

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2015

Thèse n° 2015-TOU3-3075

## **THÈSE**

**Pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie-dentaire**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Marion SIMON**  
le 14 décembre 2015

---

### **Apports de l'acide hyaluronique en thérapeutique parodontale**

Directrice de thèse : Dr DALICIEUX-LAURENCIN Sara

---

#### **JURY**

Président :	Professeur DIEMER Frank
Premier assesseur :	Docteur DALICIEUX-LAURENCIN Sara
Deuxième assesseur :	Docteur GEORGELIN-GURGEL Marie
Troisième assesseur :	Docteur MOURGUES Thibault

➔ DIRECTION

**DOYEN**

Mr Philippe POMAR

**ASSESEUR DU DOYEN**

Mme Sabine JONIOT

**CHARGÉS DE MISSION**

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

**PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE**

Mme Anne-Marie GRIMAUD

**RESPONSABLE ADMINISTRATIF**

Mme Marie-Christine MORICE

➔ HONORARIAT

**DOYENS HONORAIRES**

Mr Jean LAGARRIGUE †

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

**56.01 PÉDODONTIE**

***Chef de la sous-section :***

Professeur d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

***Mme BAILLEUL-FORESTIER***

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN

Mme DARIES, Mr MARTY

Mr DOMINÉ

**56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE**

***Chef de la sous-section :***

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Assistant Associé

Chargés d'Enseignement :

***Mr BARON***

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Mr TOURÉ

Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

**56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE**

***Chef de la sous-section :***

Professeur d'Université :

Maître de Conférences :

Assistant :

Chargés d'Enseignement :

***Mr HAMEL***

Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Mlle BARON

Mr DURAND, Mr PARAYRE

**57.01 PARODONTOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** **Mr BARTHET**  
Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN  
Assistants : Mr MOURGUES, Mme VINEL  
Chargés d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER

**57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION**

***Chef de la sous-section :*** **Mr COURTOIS**  
Professeur d'Université : Mr DURAN  
Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY  
Assistants : Mme BOULANGER, Mme CROS, Mr EL KESRI  
Chargés d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

**57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** **Mr POULET**  
Professeurs d'Université : Mr KEMOUN  
Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET  
Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE, Mme PESUDO  
Chargés d'Enseignement : Mr BLASCO-BAQUE, Mr SIGNAT, Mme VALERA

**58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE**

***Chef de la sous-section :*** **Mr DIEMER**  
Professeurs d'Université : Mr DIEMER  
Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE  
Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DUEYMES, Mr MICHETTI, Mme RAPP  
Assistant Associé : Mr HAMDAN  
Chargés d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

**58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)**

***Chef de la sous-section :*** **Mr CHAMPION**  
Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR  
Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS  
Assistants : Mr CHABRERON, Mr GALIBOURG, Mr HOBEILAH, Mr KNAFO, Mme SELVA  
Chargés d'Enseignement : Mr BOGHANIM, Mr DESTRUHAUT, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENNASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mr POGÉANT, Mr RAYNALDY, Mr GINESTE

**58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** **Mme JONIOT**  
Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE  
Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr NASR  
Assistants : Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT  
Chargés d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mr ETIENNE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

## **Remerciements**

*À notre président du jury,*

Le Professeur DIEMER Franck

- Professeur des universités, Praticien Hospitalier en Odontologie,
- Docteur en Chirurgie-dentaire,
- D.E.A. de Pédagogie (Education, Formation et Insertion) Toulouse Le Mirail,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Responsable du Diplôme Inter Universitaire d'Endodontie à Toulouse,
- Habilitation à diriger des recherches (H.D.R.),
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de ce jury.*

*Pour la qualité de votre enseignement, votre pédagogie et les connaissances que vous nous avez apportées, qu'il nous soit permis de vous témoigner l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.*

*À notre jury de thèse,*

Le Docteur GURGEL-GEORGELIN Marie

- Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie-dentaire,
- Doctorat d'Université – Université d'Auvergne-Clermont I,
- Ancienne interne des Hôpitaux,
- D.E.A. MASS Lyon III,
- Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales.

*Nous vous remercions d'avoir accepté si spontanément de bien vouloir faire partie de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse et tous vos bons conseils au cours de notre formation clinique.*

*Puissiez-vous trouver dans ce travail, le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.*

*À ma directrice de thèse,*

Le Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie-dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie.

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de diriger cette thèse.*

*J'ai été ravie d'avoir suivi votre enseignement académique et clinique tout au long de ces années et c'est avec un grand plaisir que j'ai pu continuer à travailler avec vous sur ce sujet qui me tient énormément à cœur et qui m'a appris beaucoup pour ma pratique future.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde estime.*

*À notre jury de thèse,*

Le Docteur MOURGUES Thibault

- Assistant hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie-dentaire,
- Maîtrise Sciences de la Vie et de la Santé, mention : Analyse fonctionnelle des Génomes
- CES Prothèse, option : Prothèse scellée.

*Vous nous faites l'immense plaisir de siéger au sein de  
notre jury.*

*Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre  
sincère reconnaissance pour la qualité de votre  
enseignement et votre soutien clinique.*

*À l'ensemble du Corps Enseignant  
de la Faculté de Chirurgie Dentaire de TOULOUSE,*

*pour l'enseignement de qualité reçu pendant ces cinq  
années universitaires.*

## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction</b> .....	14
<b>PARTIE A : L'ACIDE HYALURONIQUE</b> .....	15
I- <u>Définition</u> .....	16
1- Historique.....	16
2- Structure.....	17
II- <u>Synthèse</u> .....	17
1- Acide hyaluronique intrinsèque.....	17
a) Production.....	17
b) Dégradation.....	18
2- Acide hyaluronique pharmaceutique.....	19
a) Acide hyaluronique en poudre.....	19
b) Hydrogels.....	20
III- <u>Mécanisme d'action</u> .....	25
IV- <u>Propriétés</u> .....	27
1- Structurelle.....	27
2- Régulatrice.....	28
a) Régulation de la réponse immunitaire.....	31
b) Régulation de l'angiogenèse.....	32
c) Régulation de l'inflammation.....	33
d) Rôle dans la cicatrisation des plaies.....	34
3- Bactériostatique, anti-oxydante et anti-radicalaire.....	35
V- <u>Domaines d'utilisations biomédicales</u> .....	36
1- En médecine.....	36
2- En odontologie.....	36
a) Pathologies articulaires des ATM.....	37
b) Réhabilitation esthétique péri-orale.....	37
c) Pathologies buccales courantes.....	38
d) Implantologie.....	38

