que l'Emdogain® avait un effet positif sur la composition des espèces bactériennes au cours de la cicatrisation post-chirurgicale d'un défaut, en limitant de manière sélective, la croissance des bactéries pathogènes qui peuvent entraver la cicatrisation et les résultats des thérapeutiques régénératives.

3.6.1.3 Conclusion

Ces différents essais *in vitro* nous ont montré que la plupart des effets des EMD concerne les cellules matures et non les précurseurs pluripotents.

Ce qui suggère qu'elles ne sont pas capables de contrôler l'ensemble du processus de régénération des tissus parodontaux.

Ces protéines sont donc intéressantes dans l'augmentation du pool de cellules requises pour la régénération et dans la stimulation des processus de différenciation mais d'autres facteurs sont indispensables afin de poursuivre le processus régénératif *in vivo*.

L'effet inhibiteur sur la plaque dentaire des EMD contribue aussi à l'amélioration des résultats des thérapeutiques parodontales.

En conclusion, nous pouvons dire que les EMD, d'un point de vue biologique, semblent répondre aux exigences d'un système destiné à soutenir la régénération parodontale.

Les effets multiples des protéines de la matrice amélaire peuvent expliquer la meilleure cicatrisation et la formation de tissus parodontaux, néo-formés, souvent observés après l'application de l'Emdogain®.

3.6.2 Etudes in vivo chez les animaux : les effets cliniques et histologiques

Comme dans tout essai portant sur un nouveau médicament, on commence par étudier les effets de ce dernier sur les animaux avant de le tester sur l'homme.

Nous nous intéresserons essentiellement aux études animales qui ont été sélectionnées par Venezia [97].

Elles viendront compléter les résultats obtenus par les essais *in vitro* sur le mode d'action des EMD.

Ces études nous permettront d'analyser l'effet des protéines de l'émail sur des défauts expérimentaux, puis elles nous permettront de comparer l'effet des EMD par rapport à l'effet du PGA (agent épaississant de l'Emdogain®) d'une RTG, d'une combinaison RTG/EMD, d'une greffe (DFDBA) et d'une combinaison EMD/DFDBA.

3.6.2.1 EMD testées sur des défauts expérimentaux de dents de singes

3.6.2.1.1 EMD versus placebo

[24]

La capacité de l'Emdogain® à régénérer le ciment acellulaire à fibres extrinsèques a d'abord été mise en évidence chez les singes par Lars Hammarström en 1997.

Matériel et méthode :

4 incisives latérales provenant de deux jeunes singes adultes (macaque Fascicularis) sont délicatement extraites.

Immédiatement après, une cavité expérimentale est faite en mésial de chaque racine avec une fraise de diamètre 1.8 mm.

Une encoche est réalisée au niveau apical de cette cavité afin de mesurer l'étendue de la régénération éventuelle.

Les cavités test sont celles traitées par des EMD - brutes - obtenues par prélèvement sur des prémolaires mandibulaires en développement de porcs tout juste sacrifiés puis conservées au réfrigérateur pour moins de 24h.

Sur chaque singe, 2 cavités expérimentales sont remplies d' EMD. Les cavités contrôles sont celles qui n'ont rien reçu.

Puis les dents sont ré-implantées. Le temps hors cavité buccale n'a pas excédé 1 minute.

Après 8 semaines, les singes sont sacrifiés et des segments de mâchoires sont découpés emportant les dents adjacentes et l'os alvéolaire environnant en vue d'une analyse microscopique.

Résultats :

Une fine couche, histologiquement identique à du ciment acellulaire et bien attachée à la dentine, est produite après 8 semaines de cicatrisation sur les dents testées.

Des fibres de collagène sortent du ciment.

Une bordure inégale entre la dentine et le ciment néoformé nous indique que la déposition du ciment acellulaire a été précédée d'une résorption dentinaire.

La cicatrisation du défaut sur les dents « contrôles » est caractérisée par le dépôt inégal d'une couche d'un tissu dur, cellulaire et peu attaché à la dentine.

3.6.2.1.2 EMD et matériaux de support

[26]

Une autre étude a été réalisée par Lars Hammarström en 1997 sur un modèle de déhiscence buccale chez le singe.

Matériel et méthode :

Des déhiscences sont créées chirurgicalement sur des dents de singes (Macaques fascicularis). Puis une encoche a été faite à leur extrémité.

Elles sont ensuite conditionnées par de l'acide citrique ou de l'acide phosphorique puis rincées au sérum physiologique avant d'être traitées.

Deux types d'essais sont alors menés : les premiers portent sur l'application de préparations diverses à base de matrice amélaire (EM) tandis que les seconds testent le meilleur « transporteur » pour ces préparations.

Certains défauts sont donc traités par :

- des EM homogénéisées
- un extrait acide contenant presque exclusivement des amélogénines (qui ont pu être isolées grâce à de l'acide acétique)
- un extrait contenant les protéines non-amélogénines (isolées grâce à de l'EDTA)
- des EMD préparées par purification de l'extrait acide.

Les transporteurs utilisés sont :

- du PGA (Alginate de Propylène Glycol)
- du HEC (HydroxyEthyl de Cellulose)
- du Dextran PK.

Toutes les dents expérimentales d'un quadrant reçoivent le même traitement et les dents du quadrant controlatéral sont généralement utilisées comme sites « contrôle ».

Les sites « contrôles » sont ceux qui ont été seulement conditionnés à l'acide ou ont reçu le transporteur sans EM.

Après 8 semaines de cicatrisation, les singes sont sacrifiés et des blocs de tissu comprenant la dent traitée, les dents adjacentes et l'os alvéolaire sont préparés afin de réaliser des coupes histologiques qui seront observées au microscope électronique.

Résultats :

- *Concernant les différentes préparations d'EM :*
 - Les défauts traités par des EM homogénéisées, par l'extrait acide et par des EMD présentent du ciment acellulaire, un ligament parodontal et de l'os alvéolaire. Le ciment est fermement attaché à la dentine sous jacente
 - Les défauts traités par un extrait de protéines non-amélogénines ne bénéficient que d'une petite formation de ciment et pratiquement pas d'os néoformé, il en est de même de la cicatrisation des sites « contrôle ».

Les mesures quantitatives nous indiquent qu'une régénération de 60 à 80% de l'extension apico-coronaire du défaut cémentaire est obtenue grâce à l'application des EM homogénéisées, de l'extrait acide ou bien des EMD. De plus l'os néoformé est en quantité peu importante.

- *Concernant les matériaux de support :*
 - Sur les trois produits seul le PGA donne des résultats satisfaisants, c'est-à-dire que lorsque les EMD sont dissoutes dans le PGA et appliquées sur le défaut, on observe la formation d'un néocément, d'un ligament parodontal et d'os alvéolaire dans les mêmes proportions que lorsqu'une préparation amélaire sans matériau de support (vehicule) est appliquée.
 - Le ciment est de nature acellulaire à fibres extrinsèques et est bien attaché à la dentine.
 - Le PGA facilite nettement la manipulation et l'application des préparations.

Ces études nous montrent donc qu'il est possible d'obtenir une régénération de tous les tissus parodontaux (ciment acellulaire, ligament parodontal et os alvéolaire) de manière à mimer le processus de développement normal de ces tissus.

Le PGA semble être le produit le mieux adapté au transport des EM.

De plus, d'après Hammarström les propriétés régénératives des EMD seraient attribuées à la fraction contenant les amélogénines.

3.6.2.2 EMD versus DFDBA sur des souris

[9]

Les propriétés ostéoconductives ou ostéoinductives des EMD ont été étudiées par B.D Boyan et ses collaborateurs en 2000.

Ils ont examiné la capacité d'une préparation commerciale d'EMD à induire une néoformation d'os dans du muscle des pattes de souris-nude mais aussi à augmenter le potentiel ostéoinducteur de DFDBA.

Matériel et méthode :

Des essais sont menés en testant :

- des EMD seules : 2mg
- des EMD seules à 4 mg
- du DFDBA humain inactif seul
- du DFDBA inactif + 2 mg d'EMD
- du DFDBA inactif + 4 mg d'EMD
- du DFDBA actif seul
- du DFDBA actif + 2 mg d'EMD
- du DFDBA actif + 4 mg d'EMD

Après 56 jours des analyses histologiques et histomorphologiques sont réalisées afin d'évaluer le degré d'induction osseuse, la quantité d'os néoformé, de corticale osseuse, d'os médullaire et de DFDBA résiduel.

Résultats :

Aucune formation Osseuse	Induction Osseuse	Induction Osseuse améliorée

2 mg d'EMD	DFDBA actif	DFDBA + 4 mg d' EMD
4 mg d'EMD	DFDBA actif + 2 mg d'EMD	
DFDBA inactif		
DFDBA inactif + 2 mg d'EMD		
DFDBA inactif + 4 mg d'EMD		

Aucune formation osseuse n'est observée avec 2 mg d'EMD, avec 4 mg mais aussi avec le DFDBA inactif, le DFDBA inactif + 2 ou 4 mg d'EMD.

Le DFDBA actif et le DFDBA actif + 2 mg d'EMD permettent une induction osseuse de manière similaire.

Lorsque l'on ajoute du DFDBA actif avec une certaine concentration d'EMD (4 mg), on peut mettre en évidence une amélioration d'induction osseuse, de l'os néoformé, de la corticale osseuse.

En conclusion, nous pouvons dire que les EMD n'agissent pas à la manière d'un agent ostéoinducteur mais comme un agent ostéoconducteur, en améliorant les propriétés ostéoinductives des greffes mais seulement à partir d'un certain seuil de concentration.

3.6.2.3 EMD versus PGA sur des rats

[36]

Une étude morphologique est réalisée utilisant des fémurs de rats sur lesquels l'effet d'une application locale d'Emdogain® est étudié.

Des défauts expérimentaux sont forés dans les fémurs.

Certains défauts sont ensuite traités par de l' Emdogain® (groupe test) et d'autres par du PGA uniquement (groupe contrôle).

Entre 4 à 28 jours après la chirurgie, les rats sont euthanasiés et leurs fémurs disséqués puis analysés au moyen de diverses approches morphologiques.

Résultats :

Bien que l'expression de la BSP (Bone Sialoprotéine), à 7 et à 14 jours post-opératoire, soit relativement faible dans la matrice de l'os trabéculaire en formation, il n'a été noté aucune différence entre le groupe test et le groupe contrôle.

Cet os trabéculaire néoformé contenant des BSP, semble être une matrice osseuse produite par des ostéoblastes nouvellement différenciés.

A 7 jours, les analyses spécifiques indiquent aussi que cet os néo-formé est calcifié, de manière similaire à l'os préexistant, avec aucune différence entre les deux groupes.

En outre, des analyses tomographiques montrent que l'os néo-formé est plus important dans le groupe EMD.

Il est donc suggéré que l'Emdogain® a un effet ostéopromoteur durant la régénération d'os « blessé ».

Il agit comme une matrice positive pour les cellules mésenchymateuses ostéoblastiques.

Au 14^{ième} et 28^{ième} jour, un important remodelage osseux s'est produit et il n'y a alors plus de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle.

D'après Kawana, ces résultats mettent l'accent sur l'utilité mais aussi sur les limites des effets biologiques de l'Emdogain® sur la minéralisation des tissus en formation.

La concentration des EMD dans un tissu donné semble être un facteur important dans la détermination de ses effets biologiques.

Il suggère aussi, qu'avec une combinaison chimique appropriée, qui inhiberait la résorption osseuse, l'Emdogain® pourrait être un outil biologique utile pour l'ingénierie biologique des tissus minéralisés et parodontaux.

Gardons tout de même en mémoire que les EMD ont essentiellement un rôle cémentoconducteur, les faibles résultats osseux sont donc à relativiser.

Les résultats de ces différentes études in vivo chez les singes, souris et rats, ont mis en évidence les propriétés **ostéoconductives** et surtout **cémentoconductives** des EMD.

3.6.2.4 EMD versus RTG sur des singes

[73]

Plusieurs études sont réalisées sur des animaux de manière à comparer les résultats histologiques et cliniques d'un traitement par RTG avec ceux d'un traitement par EMD.

Les résultats cliniques et histologiques obtenus avec les EMD semblent comparables à ceux obtenus avec la RTG.

Matériel et méthode :

Des défauts sont créés chirurgicalement en vestibulaire des dents numéro 13, 23, 33 et 43 appartenant à 3 singes (*Macaca Fascicularis*).

Le ciment est complètement éliminé puis la racine est conditionnée avec de l'EDTA.

Les défauts sont ensuite traités soit avec des EMD soit au moyen d'une RTG (avec une membrane biorésorbable, Resolute regenerative material, W.L. ; Gore Associates).

Les sites « contrôle » bénéficient d'un lambeau repositionné coronairement.

Après 5 mois les singes sont sacrifiés et une description histologique de la cicatrisation est faite au moyen d'analyses microscopiques.

Résultats :

Un nouveau tissu d'attache (nouveau ciment avec insertion de fibres de collagène) et une néo formation osseuse sont clairement obtenus au cours de la cicatrisation après RTG, tous les défauts sont comblés.

Dans le cas des défauts traités par des EMD ou par un lambeau repositionné coronairement, on obtient les mêmes tissus mais de manière moins constante, tous les défauts ne sont pas comblés.

Bien qu'aucune analyse quantitative n'ait été effectuée, il a été admis que les résultats d'un traitement par RTG -en terme de régénération- sont plus reproductibles que ceux obtenus avec l'application d'EMD.

Il est possible que les meilleurs résultats obtenus suite à une RTG, soient en rapport avec le fait que le lambeau ne se soit pas effondré contre le défaut, contrairement à ce qui pourrait se passer lorsqu'il n'y a pas de membrane.

L'auteur de l'étude nous fait aussi remarquer que les conditions de l'expérimentation étaient optimales (pas de maladie parodontale, pas de plaque, une membrane posée dans de bonnes conditions...) expliquant probablement les bons résultats obtenus : même les défauts traités par un lambeau et un débridement ont été comblés.

En se servant d'un modèle de recherche identique, les mêmes investigateurs ont évalué les effets d'un traitement par EMD sur des défauts intraosseux mais aussi les effets d'une RTG et enfin ceux d'une combinaison de ces deux procédés régénératifs [71].

Matériel et méthode :

Les traitements sont donnés 6 semaines après avoir créé les défauts intraosseux en distal des dents numéros 14, 11, 21, 24, 34, 31, 41 et 44 sur 3 singes (*Macaca Fascicularis*).

Préalablement à l'administration du traitement (RTG, EMD ou RTG + EMD) le tissu de granulation est cureté et les surfaces débridées au moyen d'une instrumentation manuelle.

Les sites « contrôles » sont ceux traités par un lambeau repositionné coronairement.

Résultats :

Après 5 mois, les singes sont sacrifiés et un descriptif histologique de la cicatrisation au moyen d'un microscope est réalisé, en voici les conclusions :

- dans le groupe « contrôle » la cicatrisation parodontale est caractérisée par un long épithélium de jonction et une régénération limitée au fond du défaut (néo ligament parodontal, néo ciment avec insertion de fibres d'un tissu conjonctif, néo formation osseuse)
- dans le groupe traité par RTG on note une régénération à condition que la membrane n'ait pas été exposée
- dans le groupe traité par des protéines de l'émail la régénération est d'ampleur variable
- la combinaison des deux traitements ne semble pas améliorer les résultats de la RTG seule ou des EMD seules.

3.6.2.5 EMD versus RTG sur des chiens

[2]

Certains des effets produits par les EMD semblent dépendre du modèle animal étudié et du type de défaut traité.

Cette étude a cherché à mettre en évidence la cicatrisation de défauts de classe III chez 5 chiens.

Matériel et méthode :

Deux mois avant de commencer l'expérience, les 2^{èmes} et 4^{èmes} molaires inférieures sont extraites et des défauts de classe III sont créés sur les 3^{èmes} prémolaires.

Une encoche faite à la base du défaut sert de repère pour les mesures quantitatives de la future régénération.

Les racines du groupe testé sont surfacées puis conditionnées par de l'acide phosphorique en gel durant 15s puis rincées à l'aide d'un sérum physiologique. Un gel d' EMD est ensuite appliqué sur toute la surface instrumentée et une membrane résorbable est positionnée.

Le lambeau est repositionné et suturé.

Le groupe contrôle bénéficie du même traitement mais n'a reçu ni acide phosphorique ni EMD avant la mise en place de la membrane.

Quatre mois après la chirurgie reconstructive, les animaux sont sacrifiés et des biopsies sont réalisées.

Ces biopsies sont ensuite placées dans un fixateur, déminéralisées dans l'EDTA, déshydratées puis incorporées dans de la paraffine.

Trois sections mésio-distales représentant la portion centrale de la furcation sont sélectionnées pour l'analyse histologique de la cicatrisation.

Résultats :

Dans les groupes test et contrôle les furcations sont cliniquement fermées et il s'avère que de l'os et du tissu ligamentaire parodontal sont en continuité avec le ciment néoformé.

La quantité d'os minéralisé, d'os médullaire néo-formés et la quantité de tissu ligamentaire semblent similaires dans le groupe test et contrôle.

Cependant dans le groupe test, le ciment formé dans la portion apicale de la furcation n'est pas de même nature que celui observé au niveau coronaire :

On observe une fine couche (12µm) de **ciment acellulaire** dans la partie **apicale** alors que **coronairement**, c'est une couche de 32 µm de **ciment cellulaire** -semblable à celui observé dans le groupe contrôle- qui est retrouvée.

Ces observations semblent confirmer que lorsque des EMD sont appliquées sur une dentine surfacée et conditionnée elles créent un environnement « conducteur » pour la formation de ciment acellulaire.

3.6.2.6 Conclusions

Les résultats de ces études pré-cliniques sur les animaux nous indiquent que les protéines dérivées de l'émail :

- 1) ont la capacité d'induire la régénération des tissus parodontaux : avec ciment, ligament parodontal et os alvéolaire mais de façon moins prévisible que la RTG.
Les résultats publiés concernant la régénération osseuse sont toutefois moins nombreux que ceux concernant la régénération parodontale et cémentaire.
Les EMD favoriseraient la formation de ciment acellulaire.
- 2) ne potentialisent pas les résultats histologiques de la RTG.
- 3) sont dotées d'un pouvoir ostéoconducteur et cémentoconducteur
- 4) améliorent le potentiel ostéoinducteur des greffes de type DFDBA ; d'ailleurs on recommande d'ajouter un matériau ostéoinducteur aux EMD lorsque l'on souhaite obtenir une régénération osseuse
- 5) ont un intérêt de taille d'un point de vue technique par rapport à la RTG : le protocole est simple, ce qui rend leur application, dans les défauts intra-osseux, accessible à tout omnipraticien.

3.6.3 La sécurité clinique de l' Emdogain®

[97]

La sécurité clinique de l'Emdogain® a d'abord été évaluée chez l'homme au cours d'une étude multicentrique (Zatterström et coll., 1997 cité par Vénézia) portant sur les variations du taux d'IgE, IgG, IgM et IgA chez 107 patients ayant bénéficié de multiples expositions à l'Emdogain®, durant des chirurgies parodontales.

Aucune augmentation de ces anticorps n'a été enregistrée parmi ces patients.

D'ailleurs, une comparaison faite entre un groupe test (défauts traités par Emdogain®) et un groupe contrôle (patients ayant subi une chirurgie à lambeau sans application d'Emdogain®) a démontré que le même type de réactions post-chirurgicales survenait dans chacun des groupes : c'est-à-dire les mêmes réactions causées par le procédé chirurgical lui-même (Zatterström et coll., 1997).

De plus, il a été prouvé que c'est un produit « sûr » lorsqu' il est utilisé dans le traitement de défauts parodontaux puisque de multiples applications d'Emdogain® n'ont eu aucun effet négatif sur la cicatrisation parodontale, d'après les signes et symptômes cliniques notés sur les patients traités (Heard et coll., 2000).

Puis la sécurité clinique a été encore testée dans une étude réalisée sur 10 patients (Nikolopoulos et al., 2002).

Une faible activation, non significative du système immunitaire a été observée dans l'année suivant l'application de l'Emdogain®.

Les réactions immunitaires cellulaires et humorales n'ont pas été modifiées de manière quantifiable.

Il n'a été retrouvé aucune étude faisant état de réactions cellulaires ou tissulaires pouvant entraver la cicatrisation parodontale suite à un traitement par Emdogain®.

Au contraire, dans une étude randomisée, en double aveugle faite en split mouth (Wennström et Lindhe, 2002), il a été démontré que l'application topique d'Emdogain®, dans des poches de profondeur égale ou supérieures à 5 mm, a amélioré la cicatrisation des tissus mous.

Ceci a été révélé en analysant l'état des tissus gingivaux (Indice Gingival), le saignement au sondage et les tests d'hypersensibilité dentinaire.

Ces études ont donc contribué à prouver la sécurité clinique de l'Emdogain®.

3.6.4 Emdogain® et cicatrisation

[49]

L'effet des EMD -sur la phase initiale de la cicatrisation parodontale- a été évalué par l'intermédiaire de la mesure des taux protéiques des métalloprotéinases (MMP) et des inhibiteurs des métalloprotéinases (TIMP) dans le fluide gingival.

Rappelons que lorsqu'un patient est atteint de parodontite, le taux de collagénase augmente.

Les collagénases contribuent à la dégradation physiologique et pathologique du collagène des tissus gingivaux.

Parmi les principales on note :

- les **MMP-1** (collagénase fibroblaste-type) : elles sont synthétisées et sécrétées par des macrophages et par d'autres cellules du tissu conjonctif.
- les **MMP-8** (collagénase neutrophile-type) : elles sont produites par des leucocytes polymorphonucléaires (PMN) et par des cellules non-PMN.

L'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases-1 (TIMP-1) semble être l'inhibiteur principal des métalloprotéinases (MMPs) présentes dans le fluide gingival et les tissus gingivaux.

Des précédentes études de Nomura et coll. en 1993 et de Kubota et coll., en 1996 ont démontré que les taux d'ARNm codant pour les TIMP-1, MMP-1, MMP-3 et MMP-8 des tissus gingivaux étaient plus élevés dans les sites atteints de parodontites que dans les sites exempts de toute maladie.

Ces données suggèrent alors que la réponse de l'organisme -face à une augmentation du taux de MMPs- est une production accrue des TIMP-1 et TIMP-2 afin de lutter contre la destruction tissulaire.

L'étude d'Okuda et coll. [49] comporte deux groupes de patients :

- Patients avec des défauts parodontaux traités par Emdogain® à la suite d'une chirurgie à lambeaux.

- Patients traités avec un placebo et chirurgie à lambeaux.

A 2, 4 et 12 semaines, du fluide gingival a été prélevé puis quantifié au moyen de bandelettes de papier et les taux de TIMP-1, MMP-1, MMP-8 ont été relevés :

- à 2 semaines, tous les taux des 2 groupes avaient augmenté excepté le taux de MMP-1 ($p = 0.05$). Puis les résultats au sein de chaque groupe, n'ont révélé aucune différence significative entre la 4^{ième} et la 12^{ième} semaine.
- A la 4^{ième} semaine après la chirurgie, le volume du fluide gingival ainsi que les taux de TIMP-1 ont chuté ($p < 0.05$) dans le groupe traité par Emdogain®.
- Les taux de MMP-1 à 2, 4 et 12 semaines et de MMP-8 à 4, 12 semaines étaient significativement inférieurs dans le groupe EMD par rapport au groupe contrôle.
- Si l'on compare les sites traités par Emdogain® par rapport aux autres, on note un retour plus rapide aux taux initiaux de TIMP-1, MMP-1 et MMP-8 dans le groupe EMD.

L'Emdogain® accélère donc la cicatrisation au stade précoce qui suit un traitement parodontal chirurgical.

La cicatrisation est améliorée par la diminution très rapide de l'inflammation à 4 semaines : les taux de TIMP-1, MMP-1 et MMP-8 reviennent à la normale.

3.7 Avantages de l'Emdogain® selon le fabricant

[Documents Straumann]

3.7.1 Simple en matière d'utilisation

- La durée de préparation est faible voire nulle, aucun mélange de matériaux n'est nécessaire et aucun produit ou équipement spécial n'est requis.

- Emdogain a pour avantage une mise en place rapide et une durée de manipulation du matériau réduite dans un défaut parodontal ce qui limite -dans le temps- l'exposition des tissus.

- Il n'affecte pas plus l'intégrité tissulaire que ne le fait la chirurgie à lambeau conventionnelle.

- Il ne requiert qu'une seule intervention chirurgicale ; aucune chirurgie de suivi n'est nécessaire.

- Il peut être utilisé pour traiter des défauts parodontaux lors d'une intervention chirurgicale réalisée pour un autre motif (par exemple mise en place d'un implant, expansion de crête, extractions, etc.).

3.7.2 Polyvalent dans la pratique

- Emdogain® est pratique et efficace à utiliser dans les zones difficiles à atteindre, telles que les zones inter-proximales, les défauts distaux des deuxièmes molaires, les défauts situés sous un bridge et les défauts larges.

- Le champ d'application d'Emdogain dans les défauts parodontaux ne cesse de s'élargir.

3.7.3 Matériau régénératif

Il semble être capable de régénérer les tissus parodontaux lésés au cours de la maladie parodontale, mais est-il capable de le faire de manière prédictible ?

Nous pourrions apporter des éléments de réponse à cette question grâce à notre 3^{ème} partie.

L'Emdogain® est donc commercialisé depuis 1997 et ses effets continuent d'être étudiés encore aujourd'hui.

Nous venons de nous intéresser à ses indications, sa mise en œuvre clinique et son suivi post-opératoire puis nous avons utilisé des études in vitro et in vivo afin de définir ses propriétés, son mode d'action et sa sécurité clinique.

Il est temps maintenant de confronter toutes ces données obtenues chez les animaux à celles recueillies chez les humains afin de voir si elles sont comparables.

Pour cela nous allons nous appuyer sur les tableaux récapitulatifs de la méta-analyse effectuée par Vénézia et ses collaborateurs, publiée en 2004.

Notre but est de déterminer dans quelles limites l'Emdogain® peut être intéressant pour le traitement des dents atteintes de parodontites, dans quelles indications est-il le plus efficace et s'il présente un intérêt majeur par rapport aux autres traitements proposés sur le marché notamment en terme de régénération totale des tissus lésés.

Les études réalisées sur les protéines de l'émail depuis 1997 sont très nombreuses et ne sont pas toutes exécutées avec la même rigueur méthodologique.

C'est pourquoi nous avons décidé de baser une grande partie de notre travail sur la méta analyse de Vénézia.

Elle nous a permis de partir sur des articles sélectionnés en fonction des critères de la méta analyse.

Les données recueillies par Vénézia (2003) ont ensuite été regroupées et analysées améliorant considérablement la puissance statistique des résultats.

Cette analyse de résultats d'essais nous servira aussi à comparer les effets des autres techniques régénératives par rapport à ceux produits par l'Emdogain®.

Puis nous nous intéresserons, dans la dernière partie de ce travail, aux études publiées entre 2003 et 2007.

Le but recherché est de savoir, comme nous l'ont suggéré les études in vitro, si l'Emdogain® a la capacité d'induire la formation de ciment, de ligament en stimulant la prolifération des fibroblastes desmodontaux tout en inhibant la production des cellules épithéliales pour enfin obtenir une formation d'os alvéolaire et donc une régénération complète du système d'attache.

Chapitre 3 : Analyse critique des résultats cliniques de 1997 à nos jours

1 Quelques définitions

Il nous a semblé intéressant de commencer ce troisième et dernier chapitre par quelques définitions concernant les différents types d'études.

Lors d'un essai clinique plusieurs possibilités de méthodologie, de protocole s'offrent à l'investigateur, donnant à l'étude une certaine valeur statistique.

Nous allons expliciter certains termes puis tenter de comprendre ce qu'est une méta-analyse.

1.1 Les différents types d'études

[59]

Les études faites sur un produit peuvent prendre plusieurs formes :

1.1.1 Présentation de cas

C'est un cas isolé intéressant par sa rareté ou par une réaction particulière.

1.1.2 Série de cas

C'est une description d'une série de cas comparables, mais sans comparaison avec un groupe témoin ou un autre groupe de cas. C'est une étude rétrospective.

1.1.3 Etude de cas témoins

C'est une étude rétrospective entre deux groupes, l'un présentant une maladie et l'autre groupe indemne ou bien l'un est traité et l'autre reçoit un placebo.

1.1.4 Etude prospective

Un élément de qualité d'un essai clinique est d'être prospectif. Il s'agit de définir avant le début de cet essai :

1. la population qui sera étudiée avec les critères d'inclusion et d'exclusion
2. les différents paramètres qui seront étudiés

3. les critères de sortie d'essai

À l'inverse, une étude dite rétrospective s'intéressera à la recherche de liens entre un état de santé présent et un événement antérieur. Elle repose sur l'exploitation de documents dont la fiabilité ne peut être garantie et expose à des biais de sélection.

1.1.5 Etude de cohorte

C'est une comparaison entre un groupe de sujets non malades mais exposés à un risque à un groupe non exposé.

1.1.6 Etude clinique contrôlée

Un groupe contrôle est indispensable pour valider l'efficacité d'une procédure. En effet si une étude sur un médicament montre 90% de guérison, une approche hâtive pourrait conclure à une efficacité spectaculaire. Si, par contre, dans le groupe témoin non traité, le taux de guérison est de 100%, la conclusion sera inverse.

Le groupe contrôle peut être composé soit de sujets ne recevant qu'un traitement inactif, soit de sujets recevant un traitement de référence.

Dans tous les cas, les compositions des différents groupes doivent être similaires sur des critères de base (âge, sexe, taille, poids etc.) mais également sur la sévérité de l'affection, le stade de leur maladie afin qu'à la fin de l'étude les différences éventuelles ne puissent être attribuées qu'au traitement.

1.1.7 Etude clinique randomisée

La répartition entre les deux groupes ne peut être effectuée que par tirage au sort.

On parle alors d'étude randomisée, toute autre méthodologie induisant des biais de sélection.

1.1.8 Etude clinique en aveugle

Il est préférable, lorsque cela est possible, que le sujet ignore à quel groupe il est assigné et s'il reçoit, par exemple une molécule active ou un placebo.

On parle alors d'un simple aveugle.

Lorsque l'expérimentateur ignore également à quel groupe est assigné le sujet, on parle d'étude en double aveugle. Le respect de ces critères permet d'éviter des biais d'interprétation en fonction de « l'intime conviction » des protagonistes.

Ce n'est qu'à la fin de l'étude, lorsque l'ensemble des observations est complété, que les compositions des groupes sont révélées afin d'effectuer le traitement statistique.

Lorsque le patient et l'expérimentateur connaissent tous deux l'appartenance au groupe, on parle d'étude ouverte.

1.1.9 Etude multicentrique

Le caractère multicentrique, c'est à dire le fait que l'étude se déroule simultanément dans plusieurs lieux différents, est également un caractère de qualité, permettant un plus grand échantillon, limitant des biais de sélection géographiques, climatiques ou ethniques.

1.1.10 Etude en intention de traiter

Tous les participants à l'étude restent étudiés dans le groupe auquel ils ont été assignés, même s'ils n'ont pas entièrement achevé le protocole, afin d'éviter un biais d'attrition, c'est à dire une « disparition » de l'étude de sujets ayant arrêté le protocole pour des raisons, notamment de tolérance. Dans le cas inverse où les patients sont exclus de l'analyse lorsque le protocole initial n'est pas totalement respecté, on parle d'analyse per protocole.

Les résultats d'une étude peuvent être donnés à la fois en intention de traiter et per protocole, la première analyse s'approchant le plus de la réalité, la seconde d'une étude dans des conditions idéales.

1.1.11 Méta-analyse

[14]

Nous aborderons uniquement la méthodologie générale, les techniques statistiques ne seront pas relatées.

1.1.11.1 Définition

Les premiers travaux s'intéressant à la problématique de la combinaison des résultats de plusieurs expériences indépendantes, ont été conduits par Cochran en 1954.

Le terme de méta analyse a été introduit en 1976 par Glass.

La méta analyse est une démarche qui a pour but de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée.

Cette synthèse produit un gain de puissance statistique dans la recherche de l'effet d'un traitement, une précision optimale dans l'estimation de la taille de l'effet et permet en cas de résultats apparemment discordants d'obtenir une vue globale de la situation.