<b>PARTIE B : APPLICATIONS DE L'ACIDE HYALURONIQUE EN</b>	
<b>PARODONTOLOGIE</b> .....	40
I- <u>Gingivites</u> .....	41
II- <u>Parodontites chroniques</u> .....	45
1- Complément au débridement parodontal (DSR).....	47
2- Complément à la chirurgie parodontale.....	50
a) Chirurgie de réduction de la poche parodontale.....	50
b) Chirurgie muco-gingivale.....	51
c) Régénération osseuse guidée (ROG).....	52
d) Régénération tissulaire guidée (RTG).....	53
III- <u>Ingénierie tissulaire</u> .....	58
IV- <u>Régénération papillaire</u> .....	62
1- Anatomie et morphologie de la papille interdentaire.....	62
2- Restauration papillaires.....	63
a) Approche chirurgicale et non chirurgicale.....	63
b) Approche biologique.....	64
<b>Conclusion</b> .....	68
<b>Table des illustrations</b> .....	69
<b>Bibliographie</b> .....	71

## **Introduction**

La santé bucco-dentaire passe par une bonne hygiène buccale ainsi que par la maintenance des dents sur l'arcade.

La parodontologie est la base de cette santé buccale puisqu'elle vise à maintenir l'intégrité des tissus de soutien des dents, et permet la mise en œuvre de nombreuses techniques de réhabilitation orale.

Ces dernières années les thérapeutiques en chirurgie-dentaire ont énormément évolué vers l'assistance par ordinateur ainsi que vers une thérapeutique aussi peu invasive que possible.

L'acide hyaluronique, qui est un composant majeur de la matrice extra-cellulaire des tissus humains, a de nombreuses propriétés, est non-antigénique et anti-inflammatoire.

De ce fait il est d'ores et déjà utilisé en chirurgie esthétique aux dépens des matériaux de comblement tels que le collagène.

Son utilisation en chirurgie-dentaire est plus récente et notamment en médecine parodontale où il est souvent utilisé en thérapeutique adjuvante aux traitements des maladies parodontales.

Qu'est-ce qui a conduit à avoir recours à son utilisation en chirurgie-dentaire et plus particulièrement en parodontologie ?

Nous exposerons dans une première partie les différentes propriétés et le rôle de l'acide hyaluronique dans de nombreux mécanismes biologiques.

Ensuite nous verrons quels sont les bénéfices que peut apporter l'acide hyaluronique aux thérapeutiques parodontales actuelles.

**PARTIE A : L'ACIDE HYALURONIQUE**

## **I- Définition**

### 1- Historique

L'acide hyaluronique (AH) a été découvert et nommé ainsi en 1934 dans le département d'ophtalmologie de l'Université de Colombia, par Mr Karl Meyer et Mr John Palmer.

C'est un polysaccharide isolé de l'humeur vitrée de l'œil qui contient un acide uronique « non sulfaté » lié à un hexosamine.

Son nom lui vient à la fois du grec « yal » qui signifie vitreux et « uronique » en raison de la présence d'acide hexuronique. (1)

Depuis la nomenclature internationale des polysaccharides de 1984, on le dénomme également « hyaluronane ». (2)

Bien qu'il ait été découvert en premier lieu au niveau de l'œil, l'AH est retrouvé dans tout l'organisme. Ainsi, il est présent au niveau de nombreux tissus tels que la peau (50% de la quantité totale) et particulièrement au niveau des tissus conjonctifs et épithéliaux, mais également au niveau des cartilages ou encore dans la paroi des vaisseaux.

De plus, l'AH est présent dans les liquides biologiques tels que le liquide synovial ou le sang. (3)

Sa concentration dans les tissus humains va de 0,1 à 5mg/mL (4) et fait qu'un homme de 70Kg va renfermer 15g d'AH. (5)

D'autre part, l'acide hyaluronique est un composant essentiel de la matrice extra-cellulaire (MEC) qui est un élément clé à la fois dans la structure des tissus mais également dans le signallement cellulaire et l'hémostase tissulaire.

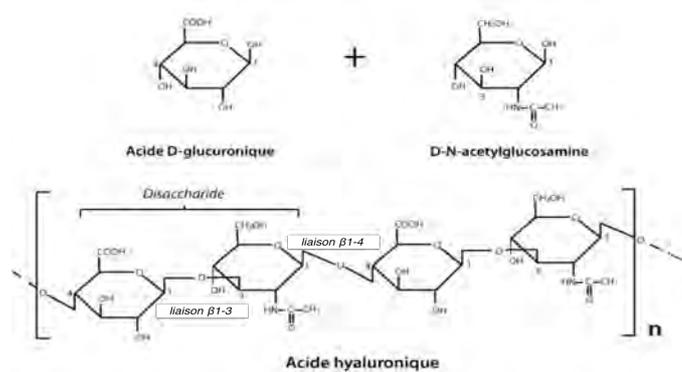
En effet, elle régule les échanges cellules-matrice et cellules-cellules ainsi que l'entrée et la sortie des éléments nutritifs et des déchets, tout ceci dans les conditions physiologiques et pathologiques.

(6)

## 2- Structure

L'AH appartient à la famille des glycosaminoglycanes (GAG).

En effet, il est constitué de la répétition d'une unité disaccharidique : un hexoamine, le N-acétyl-D-glucosamine lié par une liaison glycosidique  $\beta(1-3)$  à un acide uronique, l'acide D-glucuronique. L'assemblage par liaison  $\beta(1-4)$  de ces disaccharides forme l'AH qui à la différence des autres GAG n'est ni sulfaté ni associé à une protéine. (7)



*Figure 1* : Structure de l'acide hyaluronique, d'après (7)

Sa taille et son poids moléculaire sont très variables, allant de 1 à 10 000 kD ( $10^3$  à  $10^7$  Da) pour des longueurs de 2  $\mu\text{m}$  à 25  $\mu\text{m}$ .

## II- Synthèse

### 1- Acide hyaluronique intrinsèque

#### a) *Production*

L'AH est produit par de nombreuses cellules épithéliales, mésenchymateuses, immunitaires et hématopoïétiques. (7)

L'étude de Prehm en 1984 (8) a montré que l'acide hyaluronique est synthétisé non pas au niveau de l'appareil de Golgi comme les autres GAG mais au niveau de la face interne de la membrane plasmique de la cellule par des protéines transmembranaires, les Hyaluronates Synthéthases (Hyaluronic Acid Synthetase => HASs)

Il existe 3 isoformes de ces protéines enzymatiques qui allongent le polymère par addition alternée de ses 2 unités constitutives et le libèrent en cours de synthèse, directement dans l'espace extracellulaire, au travers de la membrane plasmique, ce qui lui permet d'atteindre une taille considérable. (sans détruire la cellule). (2) (9)

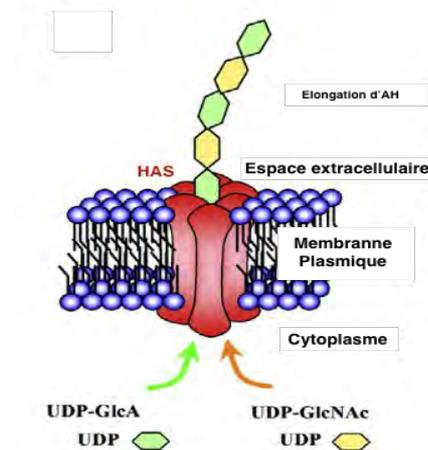


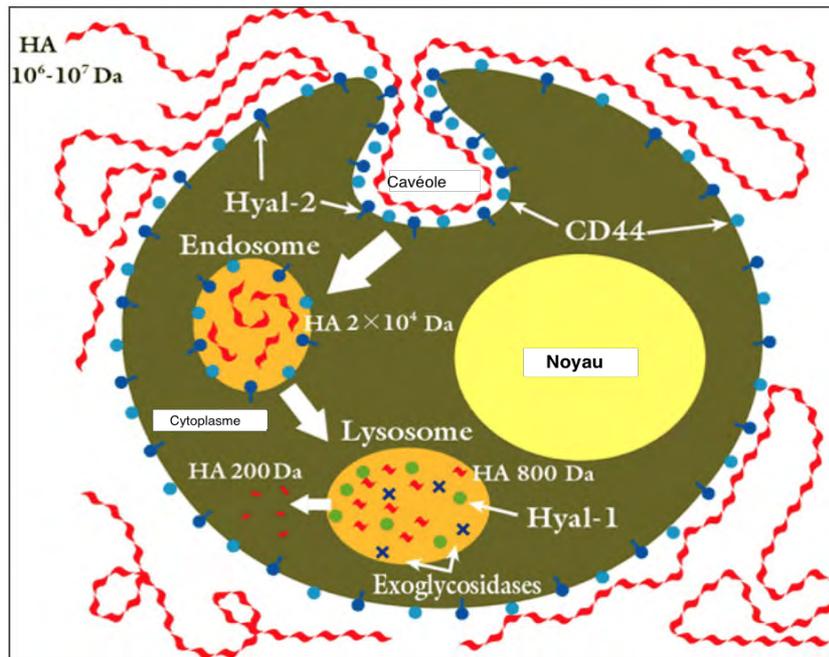
Figure 2 : Synthèse de l'AH (24)

### b) Dégradation

Le turn-over est rapide et différent selon les tissus, allant de 3 à 5 minutes dans le sang à quelques heures (peau) ou quelques semaines (cartilage) en fonction des voies de dégradation. De ce fait, 33% de la masse de l'acide hyaluronique retrouvée dans notre corps est renouvelée chaque jour. (10)

La dégradation de l'AH se fait à travers le réseau lymphatique essentiellement et par des mécanismes locaux mettant en jeu des enzymes spécifiques, les hyaluronidases, qui agissent de la manière suivante : (6)

- Les AH de taille allant de  $10^6$  à  $10^7$  Da se retrouvent dans l'espace extra cellulaire.
- Au niveau de la membrane cellulaire, ils vont se lier aux récepteurs CD44 ou bien à HYAL-2, ce qui conduit à la formation d'une cavéole d'endocytose.
- A l'intérieur de l'endosome, HYAL-2 clive les liaisons  $\beta(1-4)$  et donne des disaccharides d'AH de  $10^4$  Da.
- C'est à l'intérieur des lysosomes que HYAL-1 va dégrader les fragments d'AH de  $10^4$  Da en oligosaccharides de 800 Da. (o-AH).
- Enfin, les fragments de 200 Da vont se retrouver dans le cytoplasme où sous l'action d'autres enzymes ils seront réduits en sucres simples afin d'être réutilisés dans divers cycles métaboliques.