Elle répond à un besoin ressenti par de nombreux professionnels de santé parfois perdus devant la masse d'informations fournie.

1.1.11.2 Généralités

Contrairement à d'autres sciences comme la physique, que l'on peut qualifier d'exactes et où les lois sont strictement déterministes, les lois biomédicales étudient des systèmes qui se caractérisent par une grande variabilité.

Leur étude scientifique n'a été permise qu'après l'émergence de l'outil statistique.

Du fait de cette variabilité irréductible et imprévisible, les travaux de recherche biomédicale ne peuvent bien souvent conduire à des faits scientifiques qu'au travers d'un test statistique.

Ainsi toute conclusion d'un essai clinique fait courir le risque d'un certain degré d'erreur qui est toutefois contrôlé.

Dans cette situation une donnée expérimentale ne peut être considérée comme réelle et devenir un fait scientifique que si elle a été confirmée dans des répliques de l'expérience initiale.

En recherche clinique la redondance des expériences s'impose et les faits que l'on considèrera comme définitivement acquis ne peuvent être issus que de la synthèse de plusieurs travaux. La nécessité d'une méthode de synthèse des données de la science s'impose donc.

Voici les 3 grands principes de la méta-analyse :

1. recherche de l'exhaustivité
2. sélection argumentée des essais
3. quantification de l'effet du traitement

1.1.11.3 Validité de la méta-analyse

Il est impossible de déterminer avec quel degré un résultat s'approche de la réalité. Il est simplement possible de dire qu'un résultat a été obtenu avec une méthode qui en théorie met à l'abri du maximum de biais et qu'il est donc de ce fait théoriquement fiable.

Il est possible de dire qu'un effet observé est égal à l'effet réel auquel s'ajoutent les erreurs aléatoires liées à la variabilité biologique et d'éventuelles erreurs systématiques (des biais) provenant des imperfections méthodologiques de la démarche utilisée pour son recueil.

$$\text{L'effet observé} = \text{Effet réel} + \text{Biais} + \text{Erreurs aléatoires}$$

Par rapport à un essai isolé, la méta analyse permet d'obtenir une réduction de l'erreur aléatoire en utilisant une quantité d'information augmentée, provenant d'un plus grand nombre de sujets.

De ce fait et indépendamment du problème de biais, le poids de la preuve apporté par une méta analyse devrait être plus important que celui d'un simple essai.

L'influence des biais, quant à elle, est diminuée par la sélection appropriée des essais inclus dans la méta analyse.

Mais ici la qualité du résultat de la méta analyse n'est pas automatiquement améliorée par le cumul d'informations contrairement à ce qui se produit avec l'erreur aléatoire.

Si les informations sources sont potentiellement biaisées, le résultat de la méta analyse l'est aussi inévitablement.

Cependant le biais introduit par un ou quelques essais biaisés est « dilué » par les essais non biaisés si ces derniers sont majoritaires.

Le biais global est presque à coup sûr moindre que les biais présents dans ces quelques essais.

1.1.11.4 Biais de publication

Une méta-analyse regroupe logiquement tous les essais qui ont été réalisés dans le domaine.

Cependant certains travaux ne sont pas publiés provoquant alors un risque d'introduction d'un biais : appelé biais de publication.

Les causes et les conséquences sont les suivantes :

Souvent seules les publications avec un résultat significatif sont prises en compte, c'est ce qu'on appelle une publication sélective.

On a donc un aperçu optimiste en ne publiant pas les essais qui prouvent que le traitement n'a pas d'effet.

L'impératif d'exhaustivité doit être rempli par la recherche des essais à inclure dans une méta analyse.

1.1.11.5 Recherche des essais

Il faut rechercher tous les comptes rendus d'essais qui permettent de répondre à la question posée par la méta analyse.

Les comptes rendus sont sous plusieurs formes :

1. Articles scientifiques publiés dans une revue biomédicale
2. Résumé d'une communication à un congrès publié dans un périodique ou simplement présent dans les actes d'un congrès
3. Rapports in extenso de l'essai non publié, détenu par le promoteur, souvent confidentiel mais qui peut être parfois accessible au public dans le cadre des essais financés par un organisme public.

Il ne faut pas se limiter aux comptes rendus : la simple information de l'existence d'un essai terminé ou en cours est intéressante.

Il convient alors de contacter le responsable des essais.

Les moyens sont divers, en voici quelques uns :

1. **Bases de données bibliographiques informatisées** (exemple : Pubmed)
2. **Bibliographie des articles déjà connus**
3. **Actes des congrès** : recueil d'abstracts
4. **Interrogation des correspondants « experts »** : médecins spécialisés sur le sujet, correspondants à l'étranger

5. **Industrie pharmaceutique** : demander s'ils disposent d'essais non publiés, en cours...
6. **Recherche manuelle** : reprendre page par page les collections de revues car il est possible que des essais y soient publiés mais non répertoriés dans la base de données.

1.1.11.6 Sélection des essais

Comme on « ratisse » large, pour être le plus exhaustif possible, on élimine ceux qui n'ont pas de rapport avec le problème posé par la méta analyse.

On ne retient que les travaux de qualité méthodologique suffisante pour éviter l'introduction d'informations biaisées.

L'objectif est de créer un groupe d'essais homogène par les traitements étudiés et les populations traitées.

Pour cela il faut définir préalablement les critères de sélection : cela permet d'éviter au maximum que le choix des essais se fasse en fonction de leurs résultats ou d'autres facteurs subjectifs comme la renommée des auteurs, leur ancienneté.

Deux domaines de sélection se distinguent :

1. Sélection en fonction de la rigueur méthodologique souhaitée dans le but d'éliminer les essais potentiellement biaisés.
2. Sélection du domaine d'intérêt (nature des traitements, caractéristiques de la population...) : cela permet de ne retenir que les essais qui apportent des informations permettant de répondre à la question posée dans la méta analyse.

Le but de la méta-analyse est d'augmenter la représentativité des résultats.

1.1.11.7 Evaluation de la qualité des essais

Les marqueurs de qualité sont des impératifs méthodologiques minimisant le risque de biais dans l'essai :

- ***Allocation aléatoire des traitements :***

C'est la randomisation.

Elle permet d'obtenir deux groupes de patients initialement comparables en tout point.

Après l'administration du traitement étudié, ces deux groupes ne se différencient que par la nature du traitement reçu.

- ***Absence de facteurs de confusion dans le suivi et l'évaluation des résultats :***

Tout au long du suivi il faut conserver la comparabilité du début, agissent à ce niveau :

- l'évaluation objective des critères de jugement
- l'utilisation de traitements concomitants, identiques quelque soit le groupe.

Ces points sont obtenus par le suivi en double insu d'une part et par l'analyse en intention de traiter d'autre part.

S'il y a une différence observée elle ne peut provenir que de la seule différence entre ces deux groupes : le traitement.

Un lien de causalité entre l'administration du traitement et le résultat peut être admis.

- ***Absence de perdus de vue et analyse en intention de traiter :***

L'intention de traiter évite le problème de perdus de vue et de plus corrige le biais entraîné par des changements de groupes intentionnels.

1.2 Les Biais

[59]

Comme nous venons de le voir précédemment, un biais est une cause d'erreur d'une analyse statistique liée à la méthodologie de l'expérimentation et entrave la représentativité des résultats.

Les biais de publication ne sont pas les seuls, il existe aussi les biais d'attrition, de confusion, de sélection et de suivi.

1.2.1 Les biais d'attrition

Ils sont dus à des différences entre les groupes initiaux et les groupes finaux, liés à des sorties d'essai ou des interruptions de traitement.

Par exemple, soit 2 groupes égaux de 100 participants chacun, le groupe A traité, le groupe B recevant un placebo.

Dans le groupe A on compte 50 sorties d'essai pour intolérance, 25 améliorations, 25 stagnations, dans le groupe B, 0 sorties, 25 améliorations, 75 stagnations.

Si on n'analyse pas les patients sortis d'essai, on a 50% d'amélioration dans le groupe A contre 25% dans le groupe B.

En revanche si on analyse en intention de traiter, on n'observe plus de différence.

1.2.2 Les biais de confusion

Les biais de confusion sont liés à une erreur d'appréciation entre les effets de la thérapeutique étudiée et les conséquences de la maladie traitée.

Le risque de biais de confusion est supprimé par l'utilisation d'un groupe contrôle.

1.2.3 Les biais de sélection

Ils sont liés à une différence de composition entre le groupe traité et le groupe témoin.

Si le groupe témoin est, par exemple constitué de patients de l'année précédente, il y a toutes les chances que la prise en charge médicale ait évolué entre les deux groupes.

D'autre part, si la sélection se fait sur des critères objectifs (date de naissance, jour de consultation etc.), l'expérimentateur pourra deviner à quel groupe appartient le patient et le double aveugle n'est plus possible.

La randomisation, ou tirage au sort est le seul moyen pour éviter un biais de sélection.

1.2.4 Les biais de suivi

Ils sont liés à des différences de prise en charge au niveau du groupe traité et du groupe témoin.

Par exemple, si le double aveugle n'est pas respecté, il est probable que l'expérimentateur ne suivra pas de la même façon les effets secondaires manifestés par le patient recevant le placebo.

1.3 Grade des recommandations proposé par l'ANAES

[27]

La Haute Autorité de Santé (anciennement l'ANAES) a mis au point, en Janvier 2000, un guide d'analyse de la littérature et une gradation des recommandations à l'attention des professionnels de santé.

L'objectif de ce guide est de présenter les principes permettant :

- de trouver et de sélectionner les informations utiles pour la réalisation d'une revue systématique en santé
- d'analyser de manière critique les articles sélectionnés et définir leur niveau de preuve
- de rédiger une synthèse de la littérature médicale ainsi que des recommandations professionnelles
- d'attribuer une gradation aux recommandations professionnelles produites.

D'après la HAS, l'analyse critique de la littérature médicale peut être définie comme une méthode standardisée d'analyse de l'objectif, de la méthode, des résultats et de la pertinence d'une étude, publiée ou non, dans le but d'en évaluer la qualité et de pouvoir en définir le niveau de preuve.

Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à la question posée.

Cette capacité se juge, d'une part, par la correspondance de l'étude au cadre du travail (sujet, population, paramètres de jugement pris en compte), et d'autre part par les caractéristiques suivantes :

- l'adéquation du protocole d'étude à la question posée
- l'existence ou non de biais importants dans la réalisation, et en particulier l'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude
- la puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon.

Un fort niveau de preuve correspond à une étude dont :

- le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée
- la réalisation est effectuée sans biais majeur

- l'analyse statistique est adaptée aux objectifs
- la puissance est suffisante

Un niveau intermédiaire est donné à une étude de protocole similaire, mais présentant une puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance a posteriori insuffisante) et/ou des anomalies mineures

Un faible niveau de preuve peut être attribué aux autres types d'études.

L'**évidence scientifique** est appréciée lors de la synthèse des résultats de l'ensemble des études sélectionnées.

La gradation de l'évidence scientifique s'appuie sur :

- l'existence de données de la littérature pour répondre aux questions posées
- le niveau de preuve des études disponibles
- la cohérence de leurs résultats

Elle constitue la conclusion des tableaux de synthèse de la littérature.

Si les résultats sont tous cohérents entre eux, des conclusions peuvent facilement être formulées.

En cas de divergence des résultats, il appartient aux « experts » de pondérer les études en fonction de leur niveau de preuve, de leur nombre, et pour des études de même niveau de preuve en fonction de leur puissance.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon les niveaux de preuves scientifiques fournis par la littérature :

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie

Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : - Etudes cas-témoin	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 : - Etudes comparatives comportant des biais important - Etudes rétrospectives - Séries de cas	C Faible niveau de preuve

Grade des recommandations (D'après la Haute Autorité de Santé)

Nous remarquons que les méta-analyses permettent d'avoir le niveau de preuve scientifique le plus élevé.

1.4 Le test t de Student

[60, 61]

Nous retrouverons ce terme à chaque fois que nous étudierons des tableaux et des résultats donnés par une méta-analyse.

Selon L. D'Hainaut [60], le test t est une méthode qui permet de décider si la différence observée entre les moyennes de deux échantillons est attribuable à une cause systématique ou si elle peut-être considérée comme l'effet de fluctuations dues au hasard.

Le test t permet donc de répondre à la question « la différence entre ces deux moyennes est-elle significative ? ».

Il est calculé en effectuant le rapport de la différence des moyennes sur l'erreur standard et on obtient ainsi une valeur appelée « valeur de t » ou t observée.

La valeur observée est ensuite comparée aux valeurs contenues dans la table du t de Student. Cette table permet de déterminer pour la valeur observée le seuil de probabilité auquel correspond le t observé.

Si la valeur absolue du t calculé est supérieure à la valeur du t de la table de Student on en conclura alors soit que la différence est significative soit que le coefficient est significativement différent de zéro, selon l'emploi du test de Student.

On considère communément qu'une valeur de t correspondant à un seuil de probabilité $p < 0.05$ traduit une différence significative entre les moyennes.

Si $p < 0.01$ alors la différence est très significative.

1.5 Analyse de régression

[58]

C'est une technique d'analyse statistique multivariée permettant d'expliquer le comportement d'une variable (expliquée ou dépendante, par exemple le gain d'attache clinique) à l'aide d'autres variables (explicatives ou indépendantes, par exemple la profondeur initiale du défaut).

Cette analyse va nous permettre de savoir si les résultats cliniques d'un traitement parodontal peuvent varier en fonction de certains paramètres comme :

- le tabagisme
- la profondeur initiale du défaut
- le sexe
- le centre qui réalise l'étude etc....

2 À partir de la méta-analyse de Vénézia et coll. (1997 à mai 2003)

[97]

Vénézia et ses collaborateurs ont fait une méta-analyse en sélectionnant des essais cliniques randomisés et certaines séries de cas disponibles dans la littérature.

Ils se sont aidés de la base de données MEDLINE en cherchant les articles publiés entre 1997 et la fin mai 2003.

Les mots clés étaient : EMD, enamel matrix derivative et Emdogain®.

Seuls les essais cliniques donnant les paramètres initiaux et finaux ainsi que les écarts-types ont été retenus.

Les rapports de cas ont été exclus.

2.1 Les caractéristiques des études sélectionnées

Nous avons réalisé 4 tableaux qui vont nous permettre de connaître pour chaque étude :

- sa durée
- sa pertinence : série de cas, essai randomisé, multicentrique...
- les caractéristiques et le nombre de patients inclus
- le type de défaut traité
- les traitements appliqués dans les groupes tests et dans les groupes contrôles
- l'existence d'un suivi thérapeutique
- les paramètres relevés et le type de sonde utilisée
- si une ré-entrée ou une analyse histologique ont été pratiquées

Les tableaux ont été **classés selon le traitement appliqué** : **EMD** (tableau 1), **EMD et RTG** (tableau 2), **EMD et matériaux de greffes** (tableau 3), **EMD + RTG + matériaux de greffes** (tableau 4).

L'ensemble des légendes est regroupé dans le lexique situé à la fin de la thèse.

Investigateur	Type d'étude	Participants	Traitement	Résultats	Type de défaut	Ré-entrée ou Histologie
Heijl et al. 1997 a	ECR, multicentrique, split-mouth, 2 groupes traités 36 mois	33 patients, 26 ont terminé l'étude, 26 femmes, MA: 43 ans (33-68), 16 fumeuses	Contrôle : LWM + PGA Test : LWM + EMD ST : ND	Δ NAC, Δ PPS, sondage manuel avec stent acrylique, gain osseux radiographique	1 ou 2 parois	NON
Zetterström et al. 1997 a,b	EC, multicentrique, groupes parallèles, 2 groupes traités 36 mois	140 patients, 66 ont terminé l'étude, 69 femmes, MA : 51 ans (31-78), 87 fumeurs	Contrôle : LWM Test : LWM + EMD (2 sites par patient) ST: 2 sem	Δ NAC, Δ PPS, sondage manuel, gain osseux radiographique	Intra-osseux	NON
Heden et al. 1999 a	Série de cas, 12 mois	108 patients, 56 femmes, MA : 55,8 +/- 12,7 ans, 31 fumeurs	EMD ST : tous les 4 mois	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel, gain osseux radiographique	1, 1+2, 2, 2+3, 3 parois	NON
Pontoriero et al. 1999 a	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 12 mois	10 patients, fumeurs : ND	Contrôle : PGA Test : EMD, ST : 2 sem	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel	Intra-osseux	NON

Investigateur	Type d'étude	Participants	Traitement	Résultats	Type de défaut	Ré-entrée ou Histologie
Sculean et al. 1999 a	Série de cas, 8 mois	28 patients, Sexe: ND, âge : 32-60 ans, fumeurs : ND	EMD, ST : bimensuel	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel	2, 3 parois	NON
Heard et al. 2000 a	Série de cas, 6 mois	32 patients, 18 femmes, MA : 50 ans (33-69), 12 fumeurs	EMD dans 2 sites pour chaq patient, séparé d'au moins 8 sem, ST : après les 6 1ères sem, trimestriel	Δ NAC, Δ PPS, sondage manuel	Intra-osseux	NON
Heden et al. 2000 a	Série de cas, 12 mois	61 patients, 31 femmes, MA : 56 +/- 12 ans (18-76), 21 fumeurs	EMD (parfois TPP), ST : après les 6 1ères sem tous les 2-4 mois	Δ NAC, Δ PPS, sondage manuel, gain osseux radiographique	1, 2 parois	NON
Okuda et al. 2000 a	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 12 mois	16 patients, 8 femmes, MA : 56 +/- 11 ans, pas de fumeurs	Contrôle : PGA, Test : EMD, ST : après les 6 1ères sem, mensuel	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel à pression constante avec stent acrylique	1, 2, 3 parois	NON
Parashis et Tsiklakis 2000 a	Série de cas, 12 mois	15 patients, 9 femmes, âge : 38-67 ans, 3 fumeurs	EMD, ST : après les 2 1ers mois, mensuel pendant 4 mois puis trimestriel	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel	2, 3 parois	NON
Parodi et al. 2000 a	Série de cas, 12 mois	21 patients, 10 femmes, MA : 53 ans (41-70), 7 fumeurs	EMD, ST : mensuel	NAC, Δ PPS, REC, sondage manuel, résultats histologiques	1, 2 parois	Histologie dans 2 cas, ré-entrée dans 13 cas
Yukna et Mellonig 2000 a	Série de cas, multicentrique, 6 mois	8 patients, 3 femmes, MA : 52,5 ans (38-67), 3 fumeurs	EMD, ST : tous les 2 à 4 mois	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, technique de sondage ND, résultats histologiques	1+2, 2, 1+3, 1+2+3 parois	Histologie
Bratthall et al. 2001 a	ECR, multicentrique, split-mouth, 2 groupes traités, 16 mois	88 patients, 85 ont terminé l'étude, 39 femmes, MA : 50 +/- 9,6 ans, fumeurs : ND	Contrôle : EMD, Test : EMD gel, ST : après les 3 1ères sem, au 4ième, 6ième et 12ième mois	Δ NAC, PPS, Δ REC, sondage manuel, gain osseux radiographique	1, 2, 3 parois	NON
Froum et al. 2001 a,b	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 12 mois	23 patients, sexe : ND, MA : 45,5 +/- 15,9 ans (19-71), 3 fumeurs	Contrôle : LD, Test : EMD, ST : mensuel après les 6 1ères sem	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel à pression constante avec stent acrylique, mesure des tissus durs à la ré-entrée	Intra-osseux	Ré-entrée
Okuda et al. 2001 x	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 12 mois	16 patients, sexe, âge et fumeurs ND	Contrôle : PGA, Test : EMD, ST : après les 6 1ères sem, mensuel	NAC, PPS, technique de sondage ND, analyse du fluide gingival	Intra-osseux	NON

Investigateur	Type d'étude	Participants	Traitement	Résultats	Type de défaut	Ré-entrée ou Histologie
Sculean et al. 2001 a	ECR, groupes parallèles, 2 groupes traités, 12 mois	34 patients, 22 femmes, âge : ND, 7 fumeurs	Contrôle : EMD, Test : EMD + ATB post-op, ST : après 2 1ers mois, mensuel	NAC, PPS, REC, sondage manuel	1, 2, 3 parois	NON
Cardaropoli et Leonhardt 2002 a	Série de cas, 12 mois	7 patients, 1 femme, MA : 47,6 ans (35-60), 3 fumeurs	EMD dans les lésions intra-osseuses profondes (8 mm), ST : bimensuel les 2 1ers mois puis mensuel	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel, gain osseux radiographique	1, 1-2, 2 parois	NON
Tonetti et al. 2002 a,b	ECR, multicentrique, groupes parallèles, 2 groupes traités, 12 mois	172 patients, 166 ont terminé, 95 femmes, MA : 48 +/- 9 ans, 64 fumeurs	Contrôle : LD (PP), Test : EMD (PP), ST : trimestriel après 6 1ères semaines	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel à pression constante	1, 2, 3 parois	NON
Trombelli et al. 2002 a	Série de cas, 9-12 mois	35 patients, 23 femmes, MA : 44,5 ans (28-61) 11 fumeurs	EMD (préservation des tissus mous supra-crestaux, ST : mensuel	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel à pression constante, gain osseux radiographique	Intra-osseux	NON
Sculean et al. 2003 a	ECR, groupes parallèles, 2 groupes traités, 6 mois	22 patients, 17 femmes, âge : ND, 3 fumeurs	Contrôle : EMD, Test : EMD + AINS post-op, ST : mensuel après les 3 1ers mois	NAC, PPS, REC, sondage manuel	Intra-osseux	NON

**Tableau 1. EMDOGAIN® seul,
D'après Vénézia, 2003 [97]**

x : Cette étude présente les résultats à court terme (12 semaines) d'Okuda et al. en 2000 donc les données ont été exclues de la méta-analyse.

Investigateurs	Type d'étude	Participants	Traitement	Résultats	Type de défaut	Ré-entrée ou histologie
Sculean et al. 1999 *	ECR, split-mouth, 2 groupes traités. 8 mois	16 patients 6 femmes Age et sexe : ND	Contrôle : RTG (Resolut) Test : EMD ST : mensuel après 2 premiers mois	NAC, PPS, REC, sondage manuel	1,2, 3 parois	non
Sculean et al. 1999	ECR, groupes parallèles, 2 groupes traités 6 mois	14 patients sexe, âge et fumeurs : ND	Contrôle : RTG (Resolut) Test : EMD ST : mensuel après 2 premiers mois	Δ NAC, PPS, sondage manuel, résultats histologiques	Intra-osseux	histologie

Investigateurs	Type d'étude	Participants	Traitement	Résultats	Type de défaut	Ré-entrée ou histologie
Silvestri et al. 2000 a,b,c	ECR, groupes parallèles, 3 groupes traités 12 mois	30 patients 19 femmes, MA : 43,4-48,7 ans dans chaque groupe, pas de fumeurs	Contrôle 1 : LWM Contrôle 2 : RTG (e-PTFE) Test : EMD ST : trimestriel après les 8 premières semaines	Δ NAC, Δ PPS, sondage à pression constante	Intra-osseux	non
Sculean et al. 2001 a,b,c,d	ECR, groupes parallèles, 4 groupes traités 12 mois	56 patients 32 femmes MA : 36 +/- 12,4 ans (29-68) fumeur : ND	Contrôle : LD Test 1 : RTG (résolut) Test 2 : EMD Test 3 : EMD + RTG (résolut) ST : mensuel après 2 premiers mois	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel	1+2, 2, 3 parois	non
Sculean et al. 2001 a,c	ECR, split-mouth, 2 groupes traités 4 ans	16 patients (12 ont achevé) 6 femmes MA : 45 +/- 8,5 ans (37-55) fumeur : ND	Contrôle : RTG (résolut) Test : EMD ST : après 2 premiers mois mensuel ; après 1 an, trimestriel	NAC, PPS, REC, sondage manuel	1, 2, 3 parois	non
Minabe et al. 2002 a,c,d	ECR, multicentrique, groupes parallèles 3 groupes traités 12 mois	61 patients 33 femmes MA : 38-62 ans 12 fumeurs	Contrôle : RTG (Tissu Guide) Test 1 : EMD Test 2 : EMD + RTG (Tissu Guide) ST : mensuel après les 6 premières semaines	NAC, PPS sondage manuel	1, 2, 3 parois	non
Windisch et al. 2002 a,c,β	ECR, groupes parallèles/ split-mouth, 2 groupes traités 6 mois	12 patients, 8 femmes MA : 42 +/- 5,1 ans (35-54) 3 fumeurs	Contrôle : RTG (résolut) Test : EMD ST : tous les 2 mois	Δ NAC, Δ PPS, sondage manuel, gain osseux radiographique, résultats histologiques	1, 2, 3 parois	histologie
Zucchelli et al. 2002 a,b,c	ECR, groupes parallèles, 3 groupes traités 12 mois	90 patients, 49 femmes MA : 48,2 +/- 7,4 ans (30-61) 34 fumeurs	Contrôle : LD (PSP) Test 1 : RTG (e-PTFE) + PSP Test 2 : EMD (PSP) ST : mensuel après les 11 premières semaines	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC sondage manuel à pression constante	Intra-osseux	non
Silvestri et al. 2003 a,c	ECR, multicentrique, groupes parallèles, 2 groupes traités 12 mois	98 patients, 53 femmes MA : 48,7ans 37 fumeurs	Contrôle : RTG (e-PTFE) Test : EMD ST : trimestriel après les 8 premières semaines	Δ NAC, Δ PPS, sondage manuel à pression constante	Intra-osseux	non

**Tableau 2. EMDOGAIN® et RTG,
D'après Vénézia, 2003 [97]**

* : Cette étude a été suivie et ses résultats sur le long terme ont été publiés séparément (24).

Donc ces données ont été exclues de cette méta-analyse.

β :. Quelques résultats de cette étude ont été publiés précédemment (7).

Investigateurs	Type d'étude	Participants	Traitement	Résultats	Type de défaut	Ré-entrée ou histologie
Lekovic et al. 2000 a,e	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 6 mois	21 patients, 13 femmes, MA : 39 +/- 1 an, 12 fumeurs	Contrôle : EMD, Test : EMD + BDX (Bio-Oss) ST : après le 1er mois, trimestriel	ΔNAC, ΔPPS, ΔREC sondage manuel avec stent acrylique, mesure des tissus durs à la ré-entrée	2,3 parois	Ré-entrée

Camargo et al. 2001 b,e	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 6 mois	24 patients, sexe : ND, MA : 42 ans +/- 7 mois, 18 fumeurs	Contrôle : LD Test : EMD + BDX (Bio-Oss), ST : après les 4 1ères sem, au 3ième et 6ième mois	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC sondage manuel avec stent acrylique, mesure des tissus durs à la ré-entrée	2,3 parois	Ré-entrée
Lekovic et al. 2001 e	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 6 mois	23 patients, 10 femmes, MA : 45 +/- 12 ans, 9 fumeurs	Contrôle : EMD + BDX (Bio-Oss) Test : AFFS + BDX (Bio-Oss), ST : au 3ième et 6ième mois après les 4 1ères sem	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC sondage manuel avec stent acrylique, mesure des tissus durs à la ré-entrée	2, 3 parois	Ré-entrée
Scheyer et al. 2002 e,f	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 6 mois	17 patients, 11 femmes, âge : 32-73 ans, 3 fumeurs	Contrôle : BDX (Bio-Oss), Test : EMD + BDX, ST : bimensuel après 2ièmes sem	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC sondage manuel, mesure des tissus durs à la ré-entrée	2, 2+3 parois	Ré-entrée
Sculean et al. 2002	ECR, groupes parallèles, 2 groupes traités, 12 mois	28 patients, 15 femmes, âge : ND, 7 fumeurs	Contrôle : verre bio-actif (PerioGlas) Test : EMD + verre bio-actif ST : mensuel après les 2 1ers mois	NAC, PPS, REC sondage manuel	1+2, 2, 3 parois	non
Sculean et al. 2002 e,f	ECR, groupes parallèles, 2 groupes traités, 12 mois	24 patients, 14 femmes, âge : ND, 5 fumeurs	Contrôle : BDX (Bio-Oss), Test : EMD + BDX ST : mensuel après les 2 1ers mois	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel	1, 2, 3 parois	non
Velasquez- Plata et al. 2002 a,e	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 6-8 mois	16 patients, 9 femmes, âge : 36-65 ans, 4 fumeurs	Contrôle : EMD Test : EMD + BDX (Bio-Oss), ST : trimestriel après 1er mois	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel, mesure des tissus durs à la ré-entrée	2+3, 3 parois	Ré-entrée

**Tableau 3. EMDOGAIN® et les matériaux de greffe
D'après Vénézia, 2003 [97]**

Investigateurs	Type d'étude	Participants	Traitement	Résultats	Type de défaut	Ré-entrée ou histologie
Pietruska et al. 2001 a	ECR, groupes parallèles, 2 groupes traités, 12 mois	24 patients, 8 femmes, âge : 28-54 ans, fumeurs ND	Contrôle : BDX (Bio-Oss) + RTG (Bio-Gide) Test : EMD ST : bi-mensuel après les 6 1ères semaines	NAC, PPS, REC, sondage manuel	2, 3 parois	NON

Lekovic et al. 2001 b	ECR, split-mouth, 2 groupes traités, 6 mois	18 patients, 8 femmes, MA : 42 +/- 12 ans, 12 fumeurs	Contrôle : LD, Test : EMD + BDX (Bio-Oss) + RTG (Bio-Gide), ST : après les 4ièmes sem, au 3ième et 6ième mois	Δ NAC, Δ PPS, Δ REC, sondage manuel avec stent acrylique, mesure des tissus mous à la ré-entrée	2,3 parois	Ré-entrée
Rosen et Reynolds, 2002	Série de cas, 2 groupes traités, 6 mois	22 patients, 8 femmes, MA : 53,1 ans, pas de fumeurs	Contrôle : EMD + DFDBA + RTG (Atrisorb), Test : EMD + FDBA + RTG (Atrisorb), ST : mensuel après les 2 1ers mois	Δ NAC, Δ PPS, sondage manuel	1, 2, 1+2 parois	Ré-entrée dans quelques sites

**Tableau 4. EMDOGAIN®, RTG et Greffes
D'après Vénézia, 2003 [97]**

a : Cette étude a été incluse dans la méta-analyse en considérant -uniquement-le traitement avec Emdogain® seul.

b : Cette étude a été incluse dans la méta-analyse en considérant -uniquement- le traitement avec LD (Lambeau et Débridement) seul.

c : Cette étude a été incluse dans la méta-analyse en considérant -uniquement-le traitement avec RTG.

d : Cette étude a été incluse dans la méta-analyse en considérant -uniquement-le traitement avec Emdogain® combiné à la RTG.

e : Cette étude a été incluse dans la méta-analyse en considérant -uniquement- le traitement avec Emdogain® combiné avec BDX.

f : Cette étude a été incluse dans la méta-analyse en considérant -uniquement-le traitement avec BDX seul.

Split-mouth : sur une même mâchoire, deux dents (une dans le secteur droit et l'autre dans le secteur gauche ou bien dans le même secteur) reçoivent soit le placebo soit le produit à tester.

Le patient est son propre témoin.

Ainsi les différences observées seront dues uniquement au produit testé et non au patient.

2.2 Résultats de la méta-analyse

2.2.1 EMDOGAIN® seul

[97]

2.2.1.1 Tableau 5

Ce tableau nous donne les résultats obtenus après un traitement de défauts intra-osseux par Emdogain®

Vénézia a ainsi recueilli, parmi les études sélectionnées au départ (tableaux 1, 2, 3 et 4), les résultats de chaque groupe (test ou contrôle) dont les défauts ont été traités par Emdogain®.