*Figure 3* : Cycle de dégradation de l'acide hyaluronique, (24)

La dégradation de l'AH, lors de situations de stress comme une lésion tissulaire, se fait également par des radicaux libres oxygénés. (11)

## 2- Acide hyaluronique pharmaceutique

### a) AH en poudre

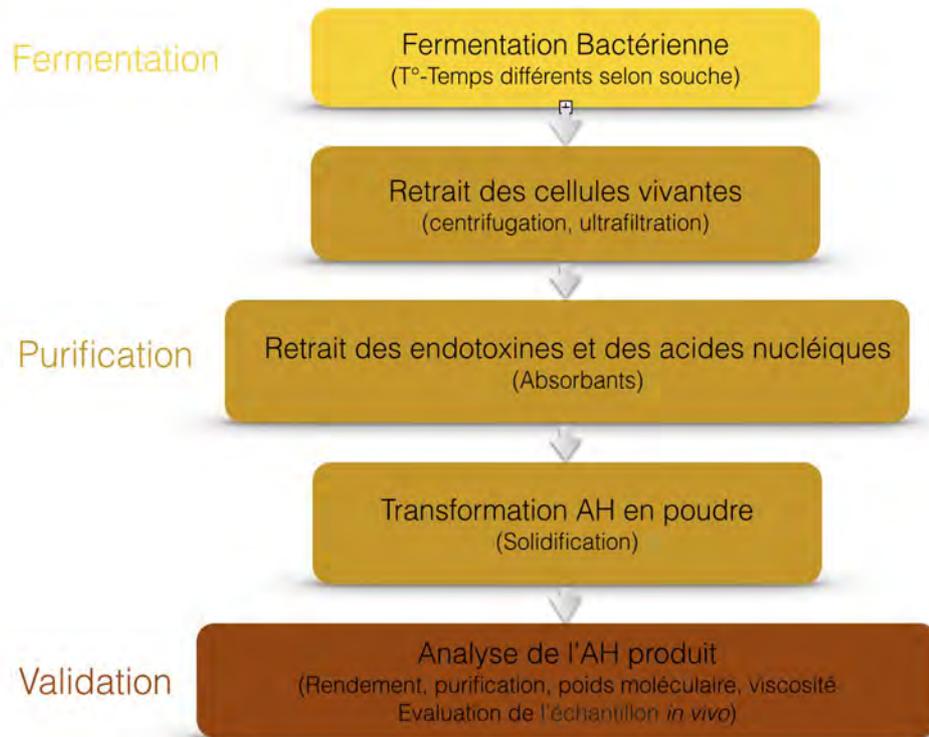
Il est obtenu par 2 procédés industriels :

Pendant longtemps, il a été extrait des crêtes de coq, broyées et traitées chimiquement. Mais le produit final présentait beaucoup d'impuretés.

Maintenant, il est synthétisé par fermentation bactérienne.

Certaines bactéries qui produisent naturellement beaucoup d'AH, comme le *streptococcus zooepidemicus* ou *bacillus subtilis*, sont cultivées pour obtenir, après plusieurs étapes de purification, de l'AH de haut poids moléculaire (environ égal à  $10^6$ Da) aux effets anti-inflammatoires.

Cette technique permet d'avoir une purification meilleure et un rendement plus important puisqu'après 25h de culture du *streptococcus zooepidemicus*, on obtient entre 6 et 6,5g/L d'AH. (12)



*Figure 4:* Schéma illustrant les différentes étapes de l'obtention d'AH de synthèse par fermentation bactérienne, inspiré de (12)

### *b) Hydrogels*

Actuellement, l'AH utilisé dans le milieu médical et dans les biotechnologies se trouve sous forme d'hydrogel.

→ Définition, caractéristiques :

Plusieurs définitions existent pour les décrire. Ils sont définis généralement comme un matériel à deux ou plusieurs composants qui se présentent comme un réseau en trois dimensions de chaînes de polymères et d'eau, et qui remplit les espaces entre les macromolécules. (13)

En pratique, pour obtenir des hydrogels capables de gonfler et d'occuper l'espace, des polymères synthétiques, qui sous la forme non réticulé sont solubles, sont utilisés et peuvent passer d'une forme à l'autre.

Différentes classifications existent en fonction de la nature et du nombre de polymères, en fonction de leur apparence (matrice, microsphère etc..) ou bien encore en fonction du type de réticulation de leur jonction (chimique avec jonctions permanentes ou physique avec jonctions intermittentes). (13)

Les hydrogels doivent avoir des caractéristiques bien particulières qui sont : (13) (14)

- Capacité d'absorption :

Elle doit être importante et la plus élevée possible sous contrainte de charge.

D'autre part, il doit être possible de faire varier le taux d'absorption (porosité et taille des particules) en fonction de l'utilisation.

- Taux de composé soluble et de monomère résiduel le plus faible.

- Assez solide pour protéger les cellules des fortes compressions.

- Gélification assez lente pour permettre l'encapsulation de cellules et en même temps assez rapide pour rester au niveau du site d'injection.

- pH neutre après le gonflement.

- Biodégradable, sans relargage d'espèce toxique.

- Sans odeur, incolore.

- Stabilité et longévité pendant le stockage et dans l'environnement d'application.

- Injectables.

→ Production

L'hydrogel d'AH ainsi obtenu contient :

- Dérivé d'AH

- Agent de réticulation

- Solution tampon

- *Dérivé d'AH*

Dans les hydrogels, le polymère est obtenu soit par polymérisation du monomère hydrophile, soit par modification ou fonctionnalisation du polymère existant (naturel ou artificiel). (13)

De nombreuses modifications chimiques de l'AH ont été réalisées pour donner des dérivés d'AH que l'on peut classer en 2 catégories :

- Dérivés « monolithiques » de l'AH : c'est une forme modifiée d'AH mais qui ne peut pas former de nouvelles liaisons chimiques dans un tissu ou une cellule et qui doit être transformé et fabriqué sous différentes formes.

- Dérivés « vivants » de l'AH : Eux peuvent se lier chimiquement à d'autres molécules thérapeutiques ou d'autres cellules. Ils sont en général utilisés sous une forme 3D. (15)

Les homopolymères modifiés chimiquement permettent une dégradation intrinsèque et sont reconnus par les systèmes biologiques.

Ils sont obtenus de différentes manières :

→ Par réaction chimique d'addition et de condensation.

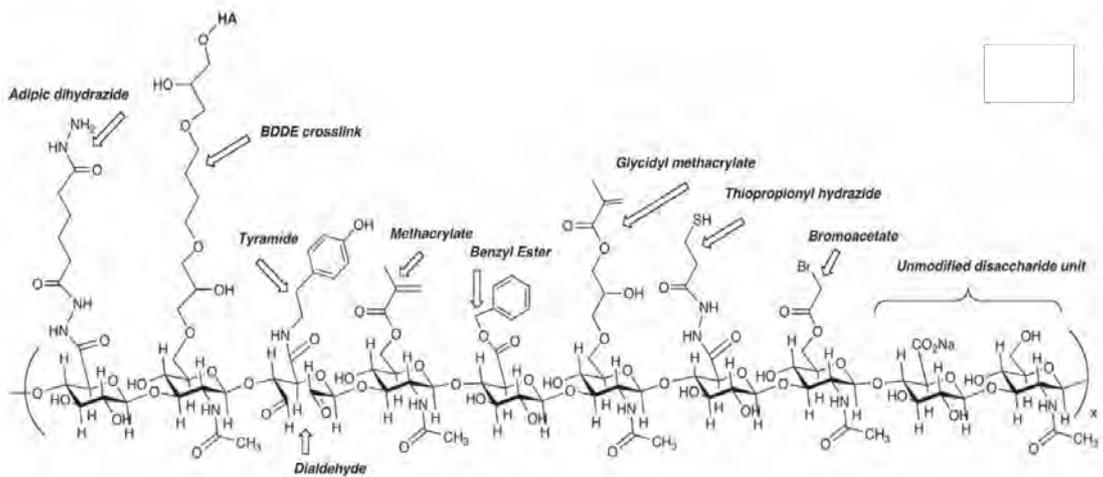
Ainsi par réticulation, on associe à l'AH des molécules telles que des aldéhydes, de la tyramine etc..

→ Photopolymérisation et électropolymérisation.

Des groupes méthacrylates qui sont sensibles à la lumière peuvent, par exemple, être ajoutés à l'AH.

L'avantage est que le lieu et le moment d'activation sont contrôlés.

→ Association de polymérisation radicalaire et d'addition chimique aux dérivés d'AH. (15)



**Figure 5:** Schéma d'exemples de modifications chimiques apportées à l'AH (15)

- Solution tampon

- Agent de réticulation

Ils sont nombreux et variés et créent des liaisons covalentes entre les chaînes d'AH.

Le degré de réticulation influence facilité d'injection et la viscosité du gel, tout comme la longueur des chaînes d'AH, ce qui conditionne la vitesse de dégradation du produit après son injection. (7)

Ainsi un taux de réticulation bas va donner un gel de consistance molle, ce qui facilitera son injection mais rendra sa dégradation plus aisée. (16)

→ Galénique

L'AH de synthèse est commercialisé sous différentes formes. (17)

Product	Content	Molecular weight	Origin of Hyaluronan (HY)	Company
Aminogam®	Gel sodium hyaluronate	NA	NA	Errekappa Euroterapici (Spa, Italy)
Gengigel®	Gel 0.2% sodium hyaluronate Gel 0.8% sodium hyaluronate	High (1–1.8 × 10 <sup>6</sup> Da)	<i>S. equi</i>	Ricerfarma (Milan, Italy)
Healon GV®	Gel 14 mg/ml sodium hyaluronate	High	Rooster's comb	Pharmacia & Upjohn (Uppsala, Sweden)
High MW-hyaluronic acid	Carrier	High (2 × 10 <sup>6</sup> Da)	<i>S. equi</i>	DENKA Co., Ltd. (Tokyo, Japan)
HYAFF®	Gel ester of hyaluronic acid with benzyl alcohol	Low (5–7.3 × 10 <sup>5</sup> Da)	<i>S. equi</i>	Anika Therapeutics (Bedford, USA)
Hyaloss Matrix (based on HYAFF®)	Fibres ester of hyaluronic acid with benzyl alcohol	Low (5–7.3 × 10 <sup>5</sup> Da)	<i>S. equi</i>	Meta G.C.M. (Reggio Emilia, Italy)

BDNF, brain derived neurotrophic factor; MW, molecular weight; NA, not available; *S. equi*, *Streptococcus equi*.

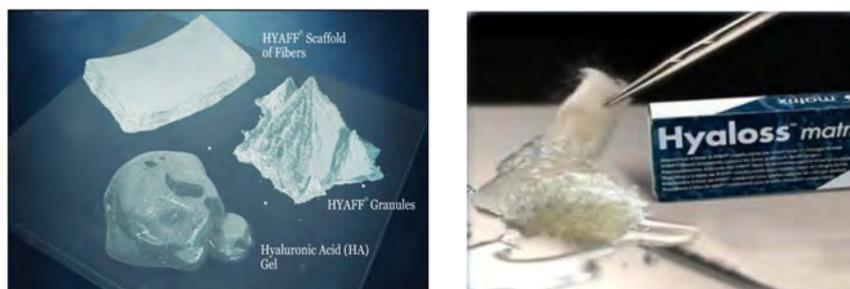
**Tableau 1:** Aperçu des produits à base d'AH utilisés en thérapeutique parodontale chirurgicale et non chirurgicale (17)

Parmi ces produits, le Gengigel® est largement utilisé en application supra ou sous gingivale, pour le traitement des maladies parodontales.