Ces résultats ont ensuite été analysés pour en faire une moyenne.

	mm	Nb de défauts	Nb d'études
Paramètres Cliniques :			
PP initiale	7.94 +/- 0.05	883	27
PP résiduelle	3.63 +/- 0.04*	643	22
Valeur P (t test)	0.000		
NAC initial	9.4 +/- 0.06	708	23
NAC résiduel	5.82 +/- 0.07*	521	19
Valeur P (t test)	0.000		
Récession initiale	1.31 +/- 0.05	483	18
Récession résiduelle	2.4 +/- 0.06*	402	15
Valeur P (t test)	0.000		
Ré-entrée :			
Remplissage défaut	3.78 +/- 0.03	90	3
Résorption os crestal	0.46 +/- 0.01	90	3
Mesures Radiographiques :			
Résolution du défaut	2.02 +/- 0.08	345	7
Gain osseux	2.37 +/- 0.17	78	3

Tableau 5. Résultats d'un traitement par EMDOGAIN® seul,

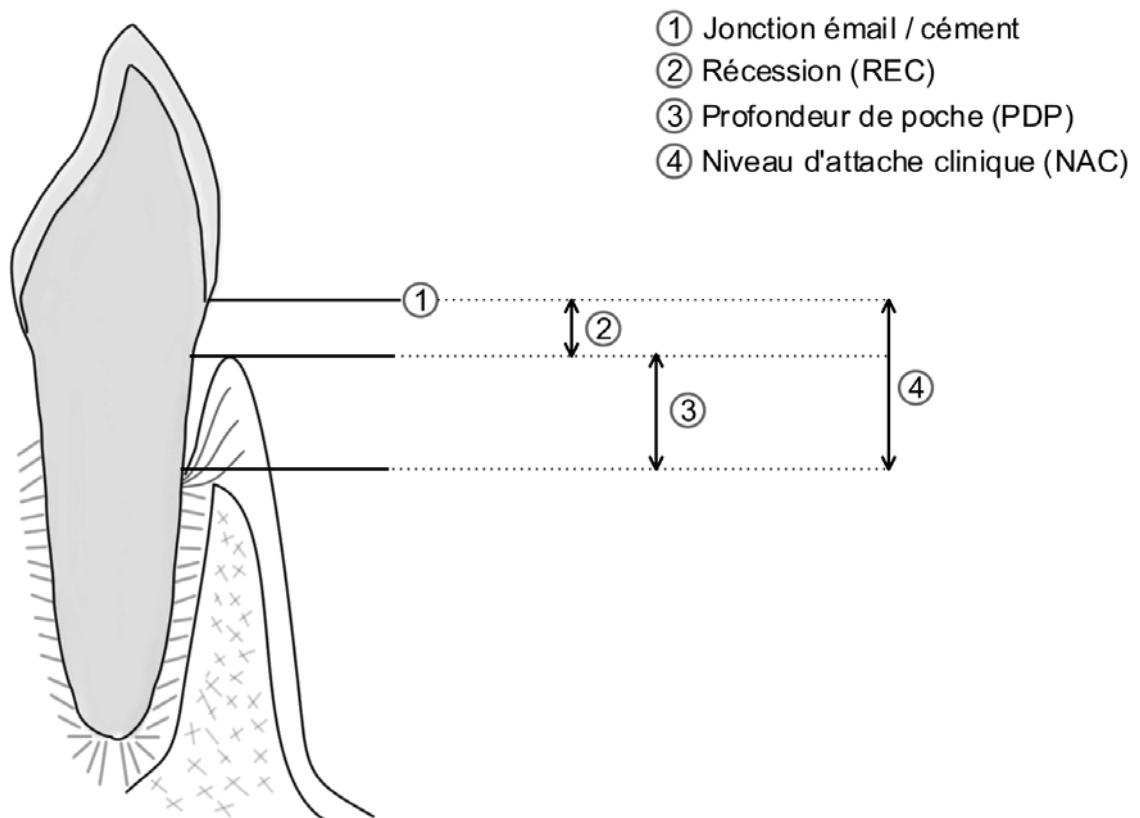
D'après Vénézia, 2003 [97]

* : P < 0.05 : la différence entre les mesures initiales et résiduelles est significative

PP : Profondeur de Poche : Elle est mesurée depuis le rebord de la gencive marginale jusqu'à la base de la poche.

NAC : Niveau d'Attache Clinique : il est mesuré depuis la jonction amélo-cémentaire ou depuis le bord inférieur d'une restauration jusqu'au fond de la poche.

Valeur P : t test de Student (explication p 84)



2.2.1.2 Discussion

2.2.1.2.1 Les études prises en compte

2.2.1.2.1.1 A propos des chiffres

Ce premier tableau (tableau 5) de synthèse a été réalisé en utilisant tous les résultats des études ayant pour groupe « contrôle » ou « test » des patients traités par Emdogain®.

Une synthèse a ensuite été faite (en additionnant, selon les règles de la méta analyse, tous les résultats concernant chaque paramètre) pour quantifier la marge de progression des paramètres cliniques et histologiques. Ceci sans faire de comparaisons avec un groupe témoin.

On remarque que 883 défauts ont été sondé au départ contre 643 à l'arrivée.

Et il est logique de constater que 27 études ont pratiqué un sondage initial et que seules 22 études font état d'un sondage à la fin de l'essai.

On observe les mêmes différences au niveau des mesures des niveaux d'attache clinique et des récessions.

En fait certains auteurs ne publient que les différentiels entre les mesures initiales et finales [30] alors que d'autres publient les données initiales et finales sans donner le gain ou la perte [55] ou bien publient toutes les données [79] ou encore ne mentionnent que le gain (ou la perte) et la mesure initiale [20].

De même, certaines études analysent tous les paramètres cliniques (PDP, NAC et REC) pendant que d'autres ne s'intéressent qu'à certains de ces paramètres.

Il revient donc à l'auteur de la méta analyse de faire la synthèse de tous ces résultats et de nous permettre d'avoir une vue d'ensemble.

2.2.1.2.1.2 Caractéristiques des essais

Nous allons dresser rapidement les caractéristiques des études prises en compte dans ce premier volet de méta analyse ; nous ferons une analyse plus précise de l'influence que peuvent avoir certaines de ces caractéristiques sur les résultats cliniques à la fin de cette partie.

Puis nous nous intéresserons, sans faire de comparaisons avec un groupe témoin, aux effets des protéines dérivées de l'émail sur les tissus parodontaux.

Type d'étude :

L'auteur nous précise que dans cette méta analyse, il a été décidé de prendre en compte les études faites à partir de séries de cas aux vues du nombre limité d'essais cliniques contrôlés publiés.

D'après les documents fournis par Vénézia, 9 séries de cas [12, 29, 30, 32, 51, 52, 77, 90, 101] ont été prises en compte sur les 38 études retenues.

Ceci a été décidé dans le but d'augmenter la puissance statistique des calculs. Mais il faut bien garder à l'esprit que des données faussées ont pu être introduites (à cause de ces séries de cas) entraînant ainsi des changements dans les résultats finaux.

Les autres essais sont contrôlés et randomisés sauf un qui est contrôlé mais non randomisé [102].

Durée :

Elles varient de 6 mois à 4 ans.

Sexe et Tabac :

Hommes et femmes sont pris en compte sans distinction ainsi que les fumeurs et non fumeurs.

Certaines études ont cherché à déterminer si le tabac avait un effet sur les résultats cliniques, nous verrons les conclusions à la fin de cette partie.

Paramètres initiaux :

La majorité des études prennent en compte des défauts avec une profondeur de poche supérieure ou égale à 5 mm et avec une composante intra osseuse supérieure ou égale à 3 mm.

La profondeur de poche initiale (PDP) est en moyenne, pour l'ensemble des essais sélectionnés, de 7.94 +/- 0.05 mm.

Le niveau d'hygiène demandé aux patients participants, avant d'entreprendre un traitement par Emdogain®, est élevé. C'est pourquoi chaque étude commence par une phase de motivation, d'enseignement du contrôle de plaque et d'assainissement de la cavité buccale.

Etat de santé général :

Les patients ne souffrent d'aucune maladie systémique.

Technique chirurgicale :

Plusieurs techniques sont utilisées dont le lambeau de pleine épaisseur, le lambeau de préservation papillaire simplifié et le lambeau de Widman modifié.

Nous verrons plus loin que ces différentes techniques peuvent mener à des résultats cliniques différents.

Lambeau de Widman modifié [5]: il associe le décollement d'un lambeau à l'exérèse de la paroi interne de la poche.

Lambeau simplifié de préservation papillaire [33]: des incisions obliques dans le corps de la papille suivies d'un décollement en épaisseur partielle sont réalisées. Le lambeau est ensuite décollé en épaisseur totale puis partielle afin de permettre son positionnement coronaire.

D'après Cortellini et coll. en 1999, il augmente les chances de cicatrisation de 1^{ère} intention et réduit les risques de rétrécissement post-chirurgical des tissus mous.

Conditionnement :

Certaines études utilisent l'EDTA (Acide tétra acétique de diamine d'éthylène) à 24 %, elles sont au nombre de **19** [12, 32, 39, 52, 54, 55, 67, 69, 72, 74, 75, 79, 81, 82, 88, 90, 96, 99, 104]

D'autres de l'acide phosphorique à 37 %, c'est le cas de **8** études [10, 30, 34, 46, 49, 50, 77, 102]

Ou encore de l'acide citrique pour **3** études [20, 29, 101]

Et plus rarement, aucun conditionnement [51]

Antibiotiques :

Malgré les recommandations du fabricant, certains investigateurs prescrivent des antibiotiques en post-opératoire.

Parmi les plus prescrits nous pouvons citer :

- L'Amoxicilline [75]
- L'Augmentin® [81]
- La Doxycycline [29]
- Le Métronidazole + Amoxicilline [72]
- Le Cefaclor (céphalosporine de 1^{ère} génération) [50]

Suivi post-opératoire :

Elles bénéficient toutes d'un suivi.

Ré-entrées :

Sur 31 études sélectionnées, seules 3 études ont mesuré le remplissage du défaut et la résorption de l'os crestal avant le début du traitement par Emdogain® et après.

2.2.1.2.2 Effets adverses

[97]

Aucun effet secondaire, aucune allergie ni aucune complication n'ont été enregistrés lors de ces essais. Ce qui confirme les études précédentes faites sur la sécurité clinique de l'Emdogain®.

2.2.1.2.3 Commentaires sur les résultats du tableau 5

[97]

2.2.1.2.3.1 Les résultats cliniques

Nous pouvons d'ores et déjà souligner le fait que le nombre de défauts pris en compte est très important (883), ce qui permettra aux résultats d'avoir une valeur statistique importante.

L'amélioration des paramètres cliniques est évidente et très significative ($p = 0.000$) entre le début du traitement et la fin :

- La **profondeur de poche** passe de 7.94 ± 0.05 mm à 3.63 ± 0.04 mm
- Le **niveau d'attache clinique** passe de 9.7 ± 0.06 mm à 5.82 ± 0.07 mm

En revanche, les **récessions** passent de 1.31 mm ± 0.05 à 2.4 ± 0.06 mm

D'après les calculs faits dans la méta-analyse, on peut s'attendre à avoir une **réduction** moyenne de **profondeur de poche** de **4.82 ± 0.02 mm** pour une poche initiale de profondeur moyenne de 7.94 ± 0.05 mm.

Cette réduction de PDP correspond à la somme du gain moyen d'attache clinique de **4.07 ± 0.03 mm** et de l'augmentation moyenne de la récession gingivale de **0.77 ± 0.02 mm**.

Lorsque l'on compare ces résultats à ceux donnés dans d'autres méta-analyses, étudiant les effets d'un traitement par Emdogain® sur des défauts parodontaux intra-osseux, nous remarquons qu'ils sont similaires.

D'après Vénézia, Kalpidis et Ruben en 2002 utilisent dans leur méta analyse 12 essais cliniques contrôlés et concluent à une réduction de la profondeur de poche de 4.0 ± 0.9 mm et à un gain d'attache clinique de 3.2 ± 0.9 mm.

Les récessions augmentent de 0.9 ± 0.4 mm.

D'autre part, il n'a été noté aucune différence significative entre Emdogain®Gel (présenté sous forme de gel) et Emdogain® lors de l'étude de Bratthall et al., en 2001 [10].

Le laboratoire avait au départ commercialisé l'Emdogain® sous une forme lyophilisée qui devait être ensuite dissoute dans le matériau de transport (PGA) juste avant son application sur la racine dentaire. Puis, il a été mis sur le marché une solution « prête à l'emploi » (Emdogain®-gel) contenant le PGA.

Des tests ont donc été menés afin de comparer l'efficacité de ces deux produits. Comme nous le faisons remarquer plus haut, les deux préparations donnent des résultats cliniques similaires.

Notons que les calculs de la méta analyse faits pour le tableau 5, n'ont pas fait de distinction entre ces deux produits.

A la lumière de ce premier tableau, nous pouvons constater que l'amélioration clinique qui suit le traitement par Emdogain® est statistiquement significative.

Mais ces résultats sont-ils meilleurs que ceux obtenus avec des traitements tels que le LD, la RTG ou bien des matériaux de greffes ? Les tableaux suivants nous apporterons des éléments de réponse.

2.2.1.2.3.2 Les résultats des ré-entrées et de l'histologie

Des études sont venues compléter les résultats cliniques obtenus en pratiquant une « ré-entrée ».

Viendront-elles apporter la preuve d'une régénération parodontale associée à l'amélioration des paramètres cliniques ?

Seules 3 études sont concernées :

Ce sont celles de Stuart J. Froum et coll. en 2001, de Raymond A. Yukna et coll. en 2000 et de Renato Parodi et coll. en 2000.

L'étude de Froum :

[20]

Cet essai a cherché à savoir s'il y avait une différence, au niveau de la régénération, entre un traitement par Emdogain® et un traitement dit « conventionnel ».

Nous donnerons les résultats des deux groupes (test et contrôle) bien que seuls les résultats du groupe test (Emdogain®) ont été pris en compte dans ce premier tableau.

Matériel et méthode :

L'étude de Froum consiste donc en une ré-entrée à 12 mois après chirurgie.

23 patients avec au moins 2 défauts parodontaux sont sélectionnés.

53 défauts ont servi de test avec une thérapeutique à base de lambeau et débridement + Emdogain® tandis que 31 ont servi de contrôle (Lambeau et débridement seul).

Le patient a reçu un traitement post-opératoire à base de tétracycline : 1g par jour pendant 14 jours et des bains de bouche pendant 8 semaines, à la chlorhexidine (0.12%).

La ré-entrée consiste en la levée d'un lambeau puis en la mesure, à nouveau, des tissus durs nouvellement formés : sondage du défaut intra-osseux, mesure de la résorption crestale sur 12 mois et quantification du bénéfice net du remplissage du défaut après résorption.

Résultats :

Les résultats du groupe test ont été les meilleurs.

L'indice de plaque (< 1) et l'indice gingival étaient sensiblement identiques dans le groupe test et dans le groupe contrôle et n'ont quasiment pas bougé entre le début du traitement et la fin.

Ceci est important à noter car Froum nous fait remarquer que des études, utilisant un lambeau et débridement ou des membranes, ont démontré que le contrôle de plaque influençait positivement la réduction de la profondeur de poche, le gain d'attache clinique et le comblement osseux.

Dans cette étude, les conditions optimales étaient donc réunies pour avoir un résultat le meilleur possible.

La **réduction moyenne de PDP** est supérieure de 2.7 mm dans le groupe traité par Emdogain®, le **gain d'attache clinique supérieur** de 1.5 mm et le **remplissage du défaut osseux** supérieur de 2.4 mm par rapport au groupe contrôle.

Le pourcentage moyen de comblement au niveau crestal est de 74 % dans le groupe test alors qu'il est de 23 % dans le groupe contrôle, la résorption d'os crestal est de 0.46 mm dans le groupe traité contre 1.29 dans le groupe contrôle.

Cette étude nous montre donc que les résultats cliniques d'un traitement par Emdogain® sont meilleurs que ceux obtenus par simple lambeau et débridement et que ces résultats coïncident avec les mesures des tissus durs, relevées après levée d'un lambeau d'exploration.

D'après Froum, la ré-entrée permet aussi de dire que le taux de comblement osseux obtenu est comparable à ceux cités dans la littérature lorsque le traitement fait appel à des greffes osseuses ou à des techniques de membranes.

Mais aucune preuve histologique de la régénération parodontale ne nous est fournie.

L'étude de Yukna et coll. :

[101]

L'étude de Raymond A. Yukna et de James T. Mellonig nous fournit des données histologiques.

Matériel et méthode :

L'essai consiste en une série de cas et il a été réalisé dans 2 centres, avec 8 patients et 10 défauts.

Les dents réquisitionnées souffraient d'une parodontite avancée, elles étaient considérées comme perdues et donc vouées à l'extraction.

Rappelons que tous les patients qui ont accepté de faire partie de toutes les études sélectionnées ont donné leur consentement libre et éclairé.

Un lambeau est levé, une encoche est faite sur la racine, au niveau du tartre le plus apical.

Le tissu de granulation est cureté, les racines sont surfacées puis conditionnées à l'acide citrique et enfin l'Emdogain® est appliqué.

Les patients ont reçu un traitement par Doxycycline (100 mg pendant 14 jours), d'après Yukna, c'est pour compenser l'impossibilité du contrôle de plaque.

Un traitement par anti-inflammatoire (non stéroïdien) a été aussi administré pendant 3 jours ainsi que des bains de bouche à la chlorhexidine 0.12 % (durée non fournie).

Au terme des 6 mois post-opératoires des biopsies sont réalisées et analysées histologiquement.

Résultats :

Sur les 10 défauts étudiés, 3 ont montré une régénération (nouveau ciment, nouveau ligament et nouvel os), 3 font état d'un nouvel attachement (tissu conjonctif adhérent à la surface radiculaire) et les 4 restants présentent un long épithélium de jonction.

Du ciment acellulaire et cellulaire a été identifié dans les défauts régénérés.

Aucune résorption radiculaire ni ankylose n'ont été remarquées.

Les profondeurs de poches ont diminué de 1 à 6 mm, les niveaux d'attache clinique ont gagné jusqu'à 6 mm mais ont aussi parfois diminué de 2 mm et les récessions ont varié de 0 à 5 mm.

Il ne semble pas y avoir de lien de cause à effet entre l'amélioration du niveau d'attache clinique et la nature histologique de la cicatrisation.

Cependant on peut noter que là où il y a un long épithélium de jonction, les récessions sont les plus importantes (+ 3mm, + 5 mm et + 3mm).

Ce qui peut vouloir dire qu'il y a eu un manque de soutien du lambeau pendant la phase de cicatrisation limitant ainsi le potentiel régénérateur des cellules sous-jacentes.

D'autre part, les résultats sur les fumeurs (au nombre de 3) sont très variables, allant de la régénération au long épithélium de jonction.

Nous ne pouvons donc pas établir de lien entre le type de cicatrisation parodontale et le tabagisme.

Il est regrettable que des sites contrôles n'aient pas été mis en place (en utilisant un lambeau plus un débridement). Non pas que cela remette en question les résultats histologiques de cette étude mais cela nous aurait permis de mieux appréhender la marge de progression des paramètres cliniques réalisée grâce à Emdogain®.

On sait que la cicatrisation après un débridement + un lambeau correspond à un long épithélium de jonction.

Cette série de cas nous montre que l'utilisation de l'Emdogain® favorise de façon variable et non prévisible la cicatrisation histologique.

Il faut garder à l'esprit que les résultats montrant une régénération complète et reproductible ont été bien souvent obtenus chez des animaux et/ou sur des dents avec des défauts expérimentaux car ces dents n'étaient pas atteintes de parodontites [26, 33, 97].

L'étude de Renato Parodi et coll. :

[52]

Matériel et méthode :

Un autre essai mené par Renato Parodi et ses collaborateurs, publié en 2000, étudie les résultats d'un traitement parodontal par Emdogain® sur deux types de défauts chez 21 patients:

- des défauts profonds : < 9 mm
- des défauts très profonds : > 9 mm

Au départ les profondeurs de poches, saignements au sondage, récessions gingivales, indices de plaque, niveaux d'attache clinique, indices de mobilité et niveau d'os chirurgical (mesure faite pendant l'acte chirurgical, de la jonction amélo-cémentaire jusqu'au fond du défaut intraosseux) sont relevés.

Douze mois après ils sont de nouveau examinés.

Des radiographies péri apicales des zones traitées sont prises avec un anneau de Rinn repositionnable puis analysées et traitées par informatique.

De plus des analyses histologiques et des documents photographiques sont réalisés sur 2 cas qui ne font pas partie de l'essai.

Le protocole de traitement par Emdogain® est quasiment invariable car il suit les recommandations du fabricant.

Un lambeau est levé puis la racine est curetée, le tissu de granulation éliminé. On procède alors à un mordantage de la racine par EDTA puis à un rinçage.

Enfin on applique l'Emdogain® et on suture le lambeau.

Aucun pansement parodontal n'est appliqué.

Le patient repart avec une ordonnance de Bacampicilline (2.400 mg/jour), de Flurbiprofène (100 mg/jour) pour une durée de deux semaines jusqu'à la dépose des sutures et avec un bain de bouche à la chlorhexidine (0.2%) à faire deux fois par jours pendant un mois.

Un suivi thérapeutique avec nettoyage professionnel est assuré mensuellement pendant un an.

Pour ce qui est des analyses histologiques, 2 patients non inclus dans l'étude ont subi une extraction d'une dent condamnée car elle présentait une perte osseuse très importante (niveau d'attachement < 15%).

Les patients ont bien évidemment donné leur consentement après avoir reçu une information éclairée.

Les dents ont été extraites 6 à 9 mois après avoir reçu le même traitement que celui donné aux autres patients.

Les résultats :

Les **PDP** passent de 8.1 +/- 2.1 mm à 3.2 +/- 1.5 mm

Les **NAC** passent de 10.4 +/- 2.4 mm à 7.0 +/- 1.8 mm

Les **récessions** augmentent de 2.3 +/- 1.4 mm à 3.8 +/- 1.8 mm

Le **niveau chirurgical d'os** passe de 9.6 +/- 1.9 mm à 7.1 +/- 1.5 mm

Le niveau chirurgical d'os se mesure en per-opératoire, entre la jonction Email/Cément et le fond du défaut intra-osseux.

Aucune différence statistique significative n'a été trouvée entre les résultats des défauts à une paroi et ceux à 2 parois, entre les parodontites locales et généralisées ni entre les fumeurs et non fumeurs

Par contre il a été remarqué que les **défauts très profonds** parvenaient à une diminution de profondeur de poche et à un gain d'attache clinique plus importants que les défauts profonds.

Les radiographies à 12 mois standardisées et informatisées n'ont révélé aucune amélioration.

Les résultats histologiques n'ont montré aucune régénération complète : une mince couche d'os nouvellement formé a été retrouvée mais sans ciment.

Il faut relativiser ces mauvais résultats car d'une part le nombre de dents étudiées est faible et d'autre part l'expérimentateur a décidé d'extraire les dents à seulement 6 ou 9 mois post-opératoires.

Or on sait qu'il faut attendre 12 mois avant de ré-intervenir.

D'autres résultats à 36 mois post-opératoires de ce même essai ont été publiés par Renato Parodi en 2004 [53]. :

16 des 21 patients ont répondu à toutes les convocations de contrôle pendant 3 ans.

Les résultats de cette étude confirment ceux observés à 12 mois post-opératoires :

La **PDP** passe de 7.87 +/- 2.03 mm au départ à 2.93 +/- 2.19 mm, **les récessions ont augmenté** de 2.20 +/- 1.42 mm à 2.93 +/- 1.87 mm mais il faut cependant noter qu'elles ont diminué entre le 12^{ème} mois (3.76 +/- 1.76 mm) et le 36^{ème} mois.

Le **NAC a diminué** de 10.07 +/- 2.28 à 5.87 +/- 2.59 mm.

Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les résultats à 12 mois et ceux à 36 mois.

Si on détaille les résultats on se rend compte qu'on a un gain supplémentaire de niveau d'attache clinique à 36 mois comparé à 12 mois et ce, plus particulièrement dans les défauts à une paroi que dans ceux à deux, et dans les défauts très profonds que dans les défauts profonds.

Cependant dans les quatre sous groupes, comme déjà observé dans l'échantillon pris globalement, une forte augmentation de l'écart type entre 12 et 36 mois est confirmée par rapport au début de l'étude, entraînant une diminution de la signification statistique ; cela nous indique donc l'existence d'un gain supplémentaire qui varie selon les patients.

Le gain osseux radiographique n'a pas été démontré mais la radio-opacité a augmenté après 3 ans.

Il est important de rappeler que l'une des règles fondamentales en médecine pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement est d'utiliser uniquement des essais contrôlés randomisés et des méta-analyses.

Jusqu'ici de nombreuses études ont fait état de cicatrisations - de défauts intra-osseux à 1, 2 ou 3 parois- de différentes natures grâce à des techniques traditionnelles (surfaçage) ou bien à des techniques de RTG.

Une comparaison des résultats obtenus en utilisant différentes sortes de traitements est possible seulement si le même type de défaut - sur le même patient - est traité et ce dans un nombre significatif de cas [52].

De plus comme nous l'avons déjà dit précédemment, l'utilisation d'un site « contrôle » permet de comparer réellement, l'effet du nouveau traitement envisagé par rapport à un autre.

2.2.1.2.4 Conclusions

Nous pouvons d'ores et déjà apporter quelques remarques conséquentes à cette première partie de méta-analyse :

- ✓ Bien que la cicatrisation faisant suite au traitement par Emdogain® soit considérée occasionnellement comme une totale régénération du système d'attache, elle n'est pas prévisible ni reproductible.
- ✓ Les résultats cliniques et radiographiques n'apportent pas la preuve d'une régénération parodontale.
En effet les profondeurs de poches et niveaux d'attache clinique peuvent être améliorés sans pour autant avoir une formation d'un néo-cément ou néo-ligament.
Bien souvent c'est un long épithélium de jonction que l'on obtient en guise de cicatrisation.
- ✓ Il est donc indispensable de faire des analyses histologiques afin de confirmer ou d'infirmer les résultats cliniques et radiologiques obtenus après une thérapeutique régénérative.
Cependant, pour des raisons éthiques, les dents sélectionnées pour une analyse histologique sont celles qui n'ont pas bénéficié d'une régénération suffisamment importante pour pouvoir les conserver.
Il est évident que le patient conserve le droit de garder ses dents si le traitement a été cliniquement concluant.
Donc les résultats des analyses histologiques sont biaisés de manière négative, seuls les cas les moins réussis sont pris en compte.
- ✓ D'autre part, les dents souffrent au départ d'une destruction avancée des tissus de soutien parodontaux ce qui peut expliquer un potentiel régénérateur affaibli dès le début du traitement.

Il est donc important d'insister sur le fait que la preuve histologique de régénération parodontale fournit une forte preuve de principe même si le résultat est inconsistant [52].

Nous allons maintenant nous intéresser à la comparaison des résultats obtenus par un traitement par Emdogain® et par ceux obtenus par un lambeau + débridement.

2.2.2 EMDOGAIN® versus Lambeau + Débridement

2.2.2.1 Tableau 6

Ce tableau compare les résultats obtenus par Emdogain® à ceux obtenus suite à LD.

Enamel Matrix Derivative				Lambeau + Débridement			
	mm	Nb de Défauts	Nb d'études	mm	Nb de défauts	Nb d'études	Valeur de P t Test
PP initiale	7.94 +/- 0.05	883	27	7.96 +/- 0.09	231	8	0.849
Réduction	4.82 +/- 0.02*	808	22	2.59 +/- 0.06	231	8	0.000
NAC initial	9.4 +/- 0.06	708	23	9.48 +/- 0.13	158	5	0.579
Gain	4.07 +/- 0.03*	872	22	2.55 +/- 0.04	231	8	0.000
REC initiale	1.31 +/- 0.05	483	18	1.23 +/- 0.13	54	3	0.555
Augmentation	0.77 +/- 0.02*	577	14	1.37 +/- 0.04	200	6	0.000

Tableau 6. Résultats d'un traitement par EMDOGAIN® versus LD

D'après Vénézia, 2003 [97]

* : $P < 0.05$ différence significative entre les mesures relevées après le traitement par lambeau + débridement et celles relevées après le traitement par Emdogain® seul.

2.2.2.2 Discussion

2.2.2.2.1 Les études prises en compte

Le nombre d'études prises en compte dans le groupe EMD -concernant la profondeur de poche initiale- est presque trois fois plus important que dans l'autre groupe.

De même le nombre de défauts y est quatre fois plus nombreux.

La même remarque peut être faite pour les autres paramètres cliniques.

Cependant les défauts initiaux ayant les mêmes caractéristiques, les résultats peuvent être comparés (les paramètres initiaux des deux groupes n'ont pas de différences statistiquement significatives $p > 0.05$).

Nous remarquons qu'en ce qui concerne le **NAC**, **23 études** ont été prises en compte pour calculer le niveau initial, ce qui correspond à **708 défauts** sondés et **22 études** pour calculer le gain d'attache, correspondant à **872 défauts**.

Moins d'études ont été utilisées pour le calcul du gain et pourtant plus de défauts ont été sondés.

Cette différence s'explique facilement car les études qui ont publié le niveau d'attache clinique initial ne sont pas forcément les mêmes qui ont publié le gain.

Le **débridement** correspond à l'ensemble des techniques non chirurgicales dont le surfaçage sous toutes ses formes (mécanique, ultrasonique...).

Aucune analyse histologique comparative entre Emdogain® et LD n'a été prise en compte dans cette méta analyse seules des ré-entrées ont été effectuées.

Type d'étude :

- Etudes cliniques contrôlées randomisées [11, 20, 40, 79, 81, 88, 104]
- Etude clinique contrôlée [102]

Durée :

- 6 mois [11, 40]
- 12 mois [20, 79, 81, 88, 104]
- 36 mois [102]

Etat de santé : pas de maladie systémique [11, 20, 40, 79, 81, 88, 102, 104]

Un des critères de sélection est l'absence de maladies systémiques afin d'obtenir des conditions optimales et de limiter les biais inhérents à l'état de santé du patient.

Hygiène :

- Non Disponible (ND) [102]
- FMPS et FMBS < 25 % [11, 40, 81, 88, 104]
- Indice de Plaque (IP) < 1 [20, 79]

Full Mouth Plaque Score (FMPS) et Full Mouth Bleeding Score (FMBS) : ces deux scores correspondent au pourcentage de faces dentaires révélant de la plaque et au pourcentage de sites présentant un saignement au sondage, sachant que l'on compte 4 faces par dent et 4 sites par dent [18].

Un IP inférieur ou égal à 1 ou bien un FMBS et FMPS inférieur à 25 % semble être un des critères d'inclusion dans ces études. En effet ce taux permet d'optimiser les résultats en terme de régénération parodontale [82].

Fumeurs :

Fumeurs et non fumeurs confondus [11, 20, 40, 88, 102, 104]

Pas de fumeurs [81]

ND [79]

Technique concernant le groupe « contrôle » (les techniques concernant le groupe EMD ayant été précédemment décrites) :

- lambeau de Widman modifié (LWM) [81, 102]
- lambeau de pleine épaisseur « classique » [11, 20, 40, 79]
- lambeau de préservation papillaire (simplifié ou non) (LPP ou LPS) [88, 104]
- pas de conditionnement [11, 20, 40, 79, 81]
- conditionnement à l'EDTA [88, 102, 104]

Antibiotiques en post-opératoire [11, 20, 40, 79, 81, 102, 104]

Bien souvent pour permettre des comparaisons dans de bonnes conditions, les patients du groupe contrôle ont reçu des antibiotiques tout comme les patients du groupe « test ».

Phénomène qui se retrouve dans les études utilisant des greffes, des membranes mais parfois aussi de l'Emdogain® bien que les fabricants ne recommandent pas leur utilisation.

Parmi les plus souvent donnés on trouve : Augmentin®, Amoxicilline + Métronidazole, Tétracycline, Pénicilline.

Pas d'antibiotiques [88]

Chlorhexidine :

Tous les patients ont des bains de bouche à faire pendant 2 à 4 semaines post-opératoires.

Suivi thérapeutique :

Tous les patients ont bénéficié d'un suivi thérapeutique

2.2.2.2 Commentaires sur les résultats du tableau 6

2.2.2.2.1 Résultats cliniques

Le tableau 6 présenté ci-dessus, nous permet de comparer les résultats obtenus grâce à un traitement par Emdogain® à ceux obtenus après une thérapeutique de débridement chirurgical.

Tout d'abord nous pouvons dire qu'aucune différence significative n'a été trouvée entre les mesures initiales de profondeur de poche au sondage du groupe « EMD » et celles du groupe « lambeau + débridement » car $p = 0.849$.

Il en est de même pour les niveaux d'attache clinique et les récessions initiales ($p = 0.579$ et $p = 0.555$).

Les deux groupes sont donc homogènes : on part avec des poches, des niveaux d'attache clinique et des récessions de tailles relativement identiques et l'on peut alors établir des comparaisons.

En revanche les différences entre les mesures finales relevées dans le groupe EMD et le groupe Débridement + lambeau sont significatives ($p < 0.05$) avec un net avantage pour le groupe EMD.

On peut donc en conclure que le traitement par Emdogain® améliore les paramètres cliniques de façon nettement plus efficace que le traitement lambeau + débridement :

- **réduction de la profondeur de poche** de 4.82 ± 0.02 mm *versus* 2.59 ± 0.06 mm
- **gain de niveau d'attache clinique** de 4.07 ± 0.03 mm *versus* 2.55 ± 0.04 mm

- de plus les récessions qui suivent inévitablement ces thérapeutiques sont de moindre importance avec Emdogain® : 0.77 mm contre 1.37 mm.
- l'**Emdogain®** permet, en moyenne, un **gain de NAC d'environ 1.5 mm de plus** que le débridement chirurgical.

2.2.2.2.2 Résultats de la ré-entrée

Comme déjà vu précédemment, Stuart J.Froum a fait une étude comparative en 2001 [20] sur 12 mois de deux types de traitements : lambeau + débridement avec ou sans Emdogain®.

Une ré-entrée a été faite mesurant le pourcentage du remplissage des défauts, la quantité d'os crestal résorbé et le pourcentage de résolution du défaut.

Après 12 mois, le traitement par Emdogain® a montré de meilleurs résultats, sur le plan clinique, que le traitement par débridement seul.

De plus la résorption crestale est moindre ; le pourcentage de remplissage des défauts est de 74 % avec Emdogain® contre 23 % sans Emdogain®.

2.2.2.2.3 Résultats des études antérieures à la méta-analyse

Même si Laurell et ses collaborateurs, en 1998 [38], trouvent un gain de NAC (1.5 +/- 0.6 mm), pour le groupe traité par LD, inférieur à celui trouvé dans la méta analyse que nous étudions (2.55 +/- 0.04) il n'en demeure pas moins que l'avantage des EMD sur le débridement chirurgical reste statistiquement significatif (gain de NAC de 4.07 +/- 0.03 mm vs 2.55 +/- 0.04 mm).

2.2.2.2.3 Conclusions

L'utilisation d'Emdogain®, dans les défauts intraosseux, permettrait donc d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et histologiques qu'un traitement par débridement chirurgical.

En effet, on peut espérer gagner **1.5 mm de plus en terme de niveau d'attache clinique** en utilisant l'Emdogain®.

Mais il faut garder à l'esprit que ceci n'est qu'une moyenne : on a vu, au cours de certaines études [88, 104], qu'il pouvait y avoir de grandes variabilités au sein des gains de NAC en

raison du centre où se déroule les tests, des paramètres initiaux du défaut osseux et de la poche, des caractéristiques du patient (fumeur / non fumeur).

De même, nous constatons que les protocoles utilisés au cours de ces différentes études ne sont pas les mêmes.

Par exemple, 3 études [88, 102, 104] mettent en place un conditionnement à l'EDTA dans le groupe contrôle tandis que les 5 autres ne l'utilisent pas.

Si l'on regarde les gains de NAC, on constate qu'ils sont globalement meilleurs lorsque le conditionnement est réalisé : ils vont de 2.6 +/- 0.8 mm [104] à 2.9 +/- 1.4 mm [102].

En revanche, le gain de NAC des études n'utilisant pas de conditionnement est situé, en moyenne, entre 1.2 mm [81] et 1.7 mm [79] ; seule l'étude de Froum [20] obtient un gain de NAC de 2.75 mm.

Nous ne pouvons pas tirer de conclusions hâtives quant au rôle du conditionnement mais nous pouvons tout de même dire que pour que le risque de biais soit minimal lors d'une méta analyse, il convient de sélectionner des essais ayant des critères de sélection et des protocoles identiques.

La prudence quant à l'interprétation de ces résultats reste donc de mise.

Nous pouvons tout de même dire que l'Emdogain® augmente les chances d'avoir un gain de 4 mm ou plus de NAC et diminue la probabilité de n'obtenir qu'un faible gain (< 2 mm) ou aucun gain.

2.2.3 EMDOGAIN® versus RTG

2.2.3.1 Tableau 7

Ce tableau nous propose de comparer les résultats d'un traitement parodontal par RTG à ceux obtenu par Emdogain®.

Enamel Matrix Derivative				Régénération Tissulaire Guidée			
	mm	Nb de défauts	Nb d'études	mm	Nb de défauts	Nb d'études	Valeur de P t Test
PP initiale	7.94 +/- 0.05	883	27	7.79 +/- 0.13	146	7	0.212
Réduction	4.82 +/- 0.02*	808	22	5.24 +/- 0.13	134	6	0.000
NAC initial	9.4 +/- 0.06	708	23	9.11 +/- 0.15	146	7	0.041
Gain	4.07 +/- 0.03*	872	22	3.64 +/- 0.12	134	6	0.000
REC initiale	1.31 +/- 0.05	483	18	1.19 +/- 0.09	138	6	0.247
Augmentation	0.77 +/- 0.02*	577	14	1.5 +/- 0.16	44	2	0.000

Tableau 7. Résultats d'un traitement par EMDOGAIN® versus RTG

D'après Vénézia, 2003 [97]

* : $P < 0.05$ différence significative entre les mesures relevées après traitement par Emdogain® seul et celles relevées après traitement par RTG

2.2.3.2 Discussion

[97]

La RTG est une thérapeutique qui a fait ses preuves en matière de régénération parodontale chez les humains puisque des membranes non résorbables (Nyman et al., 1982 ; Gottlow et al., 1986 ; Stahl et al., 1990) et résorbables (Sculean et al., 1999) ont obtenu de bons résultats cliniques confirmés par des analyses histologiques.

Cependant les résultats sont variables en ce qui concerne les défauts profonds.

En effet, plusieurs facteurs influencent directement le succès clinique des RTG dont la technique chirurgicale (Cortellini et al., 1995), l'expérience du praticien et sa compétence en matière de chirurgie (Tonetti et al., 1999), la morphologie de la dent traitée (Lu, 1992) et enfin le type de défaut (Tonetti et al., 1993 ; Trombelli et al., 1997).

Il faut aussi mentionner l'effet négatif des bactéries qui viennent coloniser les membranes et entravent ainsi le gain d'attache (Demolon et al., 1993 ; Machtei et al., 1993 ; Nowzari et Slots, 1994 ; Nowzari et al., 1995).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'Emdogain® a un effet antimicrobien sur les bactéries pathogènes Gram-négatif.

Il a donc été supposé que l'utilisation des EMD seules ou en association avec une RTG aurait un avantage par rapport à la RTG seule et pourrait donner ainsi de meilleurs résultats cliniques.

Nous allons commenter les résultats de la méta-analyse puis nous analyserons quelques critères particuliers en observant les études au cas par cas.

Tout ceci dans le but de savoir s'il y a un avantage à préférer l'Emdogain® aux RTG et dans quelles limites.

Enfin nous verrons si l'histologie confirme les résultats cliniques.

2.2.3.2.1 Caractéristiques particulières des études

On remarque que les études retenues pour la méta-analyse et qui opposent les EMD à la RTG sont peu nombreuses.

Mais une fois de plus, comme les deux groupes sont homogènes au départ ($p = 0.212$ pour la PP initiale) on peut les comparer dans de bonnes conditions.

Deux études seulement ont fait l'objet d'une analyse histologique.

Toutes les études ont bénéficié d'un suivi post-opératoire

Etudes randomisées [46, 72, 74, 75, 79, 81, 82, 99, 104]

Choisir des études randomisées est un gage de puissance statistique des résultats.

Durée :

- 6 mois [75, 99]
- 8 mois [72]
- 12 mois [46, 79, 81, 82, 104]
- 4 ans [74]

Bien que 6 mois après une chirurgie régénératrice le gain osseux soit détectable sur la radio, le processus de maturation de l'os, lui, n'est pas terminé.

On peut avoir un gain osseux 2 ans après avoir fait la chirurgie [99].

Patients fumeurs :

- ND (non disponible) [72, 74, 75, 79]
- Non fumeurs [81]
- Fumeurs (>10 cig. / Jour) : 9 patients sur 40 [46], 3 sur 12 [99], 12 sur 30 [104]
- Fumeurs (< 10 cig. /Jour) : 37 sur 98 [82]

Pas de maladie systémique [46, 72, 74, 79, 81, 82, 104] ; **ND** [75, 99]

Hygiène :

- ND [75, 99]
- IP<1 [72, 74, 79]
- FMBS et FMPS < 25 % [81, 82, 104]
- Bonne hygiène [46]

Les membranes utilisées :

- membrane bio-résorbable Resolut®, W.L Gore and Associates [72, 74, 75, 79, 99]
- membrane biorésorbable de collagène : Tissu Guide, Koken Bioscience [46]
- membrane non résorbable e-PTFE, Gore-Tex W.L Gore and Associates [81, 82, 104]

Suites post-op (exposition des membranes) :

- ND [75, 81, 99]
- pas d'exposition [74]
- 5 sur 14 [79]
- 8 sur 23 [46]

- 7 sur 16 [72]
- 48 % d'exposition des membranes [82]
- 33 % d'exposition de membranes [104]

Ce taux d'exposition des membranes est amélioré en réalisant une technique de préservation papillaire [82].

Antibiotiques :

- 3 x 375 mg Amoxicilline et 3 x 275 mg métronidazole par jour, pendant 10 jours [72] et 7 jours [74]
- Amoxicilline : 1 g / jour pendant 7 jour [75, 99] ; 3 x 500 mg pendant 10 jours [79]
- Augmentin® : 2g / jour pendant 7 jour [81, 82], 1 g / jour la veille de l'intervention puis pendant 6 jours [104]
- 750 mg de Cefaclor (céphalosporine de 1^{ère} génération) pendant 4 jours [46]

Les antibiotiques sont systématiquement administrés lors des techniques de RTG.

Chlorhexidine : tous les patients reçoivent une prescription de bain de bouche.

2.2.3.2.2 Commentaires sur les résultats du tableau 7

Le gain en terme de **réduction de profondeur** de poche est plus important dans le groupe RTG : 5.24 +/- 0.13 mm que dans le groupe EMD : 4.82 +/- 0.02 mm.

Alors que le **gain d'attache clinique est meilleur dans le groupe EMD** : 4.07 +/- 0.03 mm contre 3.64 +/- 0.12 mm dans le groupe RTG.

Ceci peut toutefois aisément s'expliquer en raison de l'augmentation plus importante des récessions dans le groupe RTG (1.5 +/- 0.16 mm) par rapport au groupe EMD (0.77 +/- 0.02 mm).

L'**Emdogain®** permet un gain de **NAC d'environ 0.4 mm de plus** qu'un traitement par RTG.

2.2.3.2.3 Analyse au cas par cas

2.2.3.2.3.1 Résultats cliniques

Si l'on regarde les études au cas par cas, elles montrent toutes qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes au niveau du gain d'attache clinique [46, 72, 74, 75, 79, 81, 82, 99, 104].

Sur les 9 études sélectionnées, 5 font état d'une légère supériorité, non significative, en terme de gain de NAC dans le groupe RTG [75, 81, 82, 99, 104], 2 montrent l'inverse [46, 79] tandis que les deux dernières ne montrent aucune différence entre les deux traitements [72, 74].

Les résultats cliniques de ces deux traitements régénératifs semblent donc comparables.

2.2.3.2.3.2 Attache clinique initiale

Lorsque la perte d'attache clinique initiale est supérieure ou égale à 9 mm on constate que la RTG donne de meilleurs résultats cliniques que les EMD.

Réciproquement, les EMD sont à utiliser de préférence lorsque la perte d'attache clinique est inférieure à 9 mm [81].

Dans une autre étude de Silvestri [82] en 2003, qui compare les effets d'une membrane non résorbable (e-PTFE) à ceux des EMD, on s'aperçoit, grâce à une analyse de régression (explication page 84), que pour des pertes d'attache supérieures à 8 mm, le gain obtenu est meilleur avec la RTG (+ 0.3 mm).

Il semblerait donc que pour des poches très profondes la RTG soit plus efficace que les EMD.

2.2.3.2.3.3 Résultats histologiques

Un avantage au niveau histologique est attribué à la RTG par rapport aux EMD.

En effet, presque tous les défauts traités par une RTG sont caractérisés par une vraie régénération parodontale avec une néo formation osseuse mais dans des quantités variables [75, 99].

A contrario, les défauts ayant reçu des EMD cicatrisent en établissant un nouvel attachement (= ciment avec insertion de fibres de collagène) qui n'est pas toujours suivi d'une néoformation osseuse.

2.2.3.2.3.4 Résultats sur le long terme

D'après Sculean et coll. , les gains cliniques obtenus ne semblent pas être temporaires car les résultats sur 4 ans sont maintenus en ce qui concerne les traitements par Emdogain® et RTG [74].

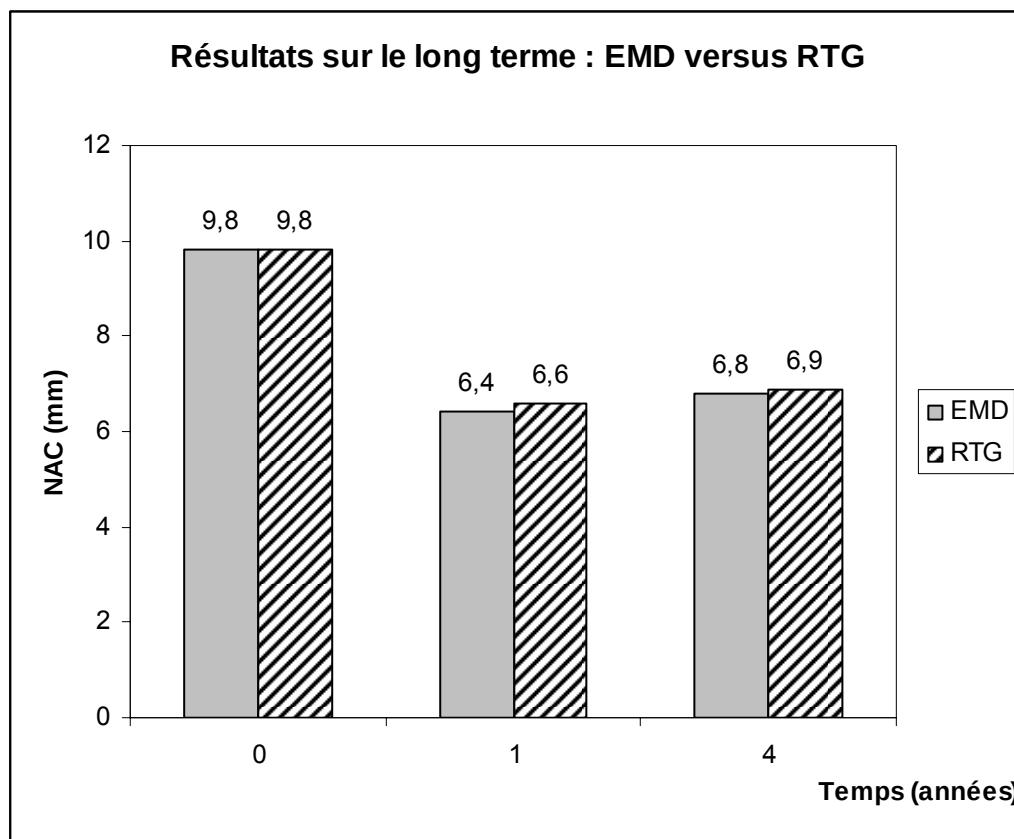


Tableau représentant les résultats du NAC à J zéro, J + 1 an et J + 4 ans suite à un traitement par EMD et RTG.

Il n'a pas été trouvé de différences statistiques, entre les résultats de tous les paramètres étudiés à 1 an et à 4 ans.

Une seule étude, dans cette méta analyse, a été menée sur une période aussi longue c'est pourquoi davantage d'essais devraient être réalisés sur du long terme afin d'émettre des conclusions statistiquement significatives.

2.2.3.2.3.5 Résultats des études antérieures à la méta analyse

Concernant la RTG, les résultats de cette méta analyse sont similaires à ceux donnés dans celle de Cortellini et Tonetti en 2000.

Le gain d'attache y était de 3.86 mm pour 3.64 mm dans la méta analyse que nous étudions.

Une autre méta-analyse, réalisée par Laurell et coll. en 1998, trouve un gain supérieur de niveau d'attache : 4.2 ± 1.3 mm mais les défauts traités étaient plus profonds (8.6 ± 0.9 vs 7.79 ± 0.13) ce qui peut expliquer la différence observée [38].

2.2.3.2.4 Conclusions

[97]

A la lumière de ces études, nous pouvons constater qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre un traitement par RTG et un traitement par EMD en ce qui concerne les **résultats cliniques**.

Une analyse de régression montre toutefois une meilleure efficacité de la RTG dans les pertes d'attaches supérieures à 8 mm.

Au **niveau histologique**, ces deux techniques parviennent à la formation d'un système d'attache (cément et fibres de collagène) mais la RTG donne des résultats plus prévisibles en ce qui concerne la régénération osseuse.

Les EMD permettent d'avoir des **résultats esthétiques** plus prévisibles et plus reproductibles que la RTG. Cette technique présentant l'inconvénient majeur du risque d'exposition de la membrane et donc d'une altération des tissus mous environnant.

Au **niveau pratique** le protocole de mise en œuvre de l' Emdogain® est plus simple que celui de la RTG.

Les complications sont plus fréquentes et ont un plus grand impact sur les résultats cliniques lors de la technique de RTG.

2.2.4 EMDOGAIN® versus EMDOGAIN® + RTG

2.2.4.1 Tableau 8

Ce tableau nous permet de comparer les résultats cliniques obtenus avec un traitement combiné Emdogain® + RTG à ceux obtenus avec de l'Emdogain® seul.

	Enamel Matrix Derivative			Regeneration Tissulaire Guidée + EMD			
	mm	Nb de défauts	Nb d'études	mm	Nb de défauts	Nb d'études	Valeur de P t Test
PP initiale	7.94 +/- 0.05	883	27	7.81 +/- 0.29	38	2	0.512
Réduction	4.82 +/- 0.02*	808	22	4.3 +/- 0.25	38	2	0.000
NAC initial	9.4 +/- 0.06	708	23	9 +/- 0.3	38	2	0.079
Gain	4.07 +/- 0.03*	872	22	3.18 +/- 0.2	38	2	0.000
REC initiale	1.31 +/- 0.05	483	18	1.14 +/- 0.12	38	2	0.292
Augmentation	0.77 +/- 0.02*	577	14	1.1 +/- 0.24	14	1	ND

Tableau 8. Résultats d'un traitement par EMDOGAIN® versus RTG + EMDOGAIN®

D'après Vénézia, 2003 [97]

* : $P < 0.05$ différence significative entre les mesures relevées après traitement par Emdogain® seul et celles relevées après traitement par Emdogain® + RTG.

ND : non disponible

2.2.4.2 Discussion

2.2.4.2.1 Caractéristiques particulières des études

Seules 2 études sur le traitement Emdogain® + RTG ont été sectionnées et peu de défauts ont été traités (seulement 38).

Les résultats ont donc une faible puissance statistique.

Les mesures initiales dans les deux groupes sont assez homogènes ($p = 0.512$ pour la PP initiale, $p = 0.079$ pour le NAC initial et $p = 0.292$ pour la REC initiale).

Ce sont des études cliniques randomisées, celle de Minabe [46] est multicentrique.

Elles ont toutes deux duré 12 mois.

Un suivi post-opératoire a été mis en place dans les deux cas.

Membranes utilisées :

- Membrane de collagène : Tissu Guide, Koken Bioscience [46]
- Membrane bio-résorbable : Resolut®, Gore-Tex, Flagstaff AZ, USA [79]

Exposition de membranes :

- 5 sur 24 [46]
- 5 sur 14 [79]

Profondeur de poche initiale :

- > 5 mm [46]
- > 6 mm [79]

Les profondeurs de poches et pertes d'attaches cliniques sont plus importantes dans l'étude de Sculean [79] ce qui peut entraîner de meilleurs résultats.

Antibiotiques :

- Amoxicilline 3 x 500 mg par jour pendant 10 jours [79]
- 750 mg de Cefaclor pendant 4 jours [46]

Fumeurs :

- 6 fumeurs (> 10 cig. / Jours) sur 38 patients [46]
- ND [79]

Pas de maladie systémique [46, 79]

Hygiène :

- Bonne hygiène [46]
- IP < 1 [79]

2.2.4.2.2 Commentaires des résultats du tableau 8

Les résultats semblent meilleurs pour les défauts traités avec Emdogain® seul :

Réduction de 4.82 ± 0.02 mm contre seulement 4.3 ± 0.25 mm pour ceux traités avec Emdogain® et RTG, en ce qui concerne les **profondeurs de poche**.

Il en est de même pour le **gain d'attache clinique** : 4.07 ± 0.03 mm contre 3.18 ± 0.2 mm.

Les récessions sont plus importantes dans le groupe EMD + RTG (une seule étude prise en compte).

Ces résultats sont à prendre avec une extrême précaution car ils s'appuient sur seulement 2 études.

Une analyse au cas par cas est alors nécessaire.

2.2.4.2.3 Analyse au cas par cas

2.2.4.2.3.1 Résultats cliniques

Lorsque l'on se penche plus précisément sur ces deux études on s'aperçoit que dans l'étude de Minabe [46], les défauts sont au départ moins profonds que ceux pris en compte dans le groupe EMD de la méta analyse : 8.2 ± 2.0 mm vs 9.4 ± 0.06 mm. Ces chiffres concernent le niveau d'attache clinique.

Cette différence de paramètres initiaux peut expliquer les moins bons résultats du groupe EMD + RTG.

Dans cette même étude, c'est le groupe EMD + RTG qui a les meilleurs résultats mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Dans l'étude de Sculean [79], les défauts sont au départ aussi profonds voire plus profonds que ceux de la méta analyse et pourtant les résultats ne sont pas meilleurs.

Le groupe EMD + RTG a les meilleurs résultats concernant la réduction de profondeur de poche mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Et concernant le gain d'attache clinique les deux groupes sont équivalents.

On constate donc que les résultats de la méta analyse sont en contradiction avec les deux études prises en compte : il ne semble pas y avoir d'amélioration lorsque des EMD sont rajoutées à une RTG.

Cependant d'autres études seraient nécessaires afin d'avoir des résultats avec une puissance statistique accrue.

2.2.4.2.3.2 Résultats histologiques

Aucune analyse histologique n'a été pratiquée dans ces deux études.

2.2.4.2.3.3 Résultats d'études comparant RTG *versus* EMD + RTG

Dans ces deux études, un autre groupe test a été introduit, il s'agit du groupe RTG. La comparaison des résultats de ce groupe avec les groupes RTG + EMD ne montre aucune différence significative.

Cependant, dans l'étude de Minabe (27), il a été observé un petit avantage dans la réduction de profondeur de poche lorsque l'on utilise EMD + RTG par rapport à RTG seule. Notons que les défauts y étaient peu profonds, or on sait que la RTG donne de meilleurs résultats dans les défauts très profonds.

2.2.4.2.4 Conclusions

Il ne semble pas intéressant d'un point de vue clinique d'associer de l' Emdogain® à une RTG par rapport à un traitement par Emdogain® seul ou RTG seule mais le nombre d'études utilisées pour arriver à cette conclusion est trop faible.

D'autres études avec plus de défauts sont nécessaires afin de pouvoir espérer des résultats statistiquement significatifs.

2.2.5 EMDOGAIN® versus EMDOGAIN® + Xénogreffe d'os Bovin (BDX)

2.2.5.1 Tableau 9

Ce tableau oppose les résultats d'un traitement par EMDOGAIN® à ceux d'un traitement combiné Emdogain® + BDX.

EMD				EMD + BDX			
	mm	Nb de défauts	Nb d'études	mm	Nb de défauts	Nb d'études	Valeur de P t Test
PP initiale	7.94 +/- 0.05	883	27	7.32 +/- 0.12	113	6	0.000
Réduction	4.82 +/- 0.02	808	22	3.94 +/- 0.11	113	6	0.000
NAC initial	9.4 +/- 0.06	708	23	ND	ND	ND	ND
Gain	4.07 +/- 0.03	872	22	3.48 +/- 0.12	113	6	0.000
REC initiale	1.31 +/- 0.05	483	18	ND	ND	ND	ND
Augmentation	0.77 +/- 0.02	577	14	0.58 +/- 0.06	113	6	0.001

Tableau 9. Résultats d'un traitement par EMDOGAIN® versus EMDOGAIN® + BDX

D'après Vénézia, 2003 [97]

2.2.5.2 Discussion

[97]

D'après Garrett et Bogle en 1993 et Wikesjø et Selvig en 1999, le résultat de tout type de technique régénérative est fortement dépendant de l'espace disponible sous le lambeau muco-périosté et la stabilité du défaut sous le lambeau, pendant la cicatrisation, est un facteur crucial pour une régénération parodontale.

La combinaison de greffes osseuses ou de substituts osseux et d'une RTG permet de contribuer à la protection du défaut en maintenant l'espace nécessaire (Guillemin et al., 1993 ; McClain et Schallhorn, 1993).

Or la texture des EMD commercialisées est semi-fluide et ne permet pas le maintien d'un espace sous le lambeau alors que les matériaux de greffes le peuvent.

Ceci constitue une de leurs limites d'utilisation (Mellonig, 1999).

Cet espace étant nécessaire surtout lorsque l'on souhaite obtenir une régénération osseuse, il a donc été suggéré d'ajouter des matériaux de remplacement osseux aux EMD afin de compenser leur fluidité (Mellonig, 1999).

Nous allons analyser les résultats des études faites à ce sujet et peut-être pourrions-nous savoir si les résultats d'une combinaison EMD + BDX sont meilleurs que ceux concernant des EMD seules.

2.2.5.2.1 Caractéristiques particulières des études

Les études sélectionnées sont au nombre de 6, on remarque que de nombreuses données sont non disponibles (NAC initiale et REC initiale).

Les défauts traités au départ par Emdogain® + BDX ont une profondeur de poche initiale de 7.32 +/- 0.12 mm en moyenne alors que les défauts traités par Emdogain® ont une profondeur de poche supérieure : 7.94 +/- 0.05 mm.

Les résultats seront donc à prendre avec précaution.

Toutes les études sont randomisées.

Un suivi post-opératoire a été mis en place dans tous les essais.

Durée :

- 6 mois [11, 39, 41, 63]
- 6 à 8 mois [96]
- 12 mois [70]

On remarque que la majorité des études n'a duré que 6 mois, or nous avons vu précédemment qu'il faut un peu plus de temps (au moins un an) pour que le potentiel régénérateur des EMD s'exprime pleinement.

Etat Général :

Tous les patients sont indemnes de maladie systémique.

Fumeurs :

- 2 fumeurs (> 10 cig. par jours) sur 12 patients [70]
- non disponible [11, 39, 41, 63, 96]

Hygiène :

- IP < 1 [70]
- Indice de Plaque O'Leary : < 20 % [63, 96]
< 25 % [11, 39, 41]

BDX utilisée :

- Bio-oss, Osteohealth [63, 70, 96]
- BPBM granules (Bovine Porous Bone Mineral), Bio-Oss, Geistlich, Wolhusen, Suisse [11, 39, 41]

Antibiotiques :

- Amoxicilline : 500 mg x 3 par jour pendant 7 jours [70] ; pendant 14 jours [11]
- Doxycycline 100 mg : 200 mg le jour de l'intervention et 100 mg par jour pendant 10 jours [63] ; 100 mg toutes les 12 heures et pendant 10 jours [96]
- Pénicilline VK, 500 mg toutes les 6 h pendant 10 jours [41] ; pendant 14 jours [39]

Suites post-opératoires :

- Tous les patients ont achevé l'étude et n'ont eu aucune réaction secondaire au traitement, la cicatrisation s'est déroulée normalement.

2.2.5.2.2 Commentaires des résultats du tableau 9

On remarque que les résultats du groupe EMD concernant la réduction de profondeur de poche sont meilleurs que ceux du groupe EMD + BDX : 4.82 +/- 0.02 mm vs 3.94 +/- 0.11 mm.

Il en est de même en ce qui concerne le gain d'attache clinique : 4.07 +/- 0.03 mm vs 3.48 +/- 0.12 mm

Cependant, il faut noter que les profondeurs de poches initiales entre les 2 groupes sont significativement différentes ($p = 0.000$), elles sont davantage profondes dans le groupe EMD.

Les résultats cliniques des EMD sont sensibles à la profondeur initiale des poches, il est donc difficile de comparer les résultats.

Nous pouvons alors parler de biais de sélection : les deux groupes comparés n'ont pas été sélectionnés sur les mêmes critères initiaux.

De plus, les mesures du niveau clinique initial n'ayant pas été publiées, les résultats sont à prendre avec précaution.

Il nous faut aussi remarquer que la durée des essais concernant BDX + EMD est de seulement 6 mois alors qu'elle est plus importante dans les essais qui ont été réalisés avec des EMD seules.

On peut donc supposer que les EMD qui ont été ajoutées à la BDX n'ont pas achevé leur action.

On remarque que les récessions sont moins importantes lorsque l'on ajoute une BDX : 0.58 ± 0.06 mm vs 0.77 ± 0.02 mm.

Une BDX permettrait donc un meilleur soutien du lambeau.

2.2.5.2.3 Analyse au cas par cas

[97]

2.2.5.2.3.1 Résultats cliniques

Les études de Lekovic et de Camargo [11, 39] montrent qu'une xénogreffe d'os bovin a la capacité d'améliorer l'effet des EMD en augmentant la réduction de la profondeur de poche et le niveau d'attache clinique et de manière plus importante que les EMD seules.

Elles montrent aussi que le traitement combiné EMD/ BPBM (Partie Minérale Poreuse d'Os Bovin) donne des résultats plus favorables cliniquement et statistiquement que le LD.

La nature de l'attache entre le tissu nouvellement régénéré et les surfaces radiculaires doit encore être évalué histologiquement [11].

Mais ces études sont limitées à 6 mois ce qui peut expliquer que les résultats cliniques concernant l'utilisation des EMD seules, comme site « contrôle », paraissent faibles en terme

de gain de niveau d'attache clinique et de réduction de profondeur de poche en comparaison avec les autres données contenues dans le tableau 5.

D'autres études ont trouvé des résultats complémentaires, il s'agit des études de Scheyer et Velasquez-Plata en 2002 [63] et de Sculean en 2002 [70].

Elles ont comparé BDX seul à EMD + BDX et elles n'ont pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les deux groupes dans aucun des paramètres étudiés.

Un autre essai clinique randomisé de Velasquez-Plata [96] montre qu'il n'y a pas de différence, au niveau clinique, lorsque l'on ajoute une BDX à des EMD par rapport à des EMD seules mais les récessions sont moins importantes dans le groupe EMD + BDX et le remplissage osseux meilleur : 4.0 +/- 0.8 mm vs 3.1 +/- 1.0 mm.

2.2.5.2.3.2 Autres études associant EMD et des matériaux de comblement

[40, 41, 66]

EMD, BDX et AFFS :

Les résultats cliniques de l'étude de Lekovic et Camargo [41] nous indiquent qu'un traitement par EMD utilisé en combinaison avec une BDX et qu'un traitement par BDX + AFFS (Fibrinogène autologue/ Système de Fibronectine) ont les mêmes effets.

L'AFFS est un dérivé plasmatique humain qui mime le dernier stade de la cascade de la coagulation grâce à l'activation du fibrinogène par la thrombine, menant ainsi à la formation du caillot de fibrine (Radosevich, 1997 cité par Lekovic et Camargo).

Ce caillot joue un rôle important dans l'adhésion des fibroblastes (Grinnell, 1979), il peut aussi jouer un rôle dans la migration cellulaire (Matras, 1985) et ces deux phénomènes sont favorables à la régénération parodontale (Cortellini, 1995). [41]

EMD, BDX et RTG :

Les résultats d'un traitement par EMD + BDX sont améliorés par l'adjonction d'une membrane [40].

Il faut là aussi rappeler que ces études n'ont été menées que sur 6 mois ce qui peut expliquer les moins bons résultats des EMD par rapport au tableau 5.

EMD et bioverres :

Lorsque des EMD ont été adjoints à des bioverres (PerioGlas, US Biomaterials), les résultats n'ont pas été améliorés par rapport à des bioverres seuls [66].