**Figure 6:** Présentation d'un Gengigel® (62)

La Hyaloss® Matrix est également largement commercialisée. Elle est obtenue à partir du HYAFF® et dans son état solide se présente sous forme de fibres. Lorsqu'elle est hydratée, elle prend une consistance de gel et relargue de l'acide hyaluronique pendant 10 jours. (18)



**Figure 7:** Représentation du HYAFF® et de Hyaloss® matrix (18)

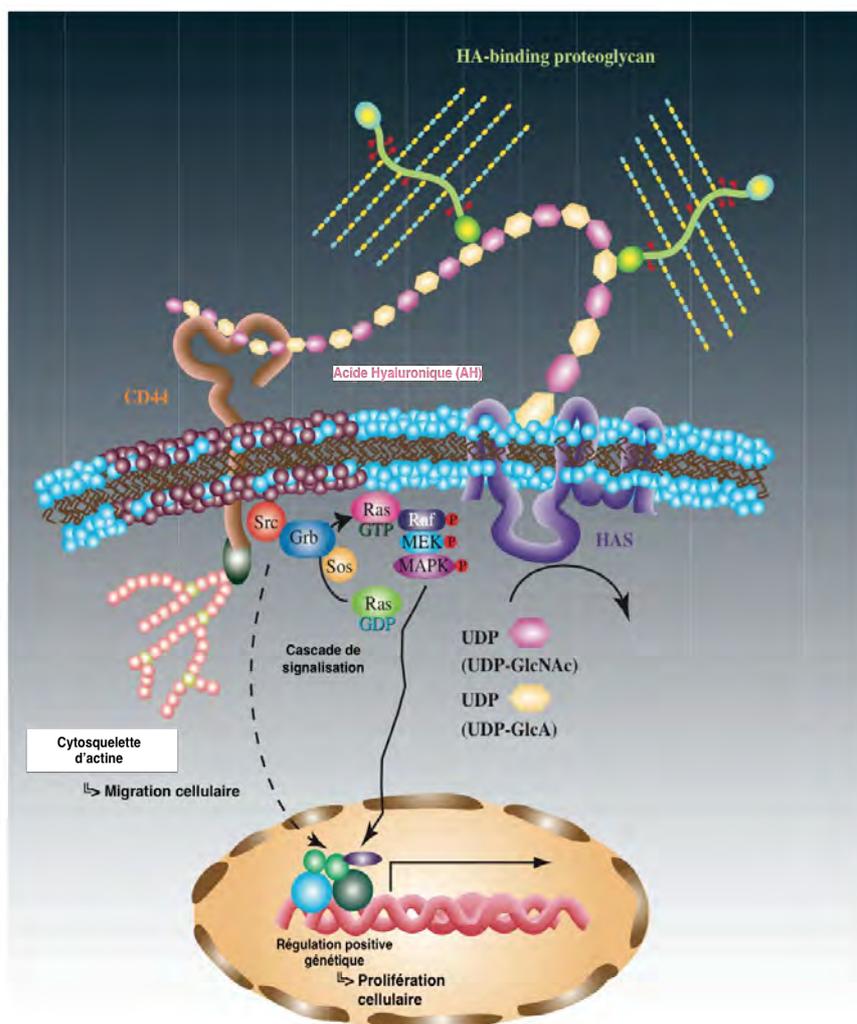
L'acide hyaluronique intrinsèque est un glycosaminoglycane essentiel de la matrice extra-cellulaire, synthétisé au niveau de la membrane plasmique de nombreuses cellules et dont le métabolisme est régulé par les hyaluronate synthétases et les hyaluronidases.

L'acide hyaluronique de synthèse, utilisé dans les thérapeutiques actuelles est obtenu à partir d'une fermentation bactérienne suivi de modifications chimiques des polymères d'AH, qui conduisent à la commercialisation d'hydrogels injectables.

### III- Mécanisme d'action

Une fois L'AH synthétisé, les molécules peuvent être libres dans l'espace extra-cellulaire ou bien restent rattachées à la membrane plasmique par les HAS ou bien par l'intermédiaire de leur récepteur spécifique, le CD44 pour former une couche d'AH péricellulaire. (19)

Libérés dans l'espace extracellulaire, les fragments d'AH sont incorporés à la MEC et sont capables d'interagir, par l'intermédiaire de récepteurs, avec d'autres composants de cette dernière pour transmettre différents signaux cellulaires (en fonction du récepteur et de la taille du fragment d'AH qui le lie) et influencer de ce fait le comportement des cellules, agissant ainsi sur leur différenciation, leur migration etc.. (20)



**Figure 8 :** Exemple de mécanisme d'action de l'acide hyaluronique (20)  
Liaison AH à des récepteurs membranaires => cascade de signalisation et réarrangement du cytosquelette d'actine  
=> Migration et prolifération cellulaire

Ainsi, bien qu'il se trouve en général sous une forme soluble dans la matrice extra-cellulaire, l'AH peut se lier à des glycoprotéines transmembranaires, les « hyaladhérines ». (par exemple, les récepteurs CD44, RHAMM, TLR-2 et 4, HARE...) (19)

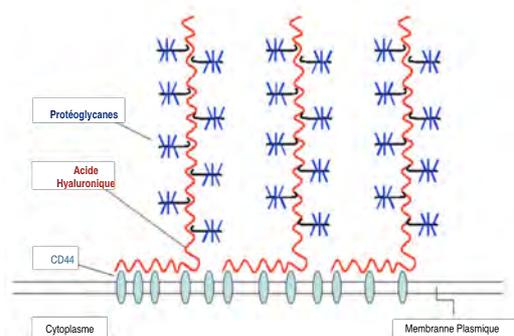
D'autre part, l'AH peut interagir avec des hyalectans, des protéoglycanes appartenant à la famille des « hyaladhérines », grâce à leur « module de liaison » et à une protéine de liaison stabilisatrice essentielle à cette fixation. (Neurocan, Brevican, Versican..) (21) (22)

Interactions	Actions
AH-CD44	Développement cellulaire, inflammation, recrutement et activation $\lambda$ T, Croissance tumorale et métastases
AH-RHAMM	Lésion et réparation tissulaire, Oncogénèse et migration cellules tumorales
AH-HARE AH-LYVE-1	Endocytose AH et élimination lymphatique, développement des lymphatiques
AH-TLR-2/4	Réponse immunitaire inné, protection des cellules épithéliales
AH-Brevican AH-Neurocan	Développement neuronal, invasion tumorale, lésions tissulaires cérébrales
AH-Agrecan AH-Versican	Intégrité structurale et fonction mécanique des tissus