Mais cette étude n'a pas la puissance statistique suffisante pour éliminer la possibilité d'une différence entre ces deux groupes : des essais réalisés avec des défauts plus nombreux seraient nécessaires pour compléter ces résultats.

EMD et allogreffes :

[56]

Une combinaison de DFBA ou de DFDBA avec des EMD + RTG a montré des résultats statistiquement similaires avec DFBA et DFDBA.

Cette étude étant une rétrospective de cas cliniques, il serait intéressant de faire des essais contrôlés pour déterminer s'il existe des différences d'efficacité entre DFDBA + EMD et FDBA + EMD.

L'efficacité des allogreffes associées à des EMD n'a pas été testée directement contre les EMD + BDX.

Cependant l'inclusion d'une allogreffe semble donner de meilleurs résultats cliniques si on compare les résultats des études faites avec EMD + BDX avec ceux de Rosen et Reynolds qui utilisent EMD + allogreffe [56].

2.2.5.2.3.3 Résultats des ré-entrées

Les ré-entrées sont effectuées à 6 mois après la chirurgie.

Concernant le **remplissage du défaut** :

- **EMD + BPMB > LD**: 3.93 +/- 1.52 mm vs 1.08 +/- 0.98 mm avec $p < 0.001$ [11]
- **EMD + BPMB > EMD** : 3.82 +/- 1.43 mm vs 1.33 +/- 1.17 mm avec $p < 0.001$ [39]

Le défaut est rempli à environ 80 % avec le traitement EMD + BPMB.

- **BDX = EMD + BDX** car les différences sont non significatives [63] :

Pourcentage de remplissage des défauts : 67.0 +/- 19.0 (BDX) vs 63.3 +/- 16.3 ($p = 0.4$)

- **EMD + BDX > EMD** : 4.0 +/- 0.8 mm vs 3.1 +/- 1.0 mm avec $p = 0.02$ [96]

D'après l'auteur, ces résultats sont à prendre avec précaution car la sonde a pu être arrêtée par des particules solides de la greffe encore présentes entre le 6^{ième} et 8^{ième} mois.

- **EMD + BPMB = ADFS + BPMB** car les différences sont non significatives [41] :
2.88 +/- 0.77 mm vs 2.84 +/- 0.67 (BPMB + ADFS)

Une revue de la littérature indique qu'on peut espérer un remplissage de 60 à 65 % du défaut osseux avec des techniques de greffes (Garret et coll. en 1994 cités par Scheyer et Velasquez-Plata) [63].

On remarque donc que les EMD n'améliorent pas les résultats des greffes en revanche les greffes permettent aux EMD d'augmenter le taux de remplissage du défaut.

2.2.5.2.3.4 Résultats histologiques

Aucune analyse histologique n'a été mentionnée dans cette méta analyse, il aurait été pourtant intéressant de connaître la nature exacte des régénérations obtenues avec ces différentes combinaisons et de les comparer.

2.2.5.2.4 Conclusions

On peut donc dire d'après le tableau 9, que sur le **plan clinique**, les EMD semblent avoir de meilleurs résultats lorsqu'elles sont utilisées seules : l'association avec une BDX ne semble pas donner de bénéfices supplémentaires.

Sur le **plan du remplissage des défauts**, les greffes améliorent les résultats des EMD, la réciproque n'est pas vraie.

Cependant :

- au départ les défauts ne sont pas homogènes au niveau des paramètres cliniques (les défauts sont en moyenne, plus profonds dans le groupe EMD)
- il manque des données sur les paramètres cliniques initiaux
- les études ont été réalisées sur 6 mois en ce qui concerne le groupe EMD + BDX
- il n'y a qu'un petit nombre d'études prises en compte

D'autres essais cliniques contrôlés, randomisés, et sur une durée supérieure à 6 mois seront donc nécessaires afin de compléter ces données relatives à l'utilisation des EMD avec des greffes.

2.2.6 EMD versus BDX

2.2.6.1 Tableau 10

Ce tableau nous donne les résultats d'un traitement par EMD vs un traitement par BDX.

	EMD			BDX			Valeur de P t Test
	mm	Nb de défauts	Nb d'études	mm	Nb de défauts	Nb d'études	
PP initiale	7.94 +/- 0.05*	883	27	7.38 +/- 0.23	29	2	0.007
Réduction	4.82 +/- 0.02*	808	22	4.5 +/- 0.28	29	2	0.002
NAC initial	9.4 +/- 0.06	708	23	10.1 +/- 0.66	12	1	ND
Gain	4.07 +/- 0.03	872	22	4.02 +/- 0.31	29	2	0.688
REC initiale	1.31 +/- 0.05	483	18	0.5 +/- 0.14	12	1	ND
Augmentation	0.77 +/- 0.02*	577	14	0.5 +/- 0.13	29	2	0.001

Tableau 10. Résultats d'un traitement par EMDOGAIN® versus BDX

D'après Vénézia, 2003 [97]

* : P < 0.05 différence significative entre les mesures relevées après traitement par EMD seul et celles relevées après traitement par BDX.

2.2.6.2 Discussion

2.2.6.2.1 Caractéristiques particulières des études

Seules 2 études ont comparé la BDX seule à d'autres techniques régénératives.

Il s'agit des études de Scheyer et Sculean en 2002 [63, 70].

Au niveau des PP initiales, les différences entre les deux groupes sont significatives ($p = 0.007$) donc les résultats seront difficilement comparables.

17 défauts n'ont pas bénéficié de mesures initiales de NAC, il est donc impossible de savoir si au départ, les deux groupes étudiés sont homogènes.

Il en est de même en ce qui concerne les récessions.

D'ores et déjà nous pouvons dire que les résultats ne seront pas assez significatifs car trop peu de défauts ont été traités et il manque des données.

Les deux études sont des essais cliniques randomisés et les patients, indemnes de toute pathologie générale, ont bénéficié d'un suivi thérapeutique régulier.

Il n'y a eu aucune complication post-opératoire.

Durée :

- 6 mois [63]
- 12 mois [70]

Fumeurs :

- 2 fumeurs (> 10 cig. / jour) [70]
- Non disponible [63]

Hygiène :

- IP < 1 [70]
- IP de O'Leary : environ 20 % [63]

BDX : Bio-Oss, Osteohealth

Antibiotiques :

- Amoxicilline 500 mg x 3 par jour pendant 7 jours [70]

- Doxycycline 100mg : 200 mg le jour de l'intervention puis 100 mg par jour pendant 10 jours [63]

Chlorhexidine :

- prescription pour 10 à 14 jours [63] et pour 6 semaines [70].

2.2.6.2.2 Commentaires des résultats du tableau 10

La réduction de la profondeur de poche et l'augmentation des récessions sont plus importantes lorsque le défaut est traité par des EMD.

Les gains d'attache clinique entre les deux groupes étudiés ne sont pas significativement différents ($p = 0.688$).

Cependant les défauts traités ne sont pas assez nombreux, les mesures initiales dans les deux groupes ne sont pas assez homogènes et les durées d'étude sont très courtes.

Ce qui nous oblige à prendre du recul par rapport à ces résultats.

D'autres études traitant un plus grand nombre de défauts seront nécessaire afin de recueillir des données ayant une plus grande puissance statistique.

2.2.6.2.3 Analyse au cas par cas : résultats cliniques et des ré-entrées

Les études de Scheyer et Velasquez-Plata en 2002 [63] et de Sculean en 2002 [70] ont donc comparé BDX seul à EMD + BDX et elles n'ont pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les deux groupes dans aucun des paramètres étudiés.

En ce qui concerne la ré-entrée [63], il n'a été trouvé aucune différence significative entre BDX seul et EMD + BDX, les défauts ont bénéficié d'un remplissage quasiment identique.

2.2.6.2.4 Conclusions

Comme nous l'avons déjà suggéré, les résultats semblent nous indiquer que les EMD n'apportent pas de bénéfice supérieur par rapport à une xénogreffe.

Mais les données que nous avons dans cette méta analyse ne sont pas suffisantes en terme de puissance statistique.

Nous essaierons de compléter ces données dans notre dernière partie consacrée aux derniers articles publiés sur ce sujet.

2.2.7 Autres études comparant des greffes à l'Emdogain®

[54, 56]

Ces études n'ont pas été prises en compte dans les tableaux ci-dessus.

L'étude de Pietruska en 2001 [54] a mis en place deux groupes de patients : l'un a bénéficié d'un traitement parodontal combiné : une membrane résorbable (Bio-Gide®) et une xéno greffe d'os bovin (Bio-Oss®) tandis que l'autre groupe a vu ses défauts traités par de l'Emdogain®.

Tous les paramètres cliniques ont été améliorés dans les deux groupes mais aucune différence significative n'a été relevée entre les deux types de traitement.

Le nombre de patients étant faible (12 dans chaque groupe) nous ne pouvons pas donner de conclusions définitives, d'autres études avec un plus grand nombre de défauts traités seraient nécessaires.

Une série rétrospective de cas de Rosen et Reynolds [56] a cherché à savoir si une DFDBA (allogreffe d'os frais lyophilisé et déminéralisé) combinée à de l'Emdogain® donnait des résultats similaires à une FDBA (allogreffe d'os frais lyophilisé) + Emdogain®.

Les résultats ont été relevés à 6 mois post-opératoires.

Les traitements combinés ont montré des bénéfices cliniques manifestes avec un léger avantage pour la technique FDBA + Emdogain®.

Mais ces résultats seront-ils stables sur le long terme, si tel est le cas, seront-ils meilleurs que ceux obtenus avec d'autres thérapeutiques ? Cette technique combinée a un coût plus élevé qu'une thérapeutique traditionnelle (type débridement chirurgical), les résultats cliniques sont-ils à la hauteur ?

Il nous faudra attendre la publication d'autres études sur ce sujet afin d'avoir plus de certitudes.

2.2.8 Facteurs influençant les résultats des EMD

Certaines des études, mentionnées ci-dessus, ont poussé leurs investigations un peu plus loin en cherchant à évaluer l'influence de facteurs indépendants de l'Emdogain® sur les résultats cliniques.

[97]

2.2.8.1 Temps

D'après l'étude de Heijl et al. de 1997 [34] faite sur 36 mois, il y a un gain radiographique continu sur toute la durée de l'essai : 0.9 mm à 8 mois, 2.2 mm à 16 mois et 2.6 mm à 3 ans.

Alors que les sites contrôles (PGA) ont subi une perte osseuse radiographique régulière.

Les résultats cliniques ont été sujets à des variations jusqu'au 8ième mois puis ont été maintenus pendant toute la durée de l'observation.

L'étude de Sculean [74] montre une stabilité des résultats sur 4 ans : le gain de NAC à 1 an est maintenu à 4 ans mais pas amélioré.

2.2.8.2 Profondeur de poche initiale et perte d'attache clinique

La plupart des études qui ont cherché à savoir s'il y avait un lien entre la profondeur de poche initiale ou le niveau d'attache clinique et les résultats du traitement à l'Emdogain® ont trouvé une corrélation positive [10, 32, 52, 55, 82, 88, 90, 102, 104].

Plus les paramètres cliniques initiaux sont défavorables plus les gains en terme de réduction de la profondeur de poche, de niveau d'attache clinique et de volume osseux sont importants.

Dans l'étude de Heden en 1999 [32] on remarque que, lors d'un traitement par Emdogain®, le gain d'attache clinique s'accroît avec l'augmentation de la profondeur de poche, de la perte d'attache initiales.

Pour des PDP de 9.4 mm, des NAC de 11.2 mm et des pertes osseuses de 12.1 mm on peut s'attendre à un gain d'attache supérieur à 6 mm.

En revanche le gain est inférieur ou égal à 2 mm lorsque l'on a des PPS de 6.7 mm, des NAC de 8.8 mm et des pertes osseuses de 9.7 mm.

Seule une étude, celle de Silvestri et al. en 2000 [81] n'a pas démontré de lien de cause à effet.

Concernant les **résultats histologiques** :

Yukna et coll. [101] observent que sur 10 défauts traités par Emdogain®, seuls 3 défauts ont été régénérés, leur NAC initial variait entre 8 et 9 mm.

Un long épithélium de jonction a été obtenu dans 4 défauts, les NAC initiaux allaient de 8 à 14 mm (8, 11, 12, 14 mm).

Malgré le faible nombre de défauts observés, on remarque que lorsque le défaut initial est très profond (NAC > 9mm) il a moins de chance de subir une régénération

2.2.8.3 Type de défaut

Des résultats contradictoires ont été trouvés à ce sujet.

Certaines études montrent une corrélation entre le nombre de parois (2 à 3 parois) et le succès d'un traitement par Emdogain® [34, 82, 88] pendant que d'autres n'en montrent pas [10, 30, 46].

Silvestri [82] suggère que plus le défaut a de parois meilleurs sont les résultats car elles permettent aux EMD de rester en place et donc de mieux agir mais elles permettent aussi au caillot sanguin d'être mieux protégé.

Cependant pour les poches très profondes (> 8 mm) et lorsqu'il y a peu de parois, une thérapie par RTG est plus efficace (0.3 mm en plus de gain de NAC) qu'un traitement par Emdogain® car la membrane protège davantage le caillot [12, 82, 97].

2.2.8.4 Situation de la dent traitée

L'étude de Silvestri en 2003 nous indique que lorsque la dent traitée a une importance esthétique, il est tout à fait indiqué de choisir les EMD.

En effet l'application des EMD combinée à une technique de préservation papillaire évite des pertes de tissus mous qui surviennent fréquemment après des RTG à cause de l'exposition des membranes [82].

2.2.8.5 Corticalisation du défaut

L'analyse multicentrique de Tonetti et al. en 2002 [88] a indiqué que la corticalisation de la lésion influençait significativement ($p = 0.0132$) les gains de NAC.

En effet les défauts très corticalisés et peu vascularisés ne bénéficient pas d'un gain aussi important que les défauts dont la corticale est irrégulière et percée de petits pertuis laissant le sang irriguer la plaie.

2.2.8.6 Situation anatomique

Deux études ont cherché à définir s'il y avait un lien entre la situation anatomique (maxillaire ou mandibule) du défaut et le résultat du traitement par Emdogain®.

Aucun accord n'a été établi à la suite de ces deux essais [10, 34].

Pourtant la vascularisation est plus importante au maxillaire : on aurait pu supposer que les résultats y seraient meilleurs.

D'autres études, avec un plus grand nombre de patients étudiés et de défauts traités, seraient nécessaire afin d'avoir des conclusions significatives à ce sujet.

2.2.8.7 Saignement au sondage

[32, 82, 97, 104]

Une analyse de régression a montré qu'un score de saignement au sondage élevé durant tout le suivi du traitement influence de manière significative et négative les résultats.

2.2.8.8 Quantité et gestion des tissus mous

[82, 88, 90, 97]

Le gain d'attache clinique est amélioré significativement lorsque la quantité initiale de tissus mous supracrestaux et inter-dentaires est importante et préservée [90].

Il est donc présumé que la présence de tissus inter-dentaires épais faciliterait l'étape du lambeau et des sutures.

Il est aussi suggéré de faire les sutures dans la zone inter-proximale.

De plus, la préservation de ces tissus mous grâce à un lambeau de préservation papillaire empêcherait l'effondrement de celui-ci à l'intérieur du défaut.

Grâce à cette technique on a un gain significatif en terme d'esthétique [82].

Les incisions du périoste ne semblent pas influencer les résultats du traitement [88].

2.2.8.9 Contrôle de plaque

La formation de plaque dans les 4 mois suivant la thérapeutique est néfaste au gain osseux radiographique [10].

L'accumulation de plaque ne semble pas déterminante pour le gain d'attache clinique dans l'étude de Tonetti [88]. Mais il faut remarquer que, dans cette étude, les indices de plaques étaient globalement bas et les différences entre les deux groupes (indice de plaque le plus élevé et le moins élevé) étaient peu significatives.

Alors que dans une autre étude de Tonetti en 1993 un FMBS < à 25 % semble être le seuil minimal afin d'obtenir les meilleures conditions pour une régénération parodontale avec une technique de RTG.

En fait il est difficile de savoir si réellement le contrôle de plaque a une influence car la plupart des études prises en compte ont un critère de sélection qui inclut un niveau d'hygiène élevé (IP < 1). Peu d'études réussissent à former des groupes avec des niveaux d'hygiène très différents, certainement pour des raisons éthiques.

2.2.8.10 Tabagisme

De meilleurs résultats ont été trouvés chez les non-fumeurs [10, 30, 32, 34, 88, 104].

Par exemple, Tonetti et ses collaborateurs, en 2002, ont conclu qu'un **patient non fumeur** pouvait espérer gagner **0.4 +/- 0.2 mm de NAC de plus** qu'un **patient fumeur** (consommant moins de 20 cigarettes par jour) [88].

Ces mesures ont été relevées à un an et on peut se demander si, sur le long terme, ces différences seraient toujours visibles.

Les études de Parodi en 2000, Sculean en 2002 et de Trombelli n'ont pas noté de différences significatives entre les fumeurs et non fumeurs [52, 70, 90].

Le nombre de fumeurs étaient de :

- 11 (conso > 10 cig. /Jour) sur 35 patients [90]
- 7 fumeurs (conso > 10 cig. /Jour) sur 21 patients [52]
- 2 fumeurs (conso > 10 cig. /Jour) ayant reçu un traitement EMD + BDX sur 24 patients. Le nombre de fumeur étant insuffisant, aucune analyse n'a pu être réalisée pour évaluer l'effet possible du tabagisme [70].

2.2.8.11 Sexe

L'étude de Parodi qui a cherché à savoir s'il y avait une influence du sexe sur le succès d'une thérapeutique aux EMD n'a pas déterminé de gain d'attache clinique supérieur dans l'un des deux groupes [52].

2.2.8.12 Age

L'âge ne semble pas avoir d'influence sur le gain d'attache clinique ni sur le gain osseux radiographique [10].

2.2.8.13 Prescriptions post-opératoires

L'administration systématique d'antimicrobiens (Amoxicilline et Métronidazole) à la suite d'un traitement par Emdogain® n'améliore pas significativement la réduction des profondeurs de poche ni le gain d'attache clinique en comparaison avec une thérapeutique régénérative à base d'Emdogain® sans antibiotiques [69].

De même, l'adjonction d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (inhibiteurs des COX-2) n'améliore pas les paramètres cliniques [67].

Ils sont cependant recommandés dans les thérapeutiques de régénération tissulaire guidée.

2.3 Conclusion

Aidés de cette méta analyse nous avons pu mieux appréhender l'ampleur de l'action clinique et histologique des EMD.

Nous avons aussi voulu en savoir plus sur ses indications en fonction des patients, des caractéristiques du défaut à traiter mais aussi sur l'utilité de lui associer une autre thérapeutique régénérative comme une membrane ou une greffe.

En effet, les membranes que l'on utilise dans le traitement parodontal servent de barrière mécanique aux cellules épithéliales et permettent ainsi aux tissus lésés de se régénérer mais il existe de nombreuses complications post-opératoires et sa mise en œuvre est difficile.

Or les EMD ont un pouvoir cytotatique sur les cellules épithéliales, il a donc été supposé qu'elles pouvaient jouer le rôle d'une barrière chimique.

De plus il y a peu de suites post-opératoires, son protocole est simple et elles ont la capacité d'induire une régénération parodontale [70].

Alors nous nous sommes demandé pourquoi ne pas utiliser des EMD à la place des techniques de membranes, pourquoi ne pas associer des EMD à une greffe plutôt qu'une RTG ?

A travers toutes ces études, nous pouvons suggérer que, par rapport au LD, **l'emploi des EMD augmente la prévision des résultats cliniques** (gain de niveau d'attache clinique supérieur ou égal à 4 mm) **et diminue la probabilité de n'obtenir aucun gain ou un gain d'attache clinique inférieur à 2 mm** [88].

Ses **résultats cliniques sont supérieurs** à ceux obtenus lors d'une thérapeutique classique de **débridement chirurgical**.

On peut s'attendre à obtenir environ **1.5 mm de plus de NAC**.

Son utilisation semble recommandée dans des défauts intraosseux, avec des **profondeurs de poche inférieures ou égales à 8 mm et peu larges**.

D'autre part, plus le défaut aura une profondeur de poche initiale importante et une perte d'attache clinique conséquente plus les gains seront importants.

Les résultats seront meilleurs lorsque le défaut aura un **3 parois**.

Au-delà de 8 mm il est préférable d'avoir recours à une RTG car la texture de l'Emdogain® fait qu'il ne peut pas soutenir convenablement le lambeau entraînant ainsi un risque de collapsus [70].

Si la dent concernée a un rôle **esthétique prépondérant**, si les papilles sont peu épaisses et que l'embrasure entre les dents est petite alors les EMD sont indiquées.

En revanche la RTG ne l'est pas car s'il y a exposition de la membrane, les papilles risquent de se rétracter [82].

De plus l'augmentation des récessions est plus importante avec les RTG.

Lorsqu'une **régénération osseuse** est souhaitée, la **RTG** aura des résultats plus prévisibles.

Il est possible de combiner des **EMD à une greffe** (BDX, DFDBA, FDBA...), le taux de **remplissage du défaut sera plus important**.

Cependant les EMD ne semblent pas améliorer les résultats cliniques d'une greffe ou d'une RTG.

Concernant les greffes, il serait intéressant de sélectionner d'autres essais afin de pouvoir établir des conclusions plus significatives que celles données dans la méta analyse.

Le **temps** est un facteur à prendre en compte, en effet les progrès ne seront visibles et stables qu'à partir du 8^{ième} mois post-opératoire.

Aucun essai n'a étudié deux groupes ayant des consommations de tabac significativement différentes afin de pouvoir déterminer le tabac avait une influence sur les résultats des EMD. Il en est de même en ce qui concerne la quantité de plaque.

Mais il semble qu'un patient qui ne consomme **pas de tabac** augmente ses chances de succès thérapeutique.

D'autres études seront donc nécessaires afin d'évaluer de manière significative si le tabac, la plaque dentaire, le sexe, l'âge, la situation anatomique de la dent à traiter sont des facteurs pouvant influencer les résultats des EMD.

Les résultats peuvent varier en fonction de l'opérateur.

Nous avons vu au cours de cette analyse que bien souvent, les auteurs des essais concluent en insistant sur le fait que des études supplémentaires utilisant un nombre de défaut bien plus important seraient nécessaires afin de pouvoir donner des résultats statistiquement plus significatifs.

Le dernier volet de ce manuscrit va être consacré à l'actualisation des dernières données cliniques concernant l'Emdogain®, nous allons donc savoir si d'autres études avec un fort pouvoir statistique ont été publiées depuis 2004 jusqu'à nos jours.

Avons-nous, aujourd'hui plus de certitudes qu'il y a 4 ans ?

3 Les dernières données cliniques disponibles sur les EMD (de 2003 à 2007)

3.1 Les effets cliniques et histologiques de l'Emdogain®

Depuis 2003, une revue de la littérature (Pubmed) nous a permis de mettre en évidence que des effets secondaires tels qu'une résorption ou une ankylose pouvaient survenir à la suite d'un traitement par Emdogain®.

D'autre part, deux études ont été publiées nous donnant des résultats histologiques suite à un traitement par Emdogain®.

Nous allons les détailler.

3.1.1 Résorption et ankylose

[43, 86]

De nombreuses études ont fait état d'améliorations cliniques suite à un traitement par Emdogain® voire d'une amélioration du type de cicatrisation mais aucun effet néfaste n'a été mentionné [97].

Les seules manifestations secondaires mentionnées sont dues aux antibiotiques que les investigateurs ont prescrits après l'application de l'Emdogain®.

Comparativement, les complications qui surviennent après une régénération tissulaire guidée sont relativement fréquentes et ont été maintes fois relatées [46, 79].

Manifestement, il semble qu'il y ait un « vide » dans la littérature concernant les possibles effets indésirables de l'Emdogain® sur les surfaces radiculaires exposées.

Seuls deux articles font état d'effets secondaires entraînant l'échec de la thérapeutique régénérative.

Sont relatées des résorptions et des ankyloses.

3.1.1.1 Résorption

[86]

Deux cas ont été rapportés dans le département de Parodontologie de l'hôpital Dentaire d'Eastman à Londres.

Les deux patients :

- présentaient une parodontite chronique sans facteurs de risques.
- étaient non fumeurs.
- avaient des poches parodontales allant de 5 à 10 mm.
- ont bénéficié d'une phase de contrôle de l'infection consistant en l'instruction des méthodes d'hygiène orale suivie d'un débridement sous anesthésie.
- furent convoqués 6 semaines après pour une réévaluation.

3.1.1.1.1 Cas n°1

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une patiente de 41 ans.

Elle a bien répondu à la phase de contrôle de l'infection et à la réévaluation, la poche parodontale de la dent traitée (47) persiste à 10 mm.

La dent présente un défaut intraosseux en distal.

La patiente a une bonne hygiène orale et il est décidé, d'un commun accord, d'entreprendre la thérapeutique régénérative avec l' Emdogain®.

Un lambeau de pleine épaisseur et préservant la papille est levé, mettant à jour un défaut à 2 parois coronairement (il manque la paroi linguale) et à 3 parois apicalement.

Le protocole de mise en place de l'Emdogain® est exécuté normalement.

Une prescription post-opératoire est faite à la patiente composée d'un bain de bouche de Corsodyl® à 0.2% à faire deux fois par jours pendant 6 semaines.

Résultats :

Une semaine après, la cicatrisation est bonne et les fils sont retirés.

Un suivi est effectué toutes les 6 semaines : le contrôle de plaque est optimal.

Mais à 6 mois, la patiente se plaint de douleurs au niveau de la 47.

L'examen clinique met en évidence un saignement important au sondage et une poche parodontale de 10 mm en distal.

Le cliché radiographique montre une image radio-claire, sub-gingivale, permettant de poser un premier diagnostic de résorption radiculaire inflammatoire externe.

Le pronostic est considéré comme mauvais et après un entretien avec la patiente, il est finalement décidé d'extraire la dent.

La cicatrisation est normale.

L'analyse histologique confirme le diagnostic initial. La cavité de résorption est remplie d'un mélange de débris et de plaque.

La pulpe est vitale.

3.1.1.1.2 Cas n°2

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une patiente de 42 ans qui a bien répondu au traitement initial.

Au cours de la réévaluation, il est noté une poche persistante de 8 mm en distal de la 33 avec une mobilité 2.

La radio confirme la présence d'un défaut intra osseux.

Une contention a été réalisée et un protocole identique au précédent a permis la mise en place de l'Emdogain®.

Le défaut a 2 parois, aucune anormalité n'a été repérée.

La patiente a reçu une prescription de Corsodyl à 0.2%.

Résultats :

A une semaine la cicatrisation est normale, la contention est retirée à 4 semaines afin de permettre un bon contrôle de plaque.

La patiente étant malade, elle a été revue seulement 4 mois après.

La réévaluation n'a révélé aucune poche parodontale supérieure à 5 mm. Cependant, un son correspondant à une ankylose a été perçu au niveau de la 33.

Le cliché radiographique montre un remplissage du défaut et une surface radiculaire externe irrégulière.

La dent est vitale.

La patiente a été informée de ces résultats et un suivi a été mis en place.

Deux ans après, la patiente est venue consulter pour une gêne en rapport avec la 33.

La radio montre alors une image radio-claire en distal, semblant envahir le canal pulpaire et située en regard de l'os alvéolaire régénéré.

La racine semble être plus étroite à ce niveau.

Un premier diagnostic de résorption radiculaire externe inflammatoire est posé.

Le pronostic étant mauvais, il a été décidé d'extraire la dent.

L'analyse histologique a confirmé le diagnostic initial.

3.1.1.1.3 Discussion

[86]

D'après Tronstad, cité par St George, un certain nombre de facteurs déclenchants peuvent être impliqués dans le mécanisme de résorption externe dont :

- une lésion de la surface radiculaire
- un mouvement orthodontique
- une chirurgie dento-alvéolaire
- une maladie parodontale et son traitement [86]

Dragoo et Sullivan en 1973 (cités par St George) pensent que la présence de bactéries sulculaires ou intra-canales au moment du dommage, peut soutenir le processus de résorption [86].

Dans les deux cas mentionnés ci-dessus, St George et coll. suggèrent que le déclenchement de la résorption est susceptible d'être produit par la maladie parodontale et par le débridement réalisé lors de la phase de contrôle de l'infection [86].

Cependant, il serait intéressant de définir l'éventuel rôle que pourrait avoir l'Emdogain® dans ce processus.

D'après l'auteur, pour que la résorption se produise, la surface endommagée doit être recolonisée, durant la cicatrisation, par un tissu conjonctif, par des fibroblastes.

Dans des circonstances normales, la cicatrisation qui suit une chirurgie parodontale est caractérisée par un long épithélium de jonction.

Or les nouvelles thérapeutiques régénératives ont pour objectif de faire recoloniser la surface radiculaire de manière sélective.

Nyman en 1980 a montré que lorsque seules les cellules du tissu conjonctif colonisaient les sites parodontaux, le phénomène de résorption était visible [86].

Dans les deux cas qui nous préoccupent, la cicatrisation est manifeste au niveau du tiers apical du défaut ce qui vient confirmer les observations de Karring et coll., 1980.

En effet, ils rapportent qu'en présence de cellules ligamentaires viables au niveau apical du défaut, le ligament pouvait être rétabli.

La cicatrisation coronaire était quant à elle, caractérisée par des phénomènes de réparation dont l'ankylose et la résorption.

Brosjö et coll., en 1990 observaient que les surfaces radiculaires non protégées par un long épithélium de jonction étaient recolonisées par un tissu conjonctif.

On sait que l'Emdogain® permet l'augmentation de la migration des fibroblastes gingivaux et des cellules ligamentaires (Hoang et coll., 2000), or si cette augmentation s'est produite dans les deux cas étudiés elle pourrait bien avoir contribué à la résorption [86].

Il se pourrait aussi que l'utilisation du PrefGel® ait contribué à la résorption en augmentant l'exposition des tubulis dentinaires aux ostéoclastes.

Des résidus de PrefGel® pourraient aussi avoir causé des dommages au niveau du ligament qui contient les cellules permettant la régénération du ciment et du ligament.

Dans ces deux études, si le conditionnement radiculaire et l'Emdogain® ont un rôle dans l'initiation de la résorption, la contamination bactérienne par le sulcus doit participer à l'entretien du phénomène.

Rappelons que le saignement sulculaire était toujours existant, certainement entretenu par les bactéries non éradiquées [86].

On remarque que dans les deux cas, les tissus parodontaux ont été peu sensibles à la thérapeutique initiale (les poches parodontales n'ont pas été réduites de manière significative).

Le rôle de l'Emdogain® comme facteur déclenchant au cours des processus de résorption n'est pas clairement établi, la nature exacte de ses effets cellulaires n'étant pas elle-même définie.

Les résultats sur les tissus parodontaux sont bien plus explorés que les résultats au long cours sur la dent elle-même [86].

3.1.1.2 Ankylose

[43]

Matériel et méthode :

Une femme de 46 ans a donné son accord pour que soit extraite sa dent numéro 46.

Cette dent a été traitée par Emdogain® et extraite 9 mois après

L'extraction a été envisagée en raison d'une perte osseuse avancée, d'une lésion interradiculaire de part en part et de nombreux abcès parodontaux, le pronostic était très mauvais.

La patiente est en bonne santé et a un bon contrôle de plaque excepté au niveau interradiculaire.

Ce dernier était partiellement rempli de tissus mous qui ne permettaient qu'un accès limité aux instruments d'hygiène.

Des mesures cliniques et radiographiques sont relevées avant l'intervention et à 9 mois post opératoires.

Le protocole opératoire est celui recommandé par le fabricant.

La patiente reçoit une prescription post-opératoire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant 3 jours et d'antibiotique (100mg de Doxycycline deux fois par jour pendant 10 jours) et elle doit faire des bains de bouche à la chlorhexidine 0.2% 3 fois par jour pendant 6 semaines.

Elle est convoquée régulièrement pour des contrôles.

Résultats :

A 9 mois, la racine distale est extraite ainsi que les tissus parodontaux environnants et une analyse histologique est effectuée.

Une nette amélioration des paramètres cliniques est observée ainsi qu'une régénération complète sur la face distale de la racine et une ankylose sur la face inter radiculaire.

Une activité de résorption semble avoir précédé la formation de tissu minéralisé sur la surface de la racine.

Discussion :

[43]

Les auteurs de l'étude considèrent que les caractéristiques variées inhérentes à l'Emdogain® ne justifient pas son comportement sélectif sur un seul site avec une cicatrisation combinée régénération-ankylose.

L'analyse des facteurs extrinsèques et/ou intrinsèques, ayant généré ces différents types de cicatrisation sur deux faces adjacentes d'une même racine, suggère que l'ankylose du côté interradiculaire peut être en rapport avec les considérations suivantes :

- **L'effet potentiel des résidus d'acide au fond du défaut interradiculaire** : ces résidus peuvent avoir lésé la partie coronaire du ligament et de la crête radiculaire qui fournit les éléments cellulaires pour la régénération du ciment et du ligament.
Cela peut avoir été provoqué par la difficulté d'accès au fond du défaut en rapport avec l'espace interradiculaire, conduisant à un rinçage incomplet de l'acide utilisé pour conditionner la surface radiculaire.
L'effet nécrosant de l'acide phosphorique à faible pH peut avoir diminué la vitalité et donc le potentiel cicatriciel des cellules précurseurs impliquées dans la formation du ciment et du tissu conjonctif.
- **L'inflammation marginale dans l'espace interradiculaire** peut modifier l'expression phénotypique des cellules mésenchymateuses ou altérer les effets variés de l'Emdogain® sur ces cellules.
Alors que les indices de plaque et de saignement étaient optimaux dans les zones inter-proximales, il n'en était pas de même au niveau interradiculaire où des signes persistants d'inflammation étaient visibles.
- **la surface radiculaire dans l'espace interradiculaire** peut, en raison des différentes natures de ciments et la présence de concavités, s'être comportée comme un substrat différent pour la réparation des tissus.

Il semble difficile d'établir un lien de cause à effet entre l'Emdogain® et les résorptions ou ankyloses radiculaires.

Les caractéristiques du défaut traité et son environnement semblent influencer largement la cicatrisation qui fait suite au traitement par Emdogain®.

D'autres recherches, portant sur les facteurs extrinsèques et/ou intrinsèques de l'hôte (menant à cette variabilité de cicatrisation), devraient être conduites.

3.1.2 Etudes histologiques

[7, 8]

Deux études intéressantes tentent de caractériser la nature des tissus formés sur la surface radiculaire à la suite d'une application d'Emdogain®.

Elles ont été menées sur une courte période, 2 à 6 semaines en 2005 [8] et en 2006 [7] par Dieter Bosshardt qui avait remarqué que de nombreuses analyses histologiques étaient réalisées sur des périodes supérieures à 4 mois et peu sur de courtes périodes.

10 patients se sont portés volontaires (5 femmes et 5 hommes) âgés de 50 ans en moyenne.

On a sélectionné 12 dents qui étaient destinées à l'extraction car elles souffraient d'une parodontite terminale.

Les défauts ont été traités par de l'Emdogain® selon le protocole classique puis les dents ont été extraites.

Aucune résorption ni ankylose n'ont été observées.

La première étude s'est penchée sur la nature des tissus néoformés au moyen d'analyses au microscope photonique et à balayage tandis que la deuxième a utilisé l'immunocytochimie avec des anticorps anti BSP (Bone Sialoprotéine) et anti OPN (Osteopontine) afin de déterminer le modèle de minéralisation.

3.1.2.1 Résultats des études au microscope

[8]

Les analyses au microscope photonique ont révélé que les mêmes observations au sein de chaque bloc de tissu néoformé pouvaient être faites.

Le tissu est épais et il présente une surface aux contours irréguliers.

Il est dépourvu de fibres extrinsèques et contient des cellules incluses et en surface de la matrice, des cellules larges.

La jonction tissus néoformés et surface radiculaire semble présenter un hiatus ou bien être remplie de bactéries ou de matériel organique.

Les analyses au microscope à balayage montrent que la matrice de ce nouveau tissu est collagénique, les fibres sont orientées de manière aléatoire et aucun front de minéralisation n'est discernable.

Les cellules en surface sont larges et ont un abondant réticulum endoplasmique granuleux et un appareil de golgi proéminent.

Les cellules incluses sont dans une lacune et un système de canalicules les relie les unes aux autres.

L'espace entre les tissus néoformés et initiaux est bien souvent rempli de bactéries.

Dans cette étude, tous les tissus formés sur la racine ont les mêmes caractéristiques morphologiques : la présence de cellules incluses suggère que nous sommes en présence soit d'un ciment cellulaire à fibres intrinsèques soit d'un tissu osseux.

Les tissus sont caractérisés par une matrice collagénique minéralisée avec des lacunes remplies de cellules. Or l'ultra structure des cémentocytes et des ostéocytes est très similaire.

La nature non organisée des fibres de collagène du tissu néoformé laisse penser que ce tissu ressemblerait plus à du ciment qu'à de l'os.

Parallèlement, la surface irrégulière et les amas matriciels ressemblant à des spicules osseuses suggèrent la présence d'un tissu osseux.

En raison d'un manque de marqueurs permettant de différencier l'os du ciment, il est difficile d'identifier précisément le tissu néoformé.

3.1.2.2 Résultats des études immunocytochimiques

[7]

Deux types d'anticorps ont été utilisés : anticorps contre BSP et OPN.

Ces deux protéines de la matrice extra-cellulaire sont impliquées dans la régulation des processus de minéralisation et sont co-distribuées d'une manière tissu-spécifique dans les portions minéralisées de l'os, du ciment cellulaire à fibres intrinsèques (CCFI) et dans le ciment acellulaire à fibres extrinsèques (CAFE).

Les résultats de cette deuxième partie d'étude suggèrent que le modèle de minéralisation ressemblerait davantage à celui retrouvé dans le tissu osseux, à l'exception de quelques aires qui présentent un modèle jusqu'ici non décrit.

Il n'a pas été détecté de front de minéralisation distinct.

Etant donné que cette étude porte sur la cicatrisation précoce, il est possible que le processus de minéralisation se normalise avec le temps formant un front de minéralisation distinguable séparant la matrice non minéralisée.

Cependant d'autres analyses histologiques [75, 99, 101] à des stades plus avancés, ont été réalisées et n'ont pas montré l'existence d'un seul type de cicatrisation.

3.1.2.3 Conclusions

Cette étude n'aura pas permis de mettre en évidence la formation de ciment acellulaire à fibres extrinsèques à la suite d'un traitement par Emdogain® sur des dents atteintes de parodontites.

Les résultats microscopiques nous indiquent que le tissu néoformé possède les caractéristiques du CCFI et de l'os tandis que l'immunocytochimie suggère que le modèle de minéralisation ressemble plus à celui de l'os.

Durant les premières phases de la cicatrisation (2 à 6 semaines post-opératoires) le modèle de cicatrisation est irrégulier mais il se peut qu'il varie au cours du temps.

De plus, les dents retenues pour ces études sont à un stade avancé de la maladie parodontale (c'est pourquoi elles sont promises à l'extraction), on peut donc supposer qu'elles ont un potentiel régénérateur amoindri expliquant la variabilité des résultats.

3.2 Facteurs influençant les résultats de l'Emdogain®

3.2.1 Nombre de parois

[23]

Les 46 patients inclus dans cette étude présentaient une parodontite chronique ou agressive. Trois mois après la thérapeutique initiale, qui a consisté en des instructions d'hygiène bucco-dentaire et des détartrages/surfaçages, 56 défauts ont été traités par de l'Emdogain® selon le protocole du fabricant.

Matériel et méthode :

Préalablement les PDP, NAC et REC ont été mesurés. Les profondeurs et les largeurs des défauts osseux ont été mesurées sur le cliché radiographique (méthode du long cône parallèle) à J zéro et à J + 3 ans.

Les sites sélectionnés présentaient une profondeur de poche supérieure ou égale à 5 mm.

Les patients avec des lésions dont la profondeur intra-osseuse était inférieure à 2 mm étaient exclus.

Les autres ont été classées en 2 groupes en fonction du nombre de parois osseuses résiduelles :

- groupe A : 30 lésions à 1 et 2 parois
- groupe B : 26 lésions à 3 parois

Antibiotiques (Doxycycline®), anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ibuprofène®) et bains de bouche ont été prescrits.

Les patients ont été revus ensuite lors de séances de maintenance tous les 3 à 4 mois pendant la première année puis tous les 6 mois les années suivantes.

Les moyennes et les écarts types (ET) ont été calculés pour chaque paramètre à l'examen initial et à trois ans postopératoires de façon globale et pour chaque groupe de lésions.

La signification des résultats entre les valeurs moyennes préopératoires et postopératoires pour chaque paramètre a été mesurée par un test *t* de Student pour séries appariées.

Résultats et discussion :

[23]

Les résultats sont stables à 3 ans.

Tous groupes confondus, la moyenne de **gain d'attache clinique** obtenu est de **3.23 mm** (ET : 2.82) et **la réduction de la profondeur de poche**, de **3.7 mm** (ET : 2.12).

Ces résultats sont comparables à la moyenne des résultats obtenus, suite à un traitement par Emdogain®, dans d'autres études (3.2 mm de NAC gagné pour Kalpidis et Ruben, 2002).

D'autre part, il semblerait qu'il n'y ait pas ou peu de différence à long terme entre les deux groupes : gain de NAC de 3.28 mm (ET : 2.3) pour le groupe A vs 3.17 mm (ET : 1.63) pour le groupe B à 3 ans.

Le gain d'attache, supérieur mais non statistiquement significatif, est de 38 % dans le groupe B (3 parois) contre 35 % dans le groupe A (1 à 2 parois).

Cette différence est faible et non significative.

D'autres études utilisant un plus grand nombre de défauts seraient utiles afin de donner des résultats significatifs.

3.2.2 Angulation du défaut, tabac et centre investigateur

[91]

Les mesures initiales de l'angle du défaut ont été corrélées avec les résultats des défauts intraosseux traités avec un lambeau d'assainissement ou par une RTG.

Cette étude a cherché à savoir s'il en était de même avec un traitement par Emdogain®.

Les facteurs qui peuvent affecter, de manière significative, la probabilité d'obtenir un gain de NAC > à 3 mm lors de l'utilisation d'Emdogain® ont été analysés avec un modèle de régression (explication page 84).

Les variables utilisées dans ce modèle étaient :

- l'effet du centre réalisant l'étude (étude multicentrique)
- la consommation de tabac
- l'angle radiographique du défaut.

Les défauts étroits sont ceux qui ont un angle inférieur ou égal à 22°, les défauts larges sont supérieurs à 36°.

L'angle est formé par deux lignes :

- la première est tendue entre le point représentant la jonction émail/cément et le point représentant le fond du défaut osseux
- la deuxième est tendue entre le point représentant le fond du défaut et celui représentant le sommet de la crête alvéolaire

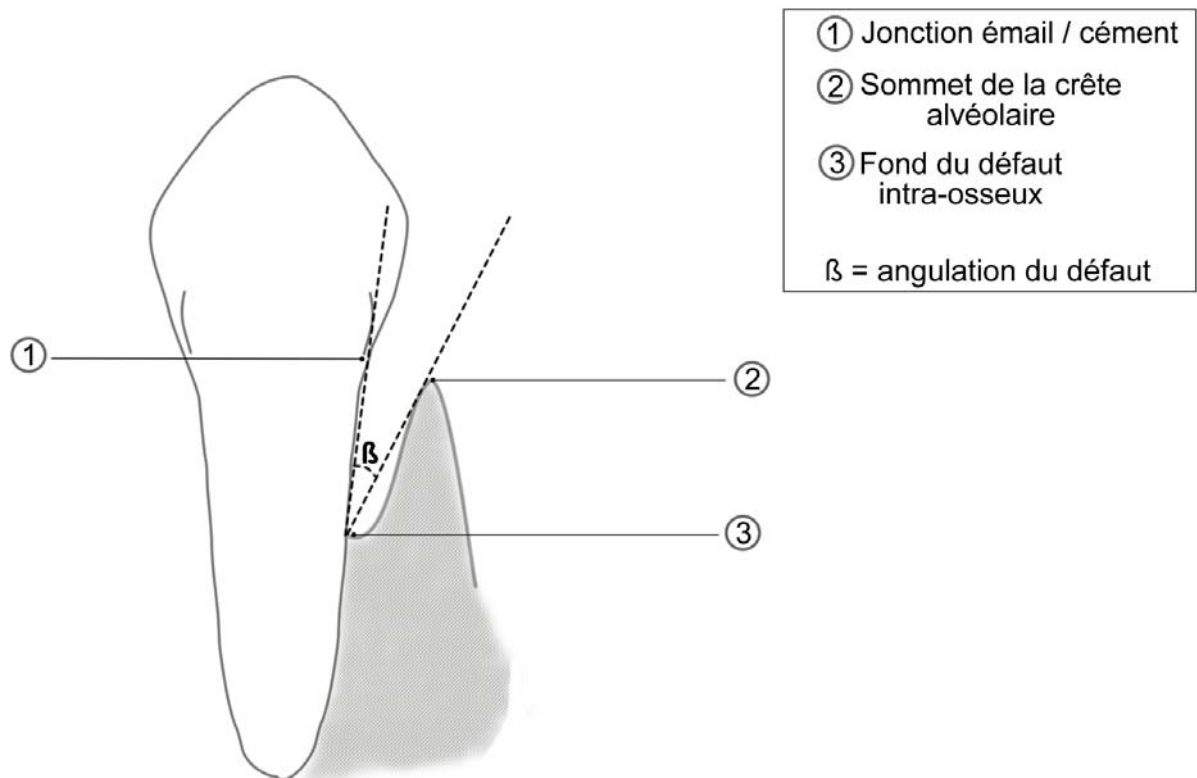


Schéma représentant l'angle d'un défaut intra-osseux

La probabilité d'obtenir un gain d'attache clinique supérieur à 3 mm est 2.464 fois plus importante quand le défaut a un angle inférieur ou égal à 22°.

Donc un défaut étroit a significativement plus de chance de gagner plus de 3 mm d'attache clinique qu'un défaut avec un angle plus large.

Ces résultats peuvent vouloir signifier que les défauts étroits et larges ont des potentiels de cicatrisation intrinsèquement différents.

Ceci peut s'expliquer en partie car la partie supérieure du défaut est plus exposée aux effets néfastes de l'environnement buccal (Tonetti et al., 1993b).

L'angulation du défaut est donc un paramètre à prendre en compte dans le pronostic du traitement par Emdogain®.

Par ailleurs, il n'a pas été démontré d'effet significatif du tabac sur le gain d'attache clinique ($p = 0.8417$).

Par contre, des résultats significativement différents ont été trouvés d'un centre à l'autre. C'est intéressant car cela peut expliquer des différences inhabituelles observées entre deux études réalisées dans des centres différents.

3.2.3 Antibiotiques et Emdogain®

[22, 47]

La majorité des études publiées utilise l'Emdogain® au cours de procédures chirurgicales avec levée de lambeau permettant un débridement et un conditionnement corrects de la racine.

On sait que les thérapeutiques non chirurgicales sont par définition plus simples à mettre en œuvre mais on sait aussi que dans les défauts profonds elles ont leurs limites, le tartre et les microorganismes étant plus difficiles à atteindre.

Il a été suggéré qu'en supprimant les bactéries sous-gingivales responsables de la maladie parodontale au moyen d'antibiotiques, la réparation et la régénération seraient améliorées.

Ainsi, ces antibiotiques pourraient augmenter l'effet de l'Emdogain®, particulièrement lorsqu'il est appliqué dans des poches profondes sans élévation de lambeau.

Matériel et méthode :

Cette étude, réalisée sur 12 mois, propose alors d'évaluer l'effet de l'Emdogain®, durant une thérapeutique non chirurgicale, dans des poches parodontales profondes avec ou sans antibiotiques.

Elle est randomisée, contrôlée.

16 patients ont deux défauts traités, un dans chaque héli-arcade. De manière randomisée, un défaut est traité par surfaçage + Emdogain® et l'autre par surfaçage + un placebo.

La moitié de ces patients reçoit soit un traitement systémique antibiotique (ATB) soit un placebo.

Le traitement antibiotique est constitué de 250 mg de Métronidazole et de 375 mg d'Amoxicilline à prendre 3 fois par jour pendant 7 jours..

Nous sommes donc en présence de 4 types de traitement pour chaque défaut :

- Emdogain® + surfaçage
- Placebo + surfaçage
- Emdogain® + surfaçage + ATB
- Placebo + surfaçage + ATB

A J zéro, J + 6 mois, J + 12 mois les paramètres cliniques, radiographiques et microbiologiques ont été relevés.

A J zéro, il n'a pas été trouvé de différences significatives entre les groupes pour les paramètres initiaux.

Résultats cliniques :

[47]

D'une manière générale, les sujets qui ont reçu les antibiotiques ont de meilleurs résultats cliniques que ceux qui ont reçu le placebo.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe : ATB + Emdogain® + surfaçage.

Il n'a pas été trouvé de différences significatives entre le groupe Surfaçage + Emdogain® et le groupe Surfaçage + Placebo.

La réparation semble donc optimale lorsque les bactéries responsables des maladies parodontales sont éliminées.

Cependant, l'Emdogain® n'a pas les mêmes effets qu'un traitement antibiotique mais il peut potentialiser son action.

Le traitement combiné ATB + Emdogain® peut être intéressant.

Résultats biologiques :

[22]

Ce deuxième volet de résultats analyse l'effet anti-inflammatoire de l'Emdogain®, utilisé comme « additif » à un traitement non chirurgical, grâce à la surveillance des marqueurs de l'inflammation présents dans le fluide gingival.

Dans un environnement inflammatoire, des leucocytes polynucléaires activés, des monocytes, des macrophages et certaines cellules épithéliales relarguent des **Calprotectin** (aussi appelées des Myeloid-Related Protein : MRP 8/14).

De hauts niveaux de MRP 8 sont détectés dans des sites atteints de parodontites contrairement aux sites sains.

L'Elastase est la sérine protéinase neutre principale du cytoplasme des granulocytes, elle est de loin la protéinase la plus élevée dans le fluide gingival lors de l'inflammation parodontale.

Et enfin, **l'Interleukine β -1** (IL- β 1) qui voit son taux gingival décroître nettement après le traitement parodontal.

La propriété anti-inflammatoire des EMD va donc être étudiée via l'expression de ces marqueurs.

Aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes traités par Emdogain® et les groupes non traités.

Deux mois après le traitement, les sujets traités avec les antibiotiques ont montré des signes cliniques d'inflammation plus modérés.

En outre, ce n'est qu'à partir de 10 jours que ces sujets ont commencé à avoir un taux de MRP 8/14 plus bas que ceux qui n'avaient reçu que le placebo.

L'Emdogain® ne semble donc pas modifier les marqueurs de l'inflammation lors d'un traitement parodontal non chirurgical, à la différence des ATB.

3.3 EMD versus autres traitements parodontaux : effets cliniques, radiographiques et osseux

3.3.1 Emdogain® et EDTA

[68]

Les fabricants de l'Emdogain® préconisent l'utilisation préalable d'EDTA sur la surface radiculaire à traiter afin d'éliminer la boue dentinaire produite par le surfaçage.

Ainsi toutes traces de sang, de ciment infecté, de tissu de granulation sont éliminées : l'Emdogain® repose sur une surface « propre ».

Sculean et ses collaborateurs se sont interrogés sur la part de ce conditionnement dans les résultats cliniques obtenus grâce à Emdogain®.

Matériel et méthode :

24 patients présentant au moins un défaut intra-osseux ont été traités de manière randomisée par LD (lambeau et débridement) + EDTA + EMDOGAIN® ou bien par LD + EMDOGAIN®.

Les PDP, NAC, Indice de plaque, Indice gingival et Saignement au sondage ont été enregistrés à JO et à J + 1an.

Aucune différence dans la répartition des défauts n'a été trouvée entre les deux groupes, les paramètres initiaux (PDP, NAC, Indice de plaque, composante intra-osseuse...) sont équivalents dans les deux groupes.

Résultats :

La cicatrisation s'est faite sans complications.

Aucune réaction allergique n'est survenue.

Groupe contrôle :

La **PDP** passe de **9.3** +/- 1.2 mm à **4.2** +/- 0.9 mm

Le **NAC** passe de **11.0** +/- 1.7 mm à **7.3** +/- 1.6 mm

Groupe test :

La **PDP** passe de **9.3** +/- 1.3 mm à **4.0** +/- 0.9 mm

Le **NAC** passe de **10.8** +/- 2.2 mm à **7.1** +/- 2.8 mm

Les paramètres cliniques ne sont donc pas significativement meilleurs lorsque l'EDTA est utilisé en complément de l'Emdogain®.

Mais il se peut que l'étude n'ait pas la puissance statistique d'éliminer la possibilité d'une différence entre les deux groupes.

D'autres études avec un nombre plus important de patients et donc de défauts seraient nécessaires pour détecter une différence entre les deux traitements.

3.3.2 Emdogain® versus lambeau + débridement

[18, 19, 31, 57, 87]

3.3.2.1 Caractéristiques des études

Afin de voir dans quelles limites les études peuvent être comparées les unes aux autres, nous allons regarder quelques paramètres les concernant.

Durée :

- 12 mois [57, 87]
- 24 mois [18, 19]
- 5 ans [31]

Type d'étude :

Contrôlée et randomisée [18, 57]

Multicentrique, contrôlée, randomisée [19, 87]

Série de cas [31]

Etat de santé :

Pas de maladie systémique, pas de médicaments au long cours [18, 19, 57, 87]

ND [31]

Hygiène :

- FMPS et FMBS < 20 % [18, 19]

- FMPS et FMBS < 25 % [87]
- Bonne hygiène [57]
- ND [31]

Profondeur de poche initiale :

- > Ou égale à 6 mm [18, 19, 57]
- > Ou égale à 5 [31]
- ND [87]

Profondeur initiale du défaut intra-osseux :

- > Ou égale à 4 mm [18, 19]
- > Ou égale à 3 mm [31, 57, 87]

Tabac :

Fumeurs et non fumeurs confondus [18, 87]

10 fumeurs et 6 non fumeurs [57]

ND [31]

Fumeurs et non fumeurs confondus [19]

Prescription post-opératoire :

- Anti-inflammatoire non-stéroïdien : Nimesulide® 100 mg 2 fois par jour pendant 2 jours [18, 19], Ibuprofène 600 mg à la demande [87]
- Analgésiques [57]
- Acide Clavulanique + Amoxicilline : 1g deux fois par jour pendant 5 jours [18], pendant 7 jours [19]
- Pénicilline : 3 x 500 mg par jour pendant 5 jours [57]
- Doxycycline, Amoxicilline ou métronidazole pendant 10 jours [31]
- Pas d'indication sur l'utilisation d'ATB [87]
- Bain de bouche : 0,12% chlorhexidine pendant 6 semaines [18, 19, 31, 57], pendant 4 semaines [87]

Suivi post-opératoire :

- Mensuel [18]
- Non disponible mais existant [19, 57]

- Toutes les semaines pendant 6 semaines puis tous les 3 mois [87]
- Tous les 2 à 4 mois durant la 1^{ère} année puis trimestriel ou semestriel [31]

3.3.2.2 Résultats et discussion

3.3.2.2.1 Concernant les suites post-opératoires

[87]

Deux groupes de patients (172 en tout) atteints de parodontite ont été constitués.

Les défauts du premier groupe ont été traités par surfaçage/ débridement avec un lambeau de préservation papillaire (LPP) et ceux du second (groupe test) ont bénéficié, en plus de ces mêmes soins, d'un traitement par EMDOGAIN®.

Il s'agit, dans cette étude de comparer la cicatrisation précoce, la morbidité post-opératoire et le ressenti du patient sur les résultats chirurgicaux, entre ces deux groupes.

Il est intéressant de se placer du point de vue du patient et non du clinicien ou bien du laboratoire.

Une analyse des résultats a permis d'établir les conclusions suivantes :

- une **légère douleur ou inconfort** per-opératoire et post-opératoire a été mentionnée par les **deux groupes**.
- 23 % des patients du groupe contrôle et 30 % du groupe test ont rapporté que leurs activités journalières ont été perturbées pendant 3 et 3.5 jours respectivement.
- un **œdème post-opératoire** est apparu dans **25 % des cas du groupe test et 28 % du groupe contrôle**.
- la déhiscence du lambeau dans la partie inter-dentaire du défaut est rare et de taille limitée : 14 % dans le groupe test et 12 % dans le groupe contrôle, à 1 semaine.
- l'évènement défavorable, post-opératoire, le plus fréquent est la **sensibilité radiculaire** : 45 % dans le groupe test et 35 % dans le groupe contrôle.
- jusqu'à la 6^{ième} semaine post-opératoire, la densité des tissus mous était significativement plus importante dans le groupe traité avec Emdoagin®.

- **1 an après**, les patients sont satisfaits des résultats et parmi les principaux avantages décrits par les patients, on trouve la **capacité à préserver leur denture** et par conséquent, leur mastication.

En revanche, le coût et les suivis fréquents sont les inconvénients les plus fréquemment cités.

L'auteur de cette investigation nous précise qu'en raison du manque d'objectivité et de précision dans la mesure de la sensibilité dentaire, d'avantage d'études devraient être faites afin de mieux explorer ce phénomène.

D'autre part, il est possible que le conditionnement à l'EDTA soit en partie responsable de ces résultats.

Les différences observées au niveau de la densité des tissus mous suggèrent que les sites traités par Emdogain® bénéficient d'une cicatrisation clinique plus rapide, avec peu de signes cliniques inflammatoires : les tissus étant plus denses, l'inflammation y est donc moindre.

Ceci vient confirmer ce qu'avait énoncé Brett et ses collaborateurs en 2002, Tonetti et Parkar en 2004 : ils nous indiquaient que les fibroblastes du ligament parodontal exposés à l'Emdogain® exprimaient moins de gènes associés à l'inflammation et plus de facteurs de croissance [87].

3.3.2.2 Concernant les résultats cliniques

[18, 19, 31, 57]

Seule l'étude de Rösing en 2005 [57] ne trouve aucune différence significative entre les groupes traités par Emdogain® et ceux qui n'ont bénéficié que du lambeau et du débridement.

Cette étude a la particularité d'avoir inclut, dans son placebo, le mordançage à l'EDTA et l'application du PGA (sans les dérivées de la matrice amélaire bien évidemment).

D'autres études seraient nécessaires afin de savoir si le PGA a une action bénéfique sur les résultats cliniques.

Quant aux deux études de Francetti [18, 19] (l'une publiée en 2004, 24 patients et l'autre multicentrique, publiée en 2005, 195 défauts traités), elles rapportent que des différences significatives ont été trouvées en faveur du groupe test (test : LPP + EMD et contrôle : LPP). Ces différences concernent tous les paramètres cliniques à un an.

A deux ans, les NAC et les profondeurs de défauts sont meilleurs dans le groupe test [18]. Dans le groupe EMD, les résultats obtenus à 1 an sont confirmés à deux ans : les NAC, les PDP et les composantes intra-osseuses ont statistiquement été améliorés depuis J zéro [19].

Gain de NAC est d'environ 1.45 mm de plus dans le groupe EMD à 1 an [19].

Cette différence entre les deux groupes est nettement réduite à deux ans [19].

De plus, les poches avec des défauts intraosseux > à 6 mm ont montré de meilleurs résultats cliniques lorsqu'elles étaient traitées par l'Emdogain® [19] ce qui vient confirmer les résultats de la méta-analyse de Vénézia [97].

L'étude de Heden publiée en 2006 [31] s'est attachée à analyser la stabilité du gain d'attache clinique à cinq ans.

Visiblement les résultats obtenus à un an sont maintenus à 5 ans ce qui confirme les résultats des études précédentes faites sur le long terme [34, 74].

De plus il a été calculé que 65 % des sites traités ont gagné 4 mm et plus d'attache clinique.

Il nous faut tout de même rappeler que cette étude est une série de cas, qu'aucun groupe contrôle n'a été mis en place et que 28 % des patients sont sortis de l'essai entre 1 an et 5 ans. Les résultats sont stables à 5 ans mais sans groupe contrôle on ne sait pas s'il y a encore une différence entre un traitement par Emdogain® et un simple débridement chirurgical après quelques années.

Ces résultats sont donc à prendre avec précaution.

3.3.3 Emdogain® et RTG

[35, 62, 78, 83]

3.3.3.1 Caractéristiques des études

Durée :

12 mois [62, 83]

14 mois [35]

8 ans [78]

Type d'étude :

Etude contrôlée randomisée multicentrique [35, 62]

Etude randomisée [78]

Etude contrôlée randomisée [83]

Etat de santé :

Bon état de santé, pas de maladie systémique [62, 78, 83]

Hypertension [35]

Hygiène :

FMPS < 20 % [83]

FMPS et FMBS < 25 % [62]

IP < 1 [78]

ND [35]

Profondeur de poches initiales :

> Ou égal à 6 mm [78, 83]

ND [35, 62]

Profondeur initiale du défaut intra-osseux :

> Ou égal à 4 mm [83]

> Ou égal à 3 mm [62]

ND : [35, 78]

Tabac :

Fumeurs et non fumeurs confondus [62, 83]

ND [78]

10 fumeurs (> 20 cig. par jour) sur 51 patients [35]

Type de membrane :

Membrane non résorbable, ePTFE, Gore-Tex® enduite de tétracycline [83]

Membrane biorésorbable Resolut® [78, 35]; Guidor AB [62]

Prescription post-opératoire :

Chlorhexidine pendant 8 semaines [83], pendant 6 semaines [78] ; pendant 4 semaines [62]

Paracétamol 500 mg à la demande [62, 83]

Antibiotique : ND [83], Amoxicilline pendant 7 jours (3 x 375 mg) et Métronidazole (3 x 275 mg) [78], 500 mg Amoxicilline par jour pendant 4 jours [62]

ND [35]

Complications :

10 exposition de membrane sur 12 posées [83]

Tous les cas traités par RTG ont présenté au moins une complication chirurgicale [62]

ND [78, 35]

Suivi post-opératoire :

Toutes les semaines les 6 premières semaines puis tous les 2 mois ou 3 mois [83, 62]

Tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois puis mensuel durant la 1^{ère} année et trimestriel ou semestriel jusqu'aux 8 années [78]

ND [35]

3.3.3.2 Résultats et discussion

3.3.3.2.1 EMD vs EMD + RTG

[83]

Le contrôle de la colonisation bactérienne dans la phase initiale de la cicatrisation augmentant la prévisibilité des résultats (Zucchelli et al. 2000) Sipos et ses collaborateurs ont eu l'idée d'étudier l'efficacité clinique d'une membrane non résorbable imprégnée de tétracyclines.

Un antibiotique appliqué localement permet-il d'améliorer les paramètres cliniques ?

Deux groupes de patients sont donc constitués : dans le premier les défauts sont traités par des EMD, dans le second par des EMD et une RTG-tétracycline.

Les résultats de cette étude ont montré qu'un traitement des défauts intraosseux, par des protéines de la matrice amélaire avec ou sans membrane non résorbable, permettait une réduction statistiquement significative de la profondeur des poches, un gain significatif de niveau d'attache et de niveau osseux ainsi qu'une augmentation des récessions gingivales.

Cependant aucune différence significative entre les résultats des traitements n'a été trouvée lorsque l'on compare les deux types de traitement, mis à part un inconfort plus important dans le groupe traité par une membrane.

Résultats :

	EMD	EMD + RTG-tétracycline
Réduction PDP	2,86 +/- 0,75 mm	3,02 +/- 1,55 mm
Gain de NAC	1,28 +/- 2,04 mm	1,65 +/- 1,29 mm
Gain intra-osseux	1,63 +/- 1,21 mm	1,58 +/- 1,92 mm
Récession	1,56 +/- 2,3 mm	1,38 +/- 1,63 mm

L'auteur nous fait remarquer que ces résultats sont moins bons que ceux d'études publiées précédemment : de meilleurs résultats en terme de gain d'attache clinique ont été obtenus par Cortellini en 1995 concernant la RTG ; par Heden et coll. en 1999, Sculean et coll. en 1999 concernant les EMD ; par Pontoriero et coll. en 1999 et par Sculean et coll. en 2001 concernant un traitement avec EMD + RTG.

Certains facteurs peuvent expliquer cela :

- un traitement comportant des antibiotiques en systémique (375 mg d'Amoxicilline et 250 mg de Métronidazole 3 fois par jour pendant 7 jours) et des surfaçages a été fait avant l'inclusion des patients dans l'essai : la marge de progression est donc faussée car les paramètres cliniques en début de traitement sont déjà améliorés.
- sur 12 membranes placées 10 ont été exposées limitant ainsi la régénération.
- les profondeurs de poches initiales sont faibles si l'on compare aux autres études.