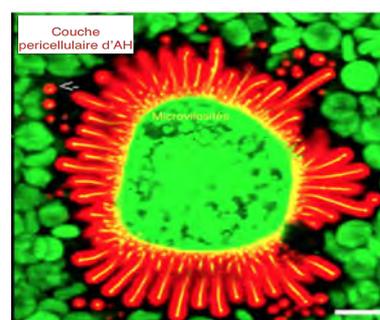
**Tableau 2 :** Résumé des différentes actions de la liaison AH-proéines porteuses

Enfin l'AH peut rester attaché au niveau de la membrane plasmique et former un manteau péricellulaire (« glycocalyx ») qui permet par exemple l'assemblage de la MEC, la régulation de la prolifération et migration cellulaire, mais également la protection des cellules contre des virus ou des lymphocytes cytotoxiques ou bien encore la protection du blastocyte lors du développement. (23) (24)

D'autre part, cet AH péricellulaire a un rôle dans la mécano-transduction et la réponse cellulaire à une tension mécanique, permettant ainsi la synthèse d'une matrice qui rend les cellules et les tissus capables de s'adapter au nouvel environnement. (22)



**Figure 9:** Schéma de l'organisation de la couche l'AH péricellulaire (22)



**Figure 10:** Microvillosités cellulaires recouvertes du manteau d'AH (22)

## IV- Propriétés

Deux fonctions essentielles : (25)

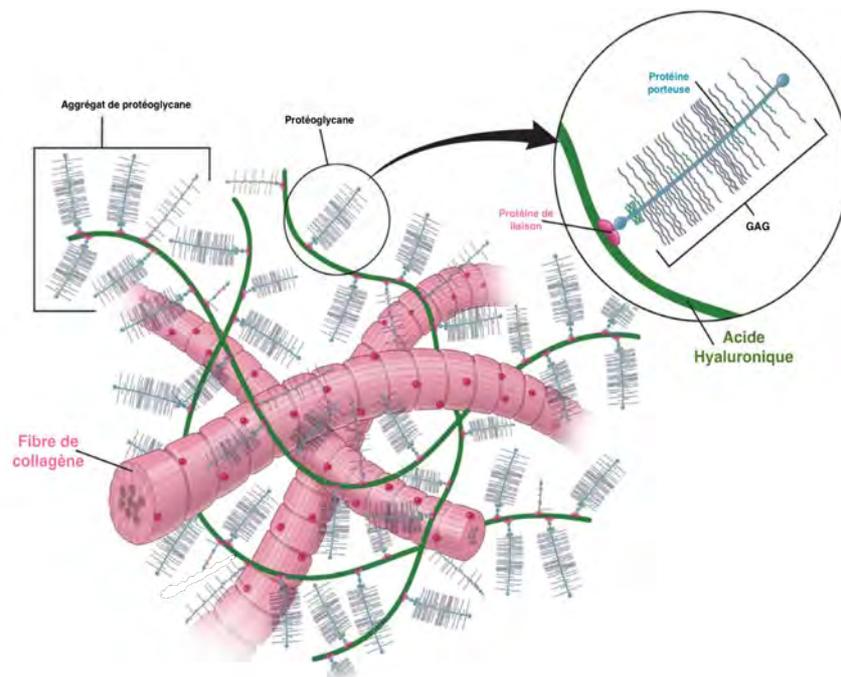
- rôle structurel : Constituant de l'architecture des tissus
  - augmente le volume de la MEC par emplissage en renfermant eau et ions
- rôle régulateur de la signalisation cellulaire :
  - interaction avec des constituants de la MEC
  - interaction avec des récepteurs membranaires.

### 1- Structurelle

C'est sous sa forme native de haut poids moléculaire que l'acide hyaluronique joue un rôle structurel important au sein de la MEC.

En effet, il sert de molécule liante, puisqu'il peut s'associer à de nombreux autres composants et s'imbriquer entre les nombreuses fibres de la MEC des tissus conjonctifs, épithéliaux et neurologiques.

Ainsi, il sert de support à d'autres GAG pour former des agrégats de protéoglycanes chargés négativement, ce qui leur permet d'attirer d'autres substances telles que des molécules d'eau ou des facteurs de croissance. (5) (26) (27)



*Figure 11:* Structure d'un agrégat de protéoglycanes au sein de la MEC (27)

D'autre part, les propriétés hydrophiles et visco-élastiques de l'AH lui permettent de contrôler la turgescence des tissus et la bonne hydratation de la MEC.

En effet, l'AH grâce à sa structure linéaire, sa configuration hélicoïdale et ses charges négatives, peut attirer et renfermer un grand nombre de molécules d'eau (1g d'AH peut retenir 6L d'eau) (23)

De plus, il possède une viscosité élevée qui s'accroît avec sa concentration et la longueur de ses chaînes, lui permettant de se dilater en solution et d'agir comme un matériau de comblement déformable, puisqu'il peut occuper un volume 30 à 50 fois plus important que le volume sec correspondant. (26) (5).

Si sa concentration dans un tissu atteint 1%, il prend une consistance de gel et agit comme un amortisseur, un lubrifiant. (29) (30)



*Figure 12:* Illustration de la fixation des molécules d'eau par l'AH, d'après (30)

Enfin, par leur encombrement stérique, les réseaux d'AH agissent comme une barrière de diffusion et contrôlent le passage des autres substances à travers l'espace intercellulaire.