L'ajout d'antibiotiques à une membrane en association à des EMD ne semble pas améliorer de manière significative les résultats par rapport à un traitement avec des EMD seules.

Il faut cependant prendre ces résultats avec précaution car seuls 11 patients ont été pris en compte.

On ne peut donc pas exclure qu'un traitement ATB n'améliore pas les résultats d'un traitement.

On peut supposer, grâce à cette étude, que pour qu'un traitement parodontal soit optimisé il est souhaitable de combiner des traitements non chirurgicaux (surfaçage, débridement), à des traitements chirurgicaux (RTG, greffes, surfaçages, EMD...) et peut-être à des traitements chimiques (antibiotiques).

Un « état des lieux » du patient comprenant son état de santé, sa motivation, son type maladie parodontale, son type de défaut à traiter est à faire avant de décider du plan de traitement.

3.3.3.2.2 EMD vs RTG

[35, 62, 78]

A un an [62]

Une analyse multivariable indique que les différences entre les traitements par Emdogain® et RTG ne sont pas significatives tandis que le centre où se fait l'étude et la profondeur de poche initiale influencent le gain d'attache clinique.

La différence entre le centre qui a obtenu le meilleur gain de NAC et celui qui a obtenu le plus petit gain est de 2.6 mm.

Résultats :

	EMD	RTG
<i>Réduction PDP</i>	3,8 +/- 1,5 mm	3,3 +/- 1,5 mm
<i>Gain de NAC</i>	3,1 +/- 1,8 mm	2,5 +/- 1,9 mm

Les résultats du groupe EMD sont comparables à ceux publiés précédemment

Par contre, ceux du groupe RTG sont moins bons : ceci peut s'expliquer par la survenue de nombreuses expositions de membranes.

Tous les patients traités par RTG présentent au moins une complication chirurgicale, le plus souvent une exposition de membrane, alors que seulement 6% des cas traités par Emdogain® manifestent une complication (suppuration, déhiscence du lambeau, fermeture retardée du lambeau).

La prescription post-opératoire d'antibiotiques n'est pas mentionnée dans l'article, mais Esposito et ses collaborateurs, lors de leur méta analyse [17], ont questionné les auteurs.

Et il se trouve que les patients ont reçu 500 mg d'Amoxicilline par jour pendant 4 jours.

Il se peut que cette **couverture antibiotique insuffisante** soit à l'origine des nombreuses complications infectieuses post-opératoires.

Il faut ajouter que les défauts traités par RTG n'ont pas bénéficié d'un conditionnement à l'EDTA, contrairement à ceux traités par Emdogain® : les auteurs ont appliqué, pour chaque type de traitement, le protocole préconisé par les fabricants.

Les autres sources de variabilité comme le tabac et l'hygiène orale n'ont pas eu d'impact significatif sur les résultats.

Mais il faut souligner que ces facteurs ont été hautement contrôlés dans les deux groupes (le niveau d'hygiène était élevé et la consommation de tabac limitée).

L'analyse des fréquences de distribution des résultats, faite dans cette étude, révèle que 6 % des sites traités par RTG ont eu une perte d'attache clinique entre J zéro et J + 12 mois.

Alors qu'aucun site n'a perdu d'attache dans le groupe EMD.

De plus 46 % des sites traités par Emdogain® ont bénéficié d'un gain d'attache de 4 mm contre 28 % dans le groupe RTG.

Ces différences ne sont, cependant, pas significatives ($p = 0.563$).

A 8 ans [78]

Les résultats des deux groupes sont stables sur le long terme car aucune différence significative n'a été trouvée entre les mesures relevées à 1 an et à 8 ans.

De plus les deux traitements sont équivalents en terme d'amélioration des paramètres cliniques.

On note une augmentation significative de la profondeur de poche entre la 1^{ère} année et la 8^{ème} dans les deux groupes.

Ceci peut être corrélé à l'augmentation de l'indice de plaque.

Etant basée sur seulement 10 patients, cette étude a un faible pouvoir statistique.

Dans les furcations [35]

Hoffmann et coll. ont cherché à déterminer les effets de facteurs liés aux patients sur les résultats de traitements régénératifs dans des lésions mandibulaires de classe II.

Les facteurs suivant ont été étudiés :

- tabac
- hygiène orale
- âge
- sexe

- hypertension

Le traitement par Emdogain® chez les non-fumeurs résulte en une réduction plus importante de la profondeur du défaut par rapport à une RTG (2.75 *versus* 1.75 avec $p = 0.043$).

Cette tendance n'est pas observée chez les fumeurs peut-être en raison de la petite dimension de l'échantillon (10 fumeurs sur 48 patients).

Les hommes traités par Emdogain® présentent une réduction plus importante de la distance séparant le fornix de la furcation à la crête alvéolaire du défaut par rapport aux hommes traités par une RTG.

Cette tendance n'est pas observée au niveau des femmes.

Dans le groupe de patients les plus âgés (> 54 ans), le traitement par Emdogain® s'est révélé être le meilleur.

Bien qu'il soit difficile de trouver une explication biologique à ces résultats, Hoffmann et coll. suggèrent que chez les non-fumeurs et les plus âgés, un traitement par Emdogain® (qui promeut la différenciation et la prolifération des cellules) apporterait davantage de bénéfices qu'une thérapie plus « mécanique » comme la RTG.

Il serait intéressant de faire d'autres études afin de venir confirmer ou infirmer ces suppositions.

Un aspect intéressant de cette étude réside dans le groupe dit à « hygiène médiocre ». Il se trouve que le traitement par Emdogain® a donné les meilleurs résultats dans tous les paramètres cliniques étudiés.

Bien qu'en général les patients inclus dans les études aient un bon contrôle de plaque, le traitement par Emdogain® semble être moins sensible à l'accumulation de plaque par rapport à un traitement par RTG.

Une des explications possible peut provenir du fait que l'Emdogain® a un effet positif sur la cicatrisation précoce : augmentation de l'AMPc intracellulaire et de la libération autocrine de TGF- β , IL-6 et PDGF dans les fibroblastes du ligament [42, 48] mais aussi une action antibactérienne [65].

Aucune conclusion significative concernant l'hypertension n'a pu être avancée suite à cette analyse certainement en raison du petit échantillon testé (8 patients concernés sur 48).

En résumé et dans le cadre des lésions des furcations, ces informations indiquent une légère supériorité de la thérapeutique régénérative utilisant les EMD par rapport à la RTG en ce qui concerne : le groupe le plus âgé, les non-fumeurs, les hommes et les patients ayant un faible niveau d'hygiène.

3.3.3.2.3 Conclusions

La RTG ne semble pas améliorer les résultats d'un traitement par Emdogain®, de plus elle entraîne plus de complications post-opératoires.

Il n'a pas été relevé de différences significatives entre une thérapeutique à base d'EMD et une thérapeutique par RTG, cependant une plus grande prévisibilité est donnée par les EMD en raison des effets secondaires moins importants.

Avec ces deux modalités de traitement, les résultats semblent stables à long terme à la condition d'avoir une bonne hygiène.

Dans les furcations, l'Emdogain® paraît être plus efficace que la RTG chez les non-fumeurs, les personnes de plus de 54 ans, les hommes et les patients avec une mauvaise hygiène.

3.3.4 Emdogain® et Greffes

[37, 76, 80, 89, 103]

3.3.4.1 Caractéristiques des études

Durée :

6 mois [80, 89]

8 mois [37]

12 mois [76, 103]

Type d'étude :

Rapport de cas [89]

Etude clinique contrôlée randomisée [37, 76, 80, 103]

Etat de santé :

Bon état de santé, pas de maladie systémique [37, 76, 80, 89, 103]

Hygiène :

IP < 1 [37, 76, 80]

FMPS et FMBS < 20 % [89]

FMPS et FMBS < 25 % [103]

Tabac :

Pas de fumeurs [76, 80]

20 Fumeurs sur 60 patients (entre 10 et 20 cigarettes par jour) [103]

ND [37, 89]

Profondeur de poche initiale :

> Ou égal à 6 mm [37, 76, 80, 89, 103]

Profondeur initiale du défaut intraosseux :

> Ou égal à 4 mm [37, 76, 80, 89, 103]

Type de greffe :

Bioverre Perioglas, US Biomaterials [37, 80]

Emdogain Gel TS®, Biora = Céramique biphasée (HA + tricalcium phosphate) [76]

BioOss, Geistlich Pharma AG, Suisse = BPBM (Bovine Porous Bone Mineral) [103]

Grefe autogène [89]

Prescription post-opératoire :

Amoxicilline, 1 g par jour pendant 8 jours [80]

Augmentin : 2 g par jour pendant 6 jours [89] ; 1 g par jours pendant 7 jours [103]

Chlorhexidine, 2 fois par jour pendant 6 semaines [37, 80, 89] ; pendant 4 semaines [76] ; pendant 11 semaines [103]

Doxycycline : 200 mg le 1^{er} jour puis 100 mg pendant 13 jours [37]

Suivi post-opératoire :

Toutes les semaines pendant 6 semaines puis mensuel [80]

Bimensuel pendant 6 mois puis mensuel [76]

Mensuel [89]

Toutes les semaines pendant 11 semaines puis mensuel [103]

Bimensuels pendant 2 mois puis mensuels [37]

3.3.4.2 Résultats et discussion

Trombelli rapporte les propos de Mellonig et suggère qu'en raison de sa consistance « gel », l'Emdogain® a un potentiel limité en matière de création d'espace sous le lambeau, ce qui peut être un facteur limitant dans sa capacité à régénérer [89].

C'est pourquoi, une combinaison Emdogain® + greffe osseuse de comblement peut être une approche intéressante pour surmonter ce risque lorsque le clinicien estime nécessaire un soutien supplémentaire des tissus mous dans les défauts.

Les propriétés biologiques de l'Emdogain® peuvent alors venir renforcer la capacité de soutien du matériau de greffon sur les tissus, améliorant le résultat du traitement [80].

Nous allons passer en revue les études récentes concernant l'Emdogain® et les substituts osseux.

3.3.4.2.1 EMD et Greffe d'os autogène

[89]

Les 15 défauts sélectionnés présentent 1 à 2 murs et sont réexaminés 6 mois après le traitement initial (EMD et greffe autogène d'os).

Cette étude n'a pas de groupe témoin.

D'après les calculs réalisés:

- un gain moyen d'attache clinique de 4.3 +/- 1.4 mm est obtenu
- 93.3 % des défauts présentent un gain d'attache clinique supérieur ou égal à 3 mm et 50 % un gain supérieur ou égal à 5 mm
- les récessions ont augmenté de 0.4 +/- 0.7 mm

D'après ces résultats : une thérapeutique régénérative incluant la préservation des tissus mous supracrestaux, l'Emdogain® et une greffe d'os autogène permet une amélioration clinique et statistiquement significative du niveau d'attache des tissus mous dans les défauts intraosseux profonds par rapport aux mesures initiales.

D'autres études contrôlées seraient nécessaires afin de savoir si la greffe améliore significativement les résultats d'un traitement par Emdogain® seul.

De plus, en raison d'une résorption importante de ces matériaux, il serait intéressant que la période d'observation soit plus longue.

3.3.4.2.2 EMD + Xénogreffe *versus* EMD

[103]

Dans cette étude, 60 lésions profondes intra-osseuses dues à une parodontite chronique ont été traitées par Emdogain® avec un lambeau de préservation papillaire.

Parmi ces lésions, 30 ont reçu en plus, des particules minérales poreuses d'os bovin (BPBM).

Une ré-évaluation clinique et radiographique a été faite à 1 an post-opératoire.

Résultats :

En terme de gain d'attache clinique, de réduction de la profondeur de poche, de remplissage osseux radiographique, les deux techniques montrent une amélioration statistiquement significative des résultats à un an post-opératoire par rapport aux mesures initiales.

Cependant, le groupe ayant reçu le traitement combiné EMD/ BPBM bénéficie d'un gain statistiquement et significativement supérieur de niveau d'attache : 5.8 +/- 1.1 mm *versus* 4.9 +/- 1.0 mm et de niveau osseux radiographique : 5.3 +/- 1.1 mm *versus* 4.3 +/- 1.5 dans le groupe contrôle.

De même, les récessions y sont moindres : 0.4 +/- 0.6 mm *versus* 0.9 +/- 0.5 mm.

A un an post-opératoire, des particules de BPBM sont encore visibles sur les clichés radiographiques.

D'après les tableaux publiés dans cette étude :

- 100 % des défauts ont gagné au moins 4 mm de NAC dans le groupe EMD + BPBM et 94 % dans le groupe EMD
- 100 % des sites traités par la combinaison EMD/ BPBM a gagné 4 mm ou plus d'os comparé à 64 % dans le groupe EMD
- des sites traités par la combinaison ont plus de chance de gagner 6 mm ou plus de NAC et d'os radiographique que les sites traités par Emdogain® seul.

Une xénogreffe permet donc d'améliorer les résultats cliniques d'un traitement par Emdogain®.

Ces meilleurs résultats peuvent être dus au fait que les BPBM permettent de maintenir un espace sous le lambeau empêchant son collapsus et diminuant ainsi les récessions.

Cependant, d'après l'auteur, il faut prendre ces résultats avec précautions car il se peut que la greffe ait entraîné une modification des tissus mous empêchant peut-être la pénétration de la sonde dans le défaut.

D'autres études sur du long terme, avec des ré-entrées et des analyses histologiques, seraient nécessaires afin d'identifier la nature exacte du tissu osseux néoformé.

3.3.4.2.3 Emdogain® et Bioverres

3.3.4.2.3.1 EMD versus EMD + Bioverres (BV)

Lors du traitement des défauts intra-osseux, le verre bio-actif permet d'aboutir à des résultats cliniques intéressants avec une diminution de profondeur de poche au sondage et un gain d'attache clinique.

Ce matériau est très maniable et possède des propriétés hémostatiques [80].

Kuru en 2006, nous rappelle qu'une étude histologique, évaluant la cicatrisation de défauts intra-osseux après un traitement par BV montre que, bien qu'ostéoconducteur, le BV ne révèle qu'un faible potentiel à inhiber la migration de l'épithélium : en effet, 4 défauts sur 5 ont cicatrisé en formant un long épithélium de jonction [37].

Il a donc été imaginé que l'Emdogain®, grâce à son mécanisme d'action (cytostatique sur les cellules épithéliales, inhibant la vitalité de la plaque dentaire, augmentant l'AMPc cellulaire des fibroblastes parodontaux mais aussi leur sécrétion d'IL-6, de TGF- β , *in vitro*) vienne compléter l'action des BV.

Deux études ont été réalisées, une sur une durée de 8 mois et l'autre sur 1 an.

A 8 mois :

[37]

23 patients ont été pris en compte dans cette étude de Kuru et coll. en 2006.

Les conditions cliniques initiales (PDP, NAC) sont identiques entre les deux groupes (EMD et EMD + BV) et les niveaux osseux radiographiques des défauts sont comparables.

Résultats :

Dans les deux groupes, les paramètres cliniques et radiographiques ont été améliorés :

Groupe EMD + BV : gain d'attache de 5.17 +/- 0.85 mm

Groupe EMD: gain d'attache de 4.06 +/- 1.06 mm

Une comparaison intergroupe révèle des différences significatives pour tous les paramètres en faveur du groupe utilisant une approche combinée régénérative.

Les deux traitements résultent en un gain osseux à 8 mois.

Le niveau radiographique osseux a augmenté de 2.76 +/- 0.69 mm dans le groupe EMD + BV et de 2.15 +/- 0.42 mm dans le groupe EMD.

La supériorité du traitement avec des bioverres peut être reliée à l'augmentation de la stabilisation du caillot sanguin.

Il faut aussi garder à l'esprit que les tissus régénérés au moyen de matériaux de greffes sont plus denses et peuvent résister à la pénétration de la sonde parodontale.

Dans les limites de cette étude (faible nombre de cas), la thérapeutique combinée semble améliorer les résultats du traitement de défauts intra osseux.

A un an :

[76]

30 patients souffrant d'une parodontite chronique ont été sélectionnés. Sur chacun d'eux, un défaut a été traité, de manière randomisée, avec des EMD seules ou avec des EMD plus des Bioverres.

Au départ, aucune différence significative dans les paramètres étudiés n'a été trouvée entre les deux groupes.

La cicatrisation s'est déroulée normalement.

Résultats :

Les deux groupes ont bénéficié d'une amélioration significative des paramètres initiaux ($p < 0.01$).

Dans le groupe test, 12 sites (soit 80 %) ont gagné 3 mm ou plus de NAC tandis que dans le groupe contrôle (Emdogain® seul) 13 sites (soit 87 %) ont gagné 3 mm ou plus de NAC.

Aucune différence significative n'a donc été trouvée entre les 2 groupes, en terme de réduction de profondeur de poche et de gain d'attache clinique.

Plusieurs hypothèses expliquant ces résultats peuvent être avancées :

D'abord, le nombre de défauts traités est plutôt limité et il n'est pas exclu qu'un nombre plus important de cas traités pourrait permettre de trouver une différence entre les deux groupes.

D'autre part, en raison de la configuration des défauts (1 à 2 parois) un collapsus du lambeau muco-périosté a pu survenir lésant alors le caillot.

3.3.4.2.3.2 Bioverres vs Bioverres + Emdogain®

[80]

Six patients présentant des défauts intra-osseux à une et deux parois combinées (5 patients), ou à trois parois (un patient), au niveau de dents devant être extraites, participent à l'étude.

A 6 mois post-opératoires, les paramètres cliniques sont relevés, les dents sont extraites avec les tissus environnants puis elles sont préparées pour un examen histologique.

Résultats :

- Un gain d'attache clinique est observé dans tous les cas.

L'examen histologique révèle que :

- La cicatrisation des trois défauts traités par Emdogain® et BV est essentiellement caractérisée par du néocément avec des fibres de collagène et un ligament parodontal néoformé.

De plus, la plupart des particules est entourée de tissu semblable à de l'os, indiquant une minéralisation en cours.

- Le traitement à base de BV seuls aboutit à une migration de l'épithélium avec présence du matériau de greffon encapsulé dans du tissu conjonctif dans les trois échantillons.

Du cément et un ligament parodontal néoformés sont observés au niveau d'un seul défaut, dans sa partie apicale.

Il n'y a formation de tissu semblable à de l'os autour des particules du greffon que dans un des trois cas traités avec du BV.

Le contact direct des particules du BV et de la surface radiculaire n'est jamais observé.

Le BV seul n'a qu'un faible potentiel d'induction de la régénération parodontale. Mais la combinaison Emdogain® + BV peut aboutir à la formation de néocément et d'un ligament parodontal associé, avec une minéralisation plus marquée autour des particules de BV.

L'ajout d'Emdogain® semble améliorer la formation de ciment et de tissu minéralisé semblable à de l'os autour des particules de BV.

Il faut garder à l'esprit, lors de l'interprétation de résultats histologiques chez l'homme, que pour des raisons éthiques seuls les cas les moins réussis peuvent être prélevés pour faire des biopsies.

Les dents sélectionnées dans cette étude présentent une destruction avancée des tissus de soutien parodontaux et cela peut avoir limité leur potentiel régénérateur.

De plus l'auteur précise qu'il n'existe pas encore de preuve scientifique venant d'études contrôlées, d'articles histologiques sur l'homme démontrant le net avantage à utiliser une combinaison d'Emdogain® et de greffons osseux de comblement plutôt que de l'Emdogain® seul [63, 66, 70].

Bien souvent les études faites sur ce sujet manquent de pouvoir statistique car il n'y a pas assez de défauts traités et dans ces conditions, il devient difficile de voir émerger une différence entre les deux groupes étudiés.

3.3.4.2.4 Conclusions

Dans la littérature, lorsque l'on compare la combinaison Emdogain® + substituts osseux à des substituts osseux seuls, aucune différence n'est notée [63, 66, 76].

D'un autre côté, lorsque l'Emdogain® associé à des substituts osseux est comparé à l'Emdogain® seul, un avantage statistiquement significatif est enregistré au profit du traitement combiné [37, 39, 96, 103].

L'Emdogain® semble permettre d'obtenir de meilleurs résultats lorsqu'il est associé à un substitut osseux, en revanche les substituts osseux ne donnent pas de meilleurs résultats cliniques lorsqu'ils sont combinés à lui.

Cependant les résultats histologiques des bioverres, montrant une régénération totale du système d'attache, semblent être améliorés par l'Emdogain® [80].

D'autres études avec un pouvoir statistique accru seraient nécessaires afin d'établir des conclusions significatives.

Et pour terminer, nous allons nous attarder sur deux études publiées en 2004 et en 2006. Elles ont été réalisées à partir d'une revue méticuleuse de la littérature scientifique concernant les différents procédés régénératifs dont l'Emdogain®, le débridement, la RTG et les greffes. Elles ont un haut pouvoir statistique et vont nous permettre d'affiner nos connaissances sur l'efficacité réelle de ces diverses thérapeutiques.

3.4 Etudes dotées d'un pouvoir statistique accru

[16, 17]

3.4.1 Caractéristiques des études

3.4.1.1 Objectifs

Les objectifs de ces « systematic reviews » sont tout d'abord :

- de tester l'hypothèse nulle qu'il n'y ait aucune différence dans la régénération parodontale entre une chirurgie avec Emdogain® et un lambeau + débridement.
- puis de tester l'hypothèse nulle qu'il n'ait aucune différence entre un traitement par RTG et par Emdogain®
- et enfin de tester l'hypothèse nulle qu'il n'existe aucune différence entre une chirurgie à base de greffe et avec Emdogain®.

Ces hypothèses ont pu être testées en faisant une méta analyse : les résultats des études sélectionnées ont fait l'objet de calculs statistiques afin d'arriver à une vue globale des résultats.

3.4.1.2 Critères d'inclusion

Les recherches ont été menées dans plusieurs types de base de données électroniques dont :

- The Cochrane Oral Health Group's Trials Register (OHG Trials Register)
- The Cochrane Central Register of Controlled trials
- MEDLINE
- EMBASE

Elles ont été aussi menées « manuellement » en passant en revue les principaux journaux de Parodontologie dont :

- International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry
- Journal of Clinical Periodontology
- Journal of Dental Research
- Journal of Periodontal Research
- Journal of Periodontology

Il n'y avait aucune restriction de langage.

Sur les 10 articles retenus pour chaque étude, on en retrouve 8 en commun.

3.4.1.2.1 Type d'étude

Dans les deux reviews, les auteurs ont sélectionné des études d'une durée minimale de 1 an et uniquement des essais cliniques contrôlés et randomisés.

Des critères ont été établis concernant leur « fiabilité » afin de classer ces études selon leur risque de biais.

On retrouve dans chaque revue :

- 8 essais comparant l'Emdogain® à un lambeau et débridement : la technique chirurgicale est un lambeau de Widman Modifié ou bien une technique de préservation papillaire simplifiée ou modifiée
- 6 [16] et 5 [17] essais comparant la RTG à l'Emdogain®, des membranes résorbables, non résorbables ou bien les deux sont utilisées.

Aucun essai comparant Emdogain® seul à des matériaux de greffe n'a été retenu.

3.4.1.2.2 Type de patient

Les patients devaient être affectés par une parodontite chronique et devaient présenter des défauts intra-osseux.

Les fumeurs et non fumeurs sont confondus dans les groupes.

3.4.1.2.3 Type de défaut

Ils doivent avoir une composante intra-osseuse d'au moins 3 mm.

Cette mesure se fait au moyen de radiographie intra orale ou en cours d'intervention.

En général, les profondeurs de poches initiales sont supérieures ou égales à 6 mm.

Les groupes « tests » et « contrôles » ne présentent pas de différences statistiquement significatives au niveau de leurs paramètres cliniques initiaux sauf dans une étude, prise en compte dans les deux publications, dont le groupe RTG a une composante intra-osseuse supérieure à celle du groupe EMD [81].

3.4.1.2.4 Caractéristiques des interventions

Les patients ont tous bénéficié d'un débridement mécanique avant de commencer les essais.

Toutes les dents traitées par Emdogain® ont bénéficié d'un conditionnement préalable qui a été réalisé avec :

- de l'acide phosphorique à 36 % ou
- de l'EDTA gel à 24 % ou bien
- de l'EDTA à 17 %

Les dents « contrôles » n'en n'ont pas bénéficié systématiquement.

Les patients ont tous reçu une prescription d'antibiotique (Doxycycline, Amoxicilline, Cefaclor, Augmentin ou Amoxicilline + Métronidazole) soit en dose flash 1h avant soit en post-opératoire pour une durée allant de 5 jours à 3 semaines mais aussi une prescription de chlorhexidine 0.12 ou 0.2 % pendant 5 à 6 semaines.

Un suivi thérapeutique est mis en place dans toutes les études, les visites sont très rapprochées au début puis de plus en plus espacées.

3.4.2 Résultats

3.4.2.1 Emdogain® versus contrôle/placebo

Concernant la review d'Esposito, Coulthard et coll. [16]

Le nombre de dents extraites est insuffisant pour savoir dans quel groupe il y en a eu le plus. On ne peut donc pas savoir si, sur le long terme, les dents traitées par Emdogain® ont plus de chances d'être conservées que celles traitées par un LD.

Il a été noté des différences significatives entre les mesures initiales et finales des PDP, NAC et niveau osseux radiographique (seulement pour un essai) :

Résultats :

- Concernant le **niveau d'attache clinique** : les groupes EMD **ont gagné, en moyenne 1.31 mm de plus** que les groupes tests.
Les gains vont de 1.72 mm en moyenne à 4.5 mm pour les groupes EMD et de 0.83 mm à 2.6 mm pour les groupes tests.
- Concernant **la profondeur de poche** : les groupes EMD ont bénéficié, en moyenne d'une **réduction de 0.96 mm de plus** que les groupes tests.
Les réductions vont de 3.0 mm à 5.1 mm pour les groupes EMD et de 1.4 mm à 4.5 mm pour les groupes contrôles.
- Il n'a pas été trouvé de différence significative concernant les récessions.
- 1 seul essai a montré un gain osseux radiographique meilleur avec EMDOGAIN® (+ 2 mm).
- Aucune complication post-opératoire n'a été enregistrée.

Un haut degré d'hétérogénéité a été trouvé lors de cette étude.

Parmi les facteurs pouvant expliquer cela on trouve :

- placebo ou groupe contrôle (parfois le PGA, Alginate de Propylène Glycol, est appliqué sur les dents « contrôles »)
- antibiotiques donnés (oui ou non)
- procédure chirurgicale mise en place dans le groupe contrôle : le traditionnel lambeau de Widman Modifié ou la Technique de Préservation papillaire

- essai financé par le fabricant (oui ou non)
- risque de biais (faible, modéré ou élevé)
- profondeur initiale du défaut ($>$ à 5 mm ou $<$ à 5 mm)
- centre où a été mené l'essai

Seulement un de ces facteurs s'est révélé être significatif : il s'agit du financement de l'essai par le fabricant.

En effet, ces études ont trouvé des récessions moindres que dans les études non financées.

A part cela, les auteurs n'ont pas réussi à trouver d'autres explications à cette hétérogénéité.

Concernant la review d'Esposito, Grusovin et coll. [17]

8 études ont été prises en compte.

A l'issue de l'étude, le nombre de dents extraites est trop faible pour dresser des conclusions sur le traitement qui permettrait une meilleure « longévité » des dents sur l'arcade.

Résultats :

- Le groupe **EMD** a bénéficié d'un **gain de NAC de 1.2 mm de plus** que le groupe contrôle.
- **La réduction de PDP est de 0.77 mm meilleure** dans le groupe **EMD**.
- Il y a, de manière significative, plus de défauts ayant gagné moins de 2 mm de NAC dans le groupe contrôle que dans le groupe EMD : le traitement par Emdogain® permet donc d'augmenter les chances de gagner plus de 2 mm de NAC.
- Une seule étude s'est penchée sur les résultats esthétiques et aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes [88].
- Les suites opératoires ont été normales mis à part quelques désagréments causés par le traitement antibiotique lui-même.
- En revanche, aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes concernant les récessions.
- Une légère hétérogénéité a été notée mais il n'a pas été trouvé d'explication significative.

3.4.2.2 Emdogain® versus RTG

Concernant la revue d'Esposito, Coulthard et coll. [16]

6 essais ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

Le nombre de dents extraites est trop faible pour donner une quelconque explication.

Dans le groupe RTG, deux infections de membranes ont été recensées et plusieurs exposées.

Il a été trouvé des différences significatives uniquement pour les PDP et les récessions :

- Les groupes **RTG** ont bénéficié, en moyenne, d'une **réduction de PDP de 0.58 mm de plus** que le groupe EMD.

Les réductions vont de 4.1 mm à 5.3 mm pour le groupe EMD et de 4.2 mm à 6.5 mm pour le groupe RTG.

- Les récessions étaient **0.58 mm plus importantes** dans le groupe RTG par rapport au groupe EMD.

Les différences entre mesures initiales et finales vont de - 1.0 mm à 1.3 mm pour le groupe EMD et de - 1.6 mm à 1.3 mm pour le groupe RTG

- Il n'a pas été trouvé de différence significative au niveau du NAC entre les deux groupes.

Concernant la review d'Esposito, Grusovin et coll. [17]

5 études ont été prises en compte afin de donner les résultats suivants :

Aucune dent n'a été extraite.

Les NAC n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Il n'y a eu aucune complication dans le groupe EMD, dans le groupe RTG il a été dénombré deux abcès et des expositions de membranes.

Aucune différence significative n'a été trouvée en ce qui concerne les réductions de PDP.

Les récessions étaient de 0.39 mm plus importantes dans le groupe RTG, cette différence est significative.

3.4.2.3 *Emdogain® versus Greffes*

Aucun essai comparant l'utilisation de l'Emdogain® seul aux procédés de greffe n'a été identifié lors de ces études.

Il faut rappeler que les études qui combinent l'utilisation d'Emdogain® à la RTG ou à des matériaux de greffe osseuse ne sont pas incluses dans cette revue.

3.4.2.4 *Discussion et conclusions*

Concernant l'étude d'Esposito, Grusovin et coll. [17] :

On constate qu'un traitement par **Emdogain®** permet d'obtenir un gain significativement meilleur de **NAC (+ 1.2 mm)** et de **PDP (+ 0.8 mm)** par rapport à une technique de lambeau et débridement.

Une analyse plus sensible (c'est-à-dire une méta-analyse ne prenant en considération que les essais avec un faible risque de biais) montre que le NAC serait réduit de 0.56 mm et la PDP de 0.58 mm.

Ces informations nous indiquent que dans cette étude, il y a une surestimation des effets du traitement par Emdogain®.

Ce qui pourrait être à l'origine du haut degré d'hétérogénéité calculé.

Une étude multicentrique a cherché à savoir si le centre pouvait avoir un effet sur le gain de NAC.

Il se trouve que l'effet du Centre (le moins bon *versus* le meilleur) est statistiquement significatif.

Il est possible que la technique des opérateurs puisse varier d'un Centre à l'autre, les caractéristiques des patients recrutés mais aussi la façon de relever les mesures.

Tandis que les améliorations de NAC et de PDP sont significatives, la réelle utilité clinique d'Emdogain® peut être discutée.

Pour les auteurs de cette méta-analyse, il ne semble pas évident :

- que les dents atteintes d'une parodontite avancée aient plus de chances d'être « sauvées » avec un traitement par Emdogain®
- que la quantité de tissus régénérés avec Emdogain® soit cliniquement significative
- que les patients préfèrent un traitement par Emdogain® pour des raisons esthétiques.

Lorsque l'Emdogain® est comparé à la RTG, il n'y a qu'au niveau des récessions que les différences sont significatives.

Après un an, les récessions sont de 0.39 mm plus importantes dans le groupe RTG.

De plus, les complications infectieuses ont été répertoriées uniquement dans le groupe RTG.

Malgré les critères de sélection imposés dans cette méta-analyse, on obtient encore des résultats variables d'une étude à l'autre.

Ceci nous fait supposer que pour qu'un essai ou qu'une méta analyse soit la plus précise possible il faut mettre en place des critères rigoureux d'inclusion des patients, que le déroulement de l'ensemble des études soit « codifié » (thérapeutique préopératoire, protocole chirurgical, prescription postopératoire) afin qu'il n'y ait pas d'effet « centre dépendant ».

Cela nécessite aussi que l'étude soit contrôlée.

Dans ces conditions, les résultats seront plus homogènes et les conclusions plus fiables.

Concernant la revue d'Esposito, Coulthard et coll. [16]

L'Emdogain® permet d'obtenir, significativement, un **meilleur gain de NAC** et une meilleure réduction de PDP qu'un simple traitement chirurgical de débridement.

L'auteur nous fait remarquer que l'essai qui a montré le gain de NAC le plus important (3.2 mm) dans le groupe EMD avait, au départ, des défauts plus profonds que ceux du groupe Lambeau + Débridement (5.9 mm *versus* 4.6 mm).

Cette étude a été considérée comme ayant un haut risque de biais.

Lorsque l'Emdogain® est comparé à la RTG, les auteurs ont trouvé que la RTG permettait une réduction significative de la **PDP de 0.6 mm** de plus que l'Emdogain®.

Ceci peut s'expliquer en raison de l'augmentation plus importante des récessions (+ 0.5 mm) dans le groupe RTG.

Mais la différence statistiquement significative observée n'a pas forcément un réel impact clinique.

Les complications postopératoires sont survenues uniquement chez les patients ayant bénéficié d'une RTG.

3.4.3 Conclusion

A la lumière de ces deux méta analyses, qui ont la majorité de leurs essais sélectionnés en commun, nous pouvons dire que :

- l'Emdogain® donne de meilleurs résultats cliniques que le lambeau et débridement mais nous ne savons pas si sur le long terme cet avantage est toujours valable : au final, la durée de vie d'une dent atteinte de parodontite est-elle améliorée lorsqu'elle a reçu un traitement par Emdogain® ?
- il semble donner des résultats cliniques relativement similaires à ceux d'une RTG mais avec des récessions moins étendues.
- en dehors de l'amélioration des paramètres cliniques, il est plus simple d'emploi, il ne nécessite pas de couverture antibiotique, une seule intervention suffit et les complications sont extrêmement rares.

Il est intéressant de comparer ces résultats à ceux de la méta analyse de Vénézia [97].

Tout d'abord nous remarquons qu'ils ne sont pas donnés sous la même forme :

L'une les donne sous forme de gains : gains escomptés avec Emdogain® *versus* gains escomptés avec une RTG tandis que les deux autres [16, 17] les donnent directement sous la forme de la différence entre le gain obtenu grâce à l'Emdogain® et le gain obtenu suite à une RTG.

Les résultats sous forme de différence permettent de voir plus clairement qui a « l'avantage ».

Concernant les gains de NAC :

Emdogain® = Lambeau + Débridement + 1.5 mm [97]

Emdogain® = Lambeau + Débridement + 1.31 mm [16]

Emdogain® = Lambeau + Débridement + 1.2 mm [17]

Emdogain® = RTG [16, 17]

Emdogain® = RTG + 0.4 mm [97]

Nous remarquons donc que les résultats sont relativement similaires : les 3 études s'accordent à dire que l'Emdogain® donne de meilleurs gains de NAC par rapport à une technique chirurgicale de débridement.

Concernant la RTG, l'avantage de l'Emdogain® n'est pas observé de manière significative dans les deux études d'Esposito et coll. [16, 17] et est à peine visible cliniquement lors de la méta analyse de Vénézia [97].

Lors de la méta-analyse de Vénézia nous nous étions rendus compte que les essais portant sur les greffes et l'Emdogain® manquaient de puissance statistique.

Or nous voyons que 4 années plus tard, les articles souffrent du même problème : les expériences sont menées sur des courtes périodes (6 mois à 1 an) et le nombre de patients pris en compte est trop faible pour avoir une réelle signification statistique (6 à 60 patients).

Conclusion

Au terme de ce travail, nous en savons davantage sur ce qu'apportent les protéines de l'émail en clinique humaine.

L'analyse critique des études faites sur des patients atteints de parodontite nous a permis d'affiner les indications de l'Emdogain®. Les résultats sont les meilleurs lorsque la lésion traitée est à 3 parois et lorsque la profondeur de poche initiale se situe entre 6 et 8 mm.

Les résultats sur le long terme sont stables à condition que le patient maintienne un bon niveau d'hygiène.

Au niveau histologique :

Par manque de données, les seules conclusions que nous avons pu récolter sont à prendre avec précaution.

L'Emdogain® augmente les chances d'obtenir une vraie régénération. Cependant, la régénération obtenue n'est pas prévisible, le ciment néo-formé n'est que très rarement acellulaire et fibrillaire et la réelle nature histologique du « néo-tissu osseux » est discutable.

Il est arrivé aux investigateurs de mettre en évidence une cicatrisation par un long épithélium de jonction après l'application d'Emdogain®, tout comme après une technique de lambeau et débridement. L'Emdogain® est, dans ce cas, sans réel bénéfice **histologique**.

La régénération osseuse obtenue avec la RTG est plus prévisible.

Par rapport à la technique traditionnelle du lambeau et débridement :

- Emdogain® augmente la prévision des résultats cliniques : on aura plus de chance d'obtenir un **gain d'attache** supérieur ou égal à **4 mm** si l'on traite le défaut intra-osseux avec de l'Emdogain®
- il diminue la probabilité de n'obtenir aucun gain ou un gain inférieur ou égal à 2 mm
- plus le défaut sera profond meilleurs seront les résultats, cependant pour des poches très importantes (> à 8 mm) il faudra préférer une technique de comblement et/ou une membrane en raison du risque de collapsus du à une insuffisance de soutien du lambeau.
- On peut espérer gagner en moyenne **1.5 mm d'attache clinique en plus**.
- Sur le long terme, on manque de données pour prouver que l'Emdogain® permet de prolonger significativement la durée de vie de la dent traitée.

Notons qu'aucune donnée du fabricant ni aucune donnée dans la littérature n'est disponible sur la profondeur minimum de la poche (4, 5, 6 ou 7mm) à partir de laquelle Emdogain® apporte un réel bénéfice en terme de gain d'attache.

C'est donc en passant en revue tous les articles que nous avons pu faire notre propre estimation.

Par rapport à la RTG :

L'ensemble des essais ayant comparé la RTG à l'Emdogain® nous permet d'affirmer que les résultats cliniques sont équivalents lorsque la profondeur de poche initiale se situe entre 6 et 8 mm.

Le protocole de l'**Emdogain®** étant plus simple à mettre en oeuvre que celui de la RTG, il semblerait intéressant de le privilégier lorsque l'on se situe entre **6 et 8 mm**.

Au-delà de 8 mm, c'est la **RTG** qui est préconisée en raison de la nécessité de soutenir le lambeau.

D'autre part, les complications sont beaucoup plus fréquentes avec la RTG (exposition de membrane principalement) rendant les résultats cliniques moins prévisibles qu'avec l'Emdogain®.

Rappelons aussi que la prescription d'antibiotiques en post-opératoire est indiquée avec la RTG, ce qui n'est pas le cas avec l'Emdogain®.

Par rapport aux greffes :

Les résultats cliniques et histologiques des greffes ne sont pas améliorés si elles sont combinées à l'Emdogain®.

En revanche, le taux de comblement osseux est augmenté si des matériaux de greffes sont ajoutés à l'Emdogain®.

Nous nous sommes heurtés à un manque d'informations concernant l'association de ces deux techniques régénératives : il nous faudra attendre la publication d'autres études afin d'avoir des données statistiquement significatives.

Après avoir effectué ce travail nous nous rendons compte qu'il reste encore de nombreuses inconnues à ce sujet :

L'origine exacte et le mécanisme d'action des protéines dérivées de l'émail, au cours de la cémentogenèse sont toujours sujets à de nombreuses recherches et il en est de même pour les amélogénines.

Ces perspectives d'exploration permettront peut-être de mieux comprendre le mécanisme d'action de l'Emdogain® et d'optimiser ses résultats cliniques et histologiques.

Bien souvent les auteurs des études suggéraient d'étendre les recherches à un nombre plus important de patients et donc de défauts, ceci dans le but d'obtenir des résultats avec une force de preuve plus importante.

Mais malgré tout, 10 ans après la mise sur le marché de l'Emdogain® aucune étude d'une telle ampleur n'a été réalisée : les conclusions seraient-elles redoutées, y aurait-il un conflit d'intérêt au niveau du laboratoire ou bien est-ce dû à la difficulté de la recherche clinique ?

En conclusion, nous pouvons dire que la découverte du rôle des protéines de l'émail est une avancée scientifique indiscutable.

Cependant, sur le plan clinique, le rapport bénéfice/coût concernant ce produit semble restreindre ses indications.

Des recherches fondamentales approfondies accompagnées d'études cliniques encore plus rigoureuses permettront au praticien de faire un choix pertinent et judicieux.

Lexique des abréviations

A :

AFFS : Système Autologue de Fibronectine/Fibrinogène

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ATB : Antibiotique

B :

BDX : Xénogreffe d'os Dérivé de Bovin

BG : Verre Bio-actif

BPMB : Partie Minérale Poreuse d'Os Bovin

D :

DFDBA : Allogreffe d'os déminéralisé lyophilisé

E :

EC : Essai Clinique

ECR : Essai Clinique Randomisé

EMD : Enamel Matrix Derivative : protéines dérivées de l'émail

F :

FDBA : Allogreffe d'os lyophilisé

FMBS : Full Mouth Bleeding Score, Score de Saignement au sein de la cavité buccale

FMPS : Full Mouth Plaque Score, Score de Plaque au sein de la cavité buccale

I :

IP : Indice de Plaque

L :

LD : Lambeau et Débridement

LPP : Lambeau de Préservation Papillaire

LWM : Lambeau de Widman Modifié

M :

MA : Moyenne d'Age

N :

NAC : Niveau d'Attache Clinique (= **CAL** : Clinical Attachment Level)

ND : Non Disponible

P :

PGA : Alginate de Propylène Glycol

PP : Préservation Papillaire

PSP : Préservation Simplifiée de la Papille

PPS : Profondeur de Poche au Sondage

T :

TPP : Technique de Préservation Papillaire

R :

REC : Récession Gingivale

RTG : Régénération Tissulaire Guidée

S :

SPP : Préservation simplifiée de la Papille

ST : Suivi Thérapeutique

Références Bibliographiques

1. ARAÚJO MG et LINDHE J.

GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins.

J Clin Periodontol 1998;**25**(6):524-530.

2. ASSOCIATION DENTAIRE DE FRANCE.

Quintessence 2005 : INSERM/Odontologie : Amélogénines - Protéines de la matrice de l'émail : les fondements scientifiques des applications cliniques.

<http://www.adf.asso.fr>

3. ASSOCIATION DENTAIRE DE FRANCE.

Quintessence 2006 : Parodontologie : Les techniques de régénération parodontale actuelles et les perspectives d'avenir.

<http://www.adf.asso.fr>

4. ALATLI-KUT I, HULTENBY K et HAMMARSTRÖM L.

Disturbances of cementum formation induced by single injection of 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP) in rats: light and scanning electron microscopic studies.

Scand J Dent Res 1994;**102**(5):260-268.

5. BERCY P et TANENBAUM H.

Parodontologie: du diagnostic à la pratique.

Bruxelles : De Boeck et Larcier, 1996.

6. BOABAID F, GIBSON CW, KUEHL MA et coll.

Leucine-rich amelogenin peptide : a candidate signaling molecule during cementogenesis.

J Clin Periodontol 2006;**33**(8):575-583.

7. BOSSHARDT D, SCULEAN A, DONOS N et LANG NP.

Pattern of mineralization after regenerative periodontal therapy with enamel matrix proteins.

Eur J Oral Sci 2006;**114**(suppl1):225-231.

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

Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth.

J Periodont Res 2005;**40**:158-167.

9. BOYAN BD.

Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo.

J Periodontol 2000;**71**(8):1278-1286.

10. BRATTHALL G, LINDBERG P, HAVEMOSE-POULSEN A et coll.

Comparison of ready-to-use Emdogain®-gel and Emdogain® in patients with chronic adult periodontitis. A multicenter clinical study.

J Clin Periodontol 2001;**28**:923-929.

11. CAMARGO PM, LEKOVIC V, WEINLAENDER M et coll.

The effectiveness of enamel matrix proteins used in combinaison with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans.
J Clin Periodontol 2001;**28**:1016-1022.

12. CARDAROPOLI G et LEONHARDT AS.

Enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects.
J Periodontol 2002;**73**:501-504.

13. CLERGEAU GUERITHAULT S.

Le ciment.

Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22007 C¹⁰, 1983, **10**.

14. CUCHERAT M, BOISSEL JP et LEIZOROVICZ A.

Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques.
<http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/frame.htm>

15. ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES : UNIVERSITE CLERMONT-FERRAND BLAISE PASCAL.

Thèse en ligne : Elaboration de verres bioactifs nanostructurés dopés par la méthode sol-gel. Caractérisation par nano-faisceau d'ions des réactions physico-chimiques et des échanges ioniques à l'interface bioverres/fluides biologiques/cellules osseuses.
<http://clrwww.in2p3.fr>

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

Enamel matrix derivative for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects: A Cochrane systematic review.
J Dent Educ 2004;**68**(8):834-844.

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

Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Review).
Cochrane Database Syst Rev 2005;**19**(4):1-34.

18. FRANCETTI L, DEL FABRO M, BASSO M et coll.

Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects. A prospective 24-month clinical trial.
J Clin Periodontol 2004;**31**:52-59.

19. FRANCETTI L, TROMBELLI L, LOMBARDO G, GUIDA L et coll.

Evaluation of efficacy of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects : a 24-month multicenter study.
Int J Periodont Rest Dent 2005;**25**:461-473.

20. FROUM SJ, WEINBERG MA, ROSENBERG E et TARNOW D.

A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects : a 12-months re-entry study.
J Periodontol 2001;**72**:25-34.

21. GAGNON K et MORAND MA.

La régénération tissulaire guidée en endodontie (1^{ère} partie).
J Can Dent Assoc 1999;**65**:394-398.

22. GIANNOPOULOU C, ANDERSEN E, BROCHUT P et coll.

Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment : biologic response.
J Periodontol 2006;**77**:707-713.

23. GLISE JM, BLANC A, MONNET-CORTI V et BORGHETTI A.

Résultats à 3 ans du traitement de lésions infra-osseuses à l'aide de protéines dérivées de la matrice amélaire.
J Parodontol Implantol Orale 2004;**23**(3):189-196.

24. HAMMARSTRÖM L.

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

25. HAMMARSTRÖM L.

The role of enamel matrix proteins in the development of cementum and periodontal tissues.
Ciba Found Symp 1997b;**205**:246-260.

26. HAMMARSTRÖM L, HEIJL L et GESTRELIUS S.

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

27. HAUTE AUTORITE DE SANTE.

Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_434715

28. HAUTE AUTORITE DE SANTE.

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

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

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

30. HEDEN G.

A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects : clinical and radiographic findings after 1 year.
Int J Periodont Rest Dent 2000;**20**:127-139.

31. HEDEN G et WENNSTRÖM J.

Five year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects.
J Periodontol 2006;**77**(2):295-301.

32. HEDEN G, WENNSTRÖM J et LINDHE J.

Periodontal tissue alterations following Emdogain® treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports.

J Clin Periodontol 1999;**26**:855-860.

33. HEIJL L.

Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report.

J Clin Periodontol 1997;**24**:693-696.

34. HEIJL L, HEDEN G, SVARDSTRÖM G et OSTGREN A.

Enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of intrabony periodontal defects.

J Clin Periodontol 1997;**24**:705-714.

35. HOFFMANN T, RICHTER S, MEYLE J et coll.

A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part III : patient factors and treatment outcome.

J Clin Periodontol 2006;**33**:575-583.

36. KAWANA F, SAWAE Y, SAHARA T et coll.

Porcine enamel matrix derivative enhances trabecular bone regeneration during wound healing of injured rat femur.

Anat Rec 2001;**264**:438-446.

37. KURU B, YILMAZ S, ARGIN K et NOYAN U.

Enamel matrix derivative alone or in combinaison with a bioactive glass in wide intrabony defects.

Clin Oral Invest 2006;**10**:227-234.

38. LAURELL L, CAMARGO PM, ZYBUTS M et coll.

Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review.

J Periodontol 1998;**69**:303-313.

39. LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M et coll.

A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combinaison with bovine bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans.

J Periodontol 2000;**71**:1110-1116.

40. LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M et coll.

Combinaison use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins, and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans.

J Periodontol 2001a;**72**:583-589.

41. LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M et coll.

The use of bovine porous bone mineral in combination with enamel matrix proteins or with an autologous fibrinogen/fibronectin system in the treatment of intrabony periodontal defects in humans.

J Periodontol 2001b;**72**:1157-1163.

42. LYGSTADAAS P, LUNDBERG E, EKDAHL H, ANDERSSON C et GESTRELIUS S.

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

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

43. MAJZOUB Z, BOBBO M, ATIYEH F et CORDIOLI G.

Deux types de cicatrisation histologique d'un défaut intra-osseux après traitement avec des dérivées de matrice extracellulaire de l'émail : cas clinique.

Parodont Dent Rest 2005;**25**:283-294.

44. MELCHER AH.

On the repair potential of periodontal tissues.

J Periodontol 1976;**47**(5):256-260.

45. MICHEAU C.

Le lambeau d'assainissement : intérêt et protocole d'utilisation de l'Emdogain.

Chir Dent Fr 2005;**1234**:35-38.

46. MINABE M, KODAMA T, KOGOU T et coll.

A comparative study of combined treatment with a collagen membrane and enamel matrix proteins for the regeneration of intraosseous defects.

Int J Periodont Rest Dent 2002;**22**:595-605.

47. MOMBELLI A, BROCHUT P, PLAGNAT D et coll.

Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment : clinical effects.

J Clin Periodontol 2005;**32**:225-230.

48. NAGANO T, IWATA T, OGATA Y et coll.

Effect of heat treatment on bioactivities of enamel matrix derivatives in human periodontal ligament (HPDL) cells.

J Periodont Res 2004;**39**:249-256.

49. OKUDA K, MIYAZAKI A, MOMOSE M et coll.

Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and -8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (Emdogain®).

J Periodont Res 2001;**36**:309-316.

50. OKUDA K, MOMOSE M, MIYAZAKI A et coll.

Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects.

J Periodontol 2000;**71**:1821-1828.

51. PARASHIS A et TSIKLAKIS K.

Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. A series of case reports.

J Clin Periodontol 2000;**27**:705-713.

52. PARODI R, LIUZZO G, PATRUCCO P et coll.

Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects : 12-months clinical results.
Histologic and radiographic evaluation.
Int J Periodont Rest Dent 2000;**20**:585-595.

53. PARODI R, SANTARELLI G et GASPARETTO B.

Traitement de défauts intra-osseux avec Emdogain : résultats à 36 mois postopératoires.
Parodont Dent Rest 2004;**24**:57-63.

54. PIETRUSKA MD.

A comparative study on the use of Bio-Oss and enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal bone defects.
Eur J Oral Sci 2001;**109**:178-181.

55. PONTORIERO R, WENNSTRÖM J et LINDHE J.

The use of barrier membrane and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study.
J Clin Periodontol 1999;**26**:833-840.

56. ROSEN PS et REYNOLDS MA.

A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions.
J Periodontol 2002;**73**:942-949.

57. RÖSING CK, AASS AM, MAVROPOULOS A et GJERMO P.

Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects : a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients.
J Periodontol 2005;**76**:129-133.

58. SANS AUTEUR

Analyse de régression.
http://www.emarketing.fr/Glossaire/ConsultGlossaire.asp?ID_Glossaire=5661&t=Analyse-de-la-regression

59. SANS AUTEUR.

Essai clinique.
<http://fr.wikipedia.org>

60. SANS AUTEUR.

Le test t de Student.
<http://www.ulg.ac.be>

61. SANS AUTEUR.

Le test t de Student.
<http://www.modalisa.com>

62. SANZ M, TONETTI M, ZABALEGUI I et coll.

Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes : results from a multicenter practice-based clinical trial.

J Periodontol 2004;**75**:726-733.

63. SCHEYER ET, VELASQUEZ-PLATA D, BRUNSVOLD MA et coll.

A clinical comparison of bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans.

J Periodontol 2002;**73**:423-432.

64. SCHWARTZ Z, CARNES DL Jr, PULLIAM R et coll.

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

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

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

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

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

66. SCULEAN A, BARBE G, CHIANTELLA GC et coll.

Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans.

J Periodontol 2002;**73**:401-408.

67. SCULEAN A, BERAKDAR M, DONOS N et coll.

The effect of postsurgical administration of a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins.

Clin Oral Invest 2003;**7**:108-112.

68. SCULEAN A, BERAKDAR M, WILLERSHAUSEN B et coll.

Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative.

J Periodontol 2006;**77**(7):1167-1172.

69. SCULEAN A, BLAES A, ARWEILER N et coll.

The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins.

J Periodontol 2001;**72**:190-195.

70. SCULEAN A, CHIANTELLA GC, WINDISCH P et coll.

Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans.

Int J Periodont Rest Dent 2002;**22**:259-267.

71. SCULEAN A et DONOS N.

Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. An experimental study in monkeys.
J Clin Periodontol 2000;**27**(7):466-472.

72. SCULEAN A, DONOS N, BLAES A et coll.

Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study.
J Periodontol 1999;**70**:255-262.

73. SCULEAN A, DONOS N, BRECX M et coll.

Healing of fenestration-type defects following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins. An experimental study in monkeys.
Clin Oral Invest 2000;**4**:50-56.

74. SCULEAN A, DONOS N, MILIAUSKAITE A et coll.

Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or bioabsorbable membranes. A 4-year follow-up split-mouth study.
J Periodontol 2001;**72**:1695-1701.

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

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

76. SCULEAN A, PIETRUSKA M, SCHWARZ F et coll.

Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study.
J Clin Periodontol 2005;**32**:111-117.

77. SCULEAN A, REICH E, GIOVANNI CC et BRECX M.

Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain) : a report of 32 cases.
Int J Periodont Rest Dent 1999;**19**:157-163.

78. SCULEAN A, SCHWARZ F, MILIAUSKAITE A et coll.

Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane : a 8-year follow-up split-mouth study.
J Periodontol 2006;**77**:1879-1886.

79. SCULEAN A, WINDISCH P, CHIANTELLA GC et coll.

Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study.
J Clin Periodontol 2001;**28**:397-403.

80. SCULEAN A, WINDISH P, KEGLEVICH T et GERA I.

Evaluations cliniques et histologiques de l'efficacité des protéines dérivées de la matrice amélaire combinées avec un verre bio-actif pour le traitement de défauts parodontaux intra-osseux chez l'homme.

Parodont Dent Rest 2005;**25**:139-147.

81. SILVESTRI M, RICCI G, RASPERINI G et coll.

Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a non-resorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study.

J Clin Periodontol 2000;**27**:603-610.

82. SILVESTRI M, SARTORI S, RASPERINI G et coll.

Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a non-resorbable membrane. A multicenter controlled clinical trial.

J Clin Periodontol 2003;**30**:386-393.

83. SIPOS PM, LOOS BG, ABBAS F et coll.

The combined use of enamel matrix proteins and a tetracycline-coated expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane in the treatment of intra-osseous defects.

J Clin Periodontol 2005;**32**:765-772.

84. SLAVKIN HC.

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

J Periodontol 1976;**47**(5):249-255.

85. SPAHR A, LYGSTADAAS P, BOECKH C et coll.

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

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

86. ST. GEORGE G, DARBAR U et THOMAS G.

Inflammatory external root resorption following surgical treatment for intra-bony defects : a report of two cases involving Emdogain® and a review of the literature.

J Clin Periodontol 2006;**33**:449-454.

87. TONETTI MS, FOURMOUSIS I, SUVAN J et coll.

Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects.

J Clin Periodontol 2004;**31**:1092-1098.

88. TONETTI MS, LANG NP, CORTELLINI P et coll.

Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial.

J Clin Periodontol 2002;**29**:317-325.

89. TROMBELLI L, ANNUNZIATA M, BELARDO S et FARINA R.

Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects : a report of 13 consecutively treated patients.

J Clin Periodontol 2006;**33**:69-75.

90. TROMBELLI L, BOTTEGA S et ZUCHELLI G.

Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. A report of 35 consecutively treated cases.
J Clin Periodontol 2002;**29**:433-439.

91. TSITOURA E, TUCKER R, SUVAN J et coll.

Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative.
J Clin Periodontol 2004;**31**:643-647.

92. UNIVERSITE ODONTOLOGIQUE DE RENNES 1

Questions d'internat en parodontologie : biomatériaux et substances spécifiques de la reconstruction parodontale.
<http://www.odonto.univ-rennes1.fr>

93. UNIVERSITE ODONTOLOGIQUE DE RENNES 1

Questions d'internat en parodontologie : la régénération tissulaire guidée en parodontologie.
<http://www.odonto.univ-rennes1.fr>

94. UNIVERSITE ODONTOLOGIQUE DE RENNES 1

Questions d'internat en parodontologie : la régénération tissulaire : concept, moyens, résultats.
<http://www.odonto.univ-rennes1.fr>

95. VEIS A.

Amelogenin gene splice products : potential signaling molecules.
Cell Mol Life Sci 2003;**60**(1):38-55.

96. VELASQUEZ-PLATA D, SCHEYER ET et MELLONIG JT.

Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans.
J Periodontol 2002;**73**:433-440.

97. VENEZIA E, GOLDSTEIN M, BOYAN BD et SCHWARTZ Z.

The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal defects : a literature review and meta-analysis.
Crit Rev Oral Biol Med 2004;**15**(6):382-402.

98. WANG HL.

Periodontal regeneration.
J Periodontol 2005;**76**:1601-1622.

99. WINDISH P, SCULEAN A, KLEIN F et coll.

Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects.
J Periodontol 2002;**73**:409-417.

100. WORLD HEALTH ORGANIZATION.

Oral health methods and indices.
<http://www.whocollab.od.mah.se/expl/ohiintrod.html>

101. YUKNA RA et MELLONIG JT.

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

J Periodontol 2000;**71**:752-759.

102. ZETTERSTRÖM O, ANDERSSON C, ERIKSSON et coll.

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

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

103. ZUCCHELLI G, AMORE C, MONTEBUGNOLI et DE SANCTIS M.

Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects : a comparative controlled clinical trial.

J Periodontol 2003;**74**:1725-1735.

104. ZUCCHELLI G, BERNARDI F, MONTEBUGNOLI L et DE SANCTIS M.

Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects : a comparative controlled clinical trial.

J Periodontol 2002;**73**:3-12.

Authorisations

From: [Lars Hammarström](#)
To: [annso](#)
Sent: Monday, October 16, 2006 12:00 PM
Subject: Re: Authorization of publication

Dear Ms Bel-Bouyer,
Thank you for your kind mail requesting my permission to publish images from my publication in the proceedings from the Ciba foundation. You have my permission. Concerning additional pictures you can find a number of pictures of mine that were published in Journal of Clinical Periodontology Vol 24 no 9 Part II. As far as I am concerned you are most welcome to use also these pictures. Good luck!
Yours sincerely
Lars Hammarstrom
At 11:33 2006-10-11, you wrote:

Hello,
My name is Anne-Sophie Bel-Bouyer and I'm a dentist student in Nantes (france). Currently I carry out a report about the Enamel Matrix Derivative and I would need your authorization in order to publish images in my report. It is about the Fig 1, 2, 3 and 4 which are in your article called "The role of enamel matrix proteins in the development of cementum and periodontal tissues" drawn from Ciba Foundation Symposium 205 p 246-260. Would you have another images of histological cuts about EMD and could you me forward them?
In advance I thank you for the assistance which you will bring to me,

Anne-Sophie Bel-Bouyer
12 rue Urvoy de Saint Bedan
44 000 Nantes

From: [annso](#)
To: info.fr@straumann.com
Sent: Monday, October 16, 2006 3:02 PM
Subject: Autorisation de publication

Bonjour,
Je me permets de vous relancer concernant une autorisation de publication:
Etudiante de dentaire à Nantes, je réalise actuellement ma thèse ayant pour intitulé : "Les protéines de la matrice de l'émail: analyse des résultats cliniques".
Je suis à la recherche d'images de coupes histologiques d'essais cliniques réalisés avec Emdogain, pourriez vous me les faire parvenir?
J'aimerais aussi avoir votre autorisation afin de les insérer dans ma thèse.

Je me suis déjà procurée :

- un schéma en couleur d'un germe dentaire en formation au début de la dentinogénèse radiculaire,
- et un schéma représentant la disparition de la GEH et le début de la cémentogénèse,

Ces schémas proviennent de vos documents, vous serez t'il possible de me donner l'autorisation de les insérer dans ma thèse?

Vous m'avez envoyé de la documentation sur le protocole d'Emdogain, j'ai scanné les images expliquant le protocole, puis-je les insérer dans ma thèse?

D'avance je vous remercie pour l'aide que vous pourrez apporter à l'élaboration de ma thèse,
Cordialement,

Anne-Sophie Bouyer-Bel
12 rue Urvoy de Saint Bedan
44000 Nantes
06 84 21 52 39

----- Original Message -----

From: frederique.bertrand@straumann.com

To: [annso](#)

Sent: Friday, November 10, 2006 9:49 AM

Subject: Re: Fw: Thèse protéines de l'email

Bonjour

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à nos produits

Afin de vous aider au mieux, après les documents que vous avez reçu, je vous adresse également ce jour un CD Rom avec présentation PowerPoint

Nous vous autorisons à utiliser les documents figurant sur les brochures et le CD Rom Emdogain à l'exclusion de toutes les illustrations où il est précisé que les cas ont été mis à disposition par un praticien.

Nous vous remercions également de bien vouloir mentionner pour les documents que vous utiliserez qu'il s'agit de documents Straumann.

Bien cordialement / Best regards

Docteur Frédérique BERTRAND

Product Manager

Straumann France

10, place d'Ariane

Serris

FR-77706 Marne-la-Vallée Cedex 4

Phone: +33 1 64 17 3009

Fax: +33 1 64 17 3010

Email: frederique.bertrand@straumann.com

Homepage: <http://www.straumann.fr>

Résumé :

La découverte de la sécrétion de protéines dérivées de la matrice amélaire par les cellules de la gaine épithéliale de Hertwig et leur rôle déterminant dans l'initiation de la cémentogénèse a été à l'origine de la mise au point d'un produit qui a pour objectif de promouvoir la régénération du parodonte, il s'agit de l'Emdogain® (EMD®).

Ses concepteurs ont eu l'idée qu'en se basant sur les interactions survenant au cours de la rhizagénèse, il serait possible de régénérer les tissus perdus lors de la maladie parodontale, tel était l'objectif thérapeutique de ce produit commercialisé en 1997 par Biora

Dix ans après, une analyse des nombreuses études cliniques testant l'EMD® dans des défauts intra-osseux permet de constater qu'utilisé en complément d'un traitement conventionnel et dans des indications précises, il améliore de façon significative le niveau d'attache clinique et diminue significativement la profondeur des poches parodontales. Les études histologiques ont montré que ce produit permet parfois une régénération de l'ensemble des tissus parodontaux (néo-cément, néo-ligament et néo-os) mais de façon non prévisible. Comparé au débridement chirurgical il donne de meilleurs résultats cliniques et ses résultats sont comparables à la technique de régénération tissulaire guidée. Enfin, le taux de comblement du défaut est amélioré lorsqu'il est combiné à un matériau de greffe.

L'EMD® est un complément qui enrichit notre arsenal thérapeutique, en particulier pour régénérer le parodonte dans certaines indications qu'il faut bien connaître.

Rubrique de classement : PARODONTOLOGIE

Domaine Bibliodent : PARODONTOLOGIE

Mots clés : Protéines émail dentaire - Cément dentaire - Desmodonte - Parodonte, maladie - Régénération.

MeSH : Dental enamel proteins - Dental cementum - Periodontal ligament - Periodontal diseases - Regeneration.

Mots clés Bibliodent : Protéine émail dentaire - Parodontite - Régénération parodontale - Essai clinique - Cémentogénèse.

Jury :

Président : M. le Professeur Olivier LABOUX

Assesseurs : M. le Professeur Wolf BOHNE

M le Docteur Assem SOUEIDAN

M le Docteur Aymeric Le GUIFFANT

Adresse de l'auteur : annsobel@free.fr