Ainsi, plus la taille des fragments d'AH augmente, moins d'espace est disponible pour le passage des molécules. (31)

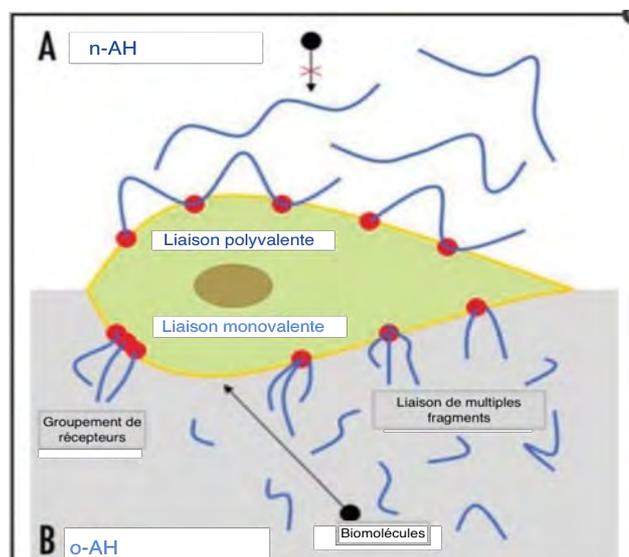
## 2- Régulatrice

De par leur capacité de liaison, les fragments d'AH sont capables d'agir de manière différente sur le métabolisme des cellules ainsi que sur les différentes réponses de l'hôte à un stimulus.

Les fonctions de l'acide hyaluronique sont diverses et font suite soit à l'interaction de l'AH avec ses récepteurs, soit à une production importante d'AH dans des conditions particulières telles qu'un traumatisme local ou une inflammation. (16)

**Elles dépendent de la taille de ses fragments.**

Par exemple, une concentration importante d'AH de haut poids moléculaire inhibe la croissance cellulaire alors que l'inverse se produit à faibles concentrations d'AH de bas poids moléculaire.(24) (32)



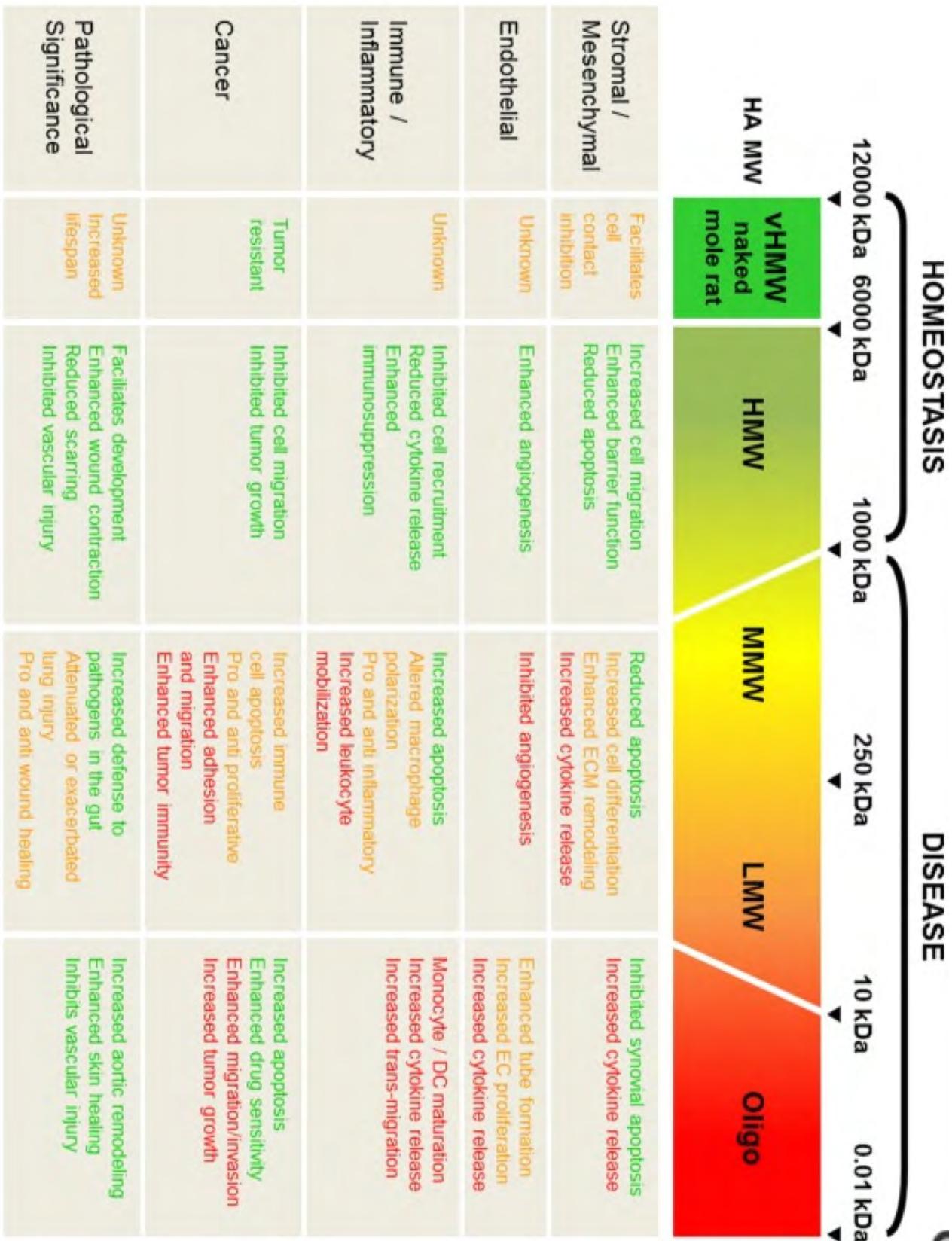
*Figure 13* : Schéma des fonctions régulatrices de l'AH en fonction de la taille des fragments, inspiré de (32)

Ainsi, dans des conditions normales, c'est la forme native de haut poids moléculaire de l'AH (n-AH de  $10^5$  à  $10^6$  Da) qui prédomine, ce qui maintient les cellules en quiescence (soit en inhibant les interactions cellules-cellules soit en empêchant les substrats d'accéder au récepteur (26)) ainsi que l'intégrité tissulaire. (33)

Suite à une lésion tissulaire, l'accumulation de o-AH (20 à 800 Da) agit comme le signal d'alarme d'un dérèglement et entraîne l'activation de nombreuses cascades de signalisation cellulaire qui vont moduler les effets inflammatoires, angiogéniques et de remodelage des tissus de l'AH conduisant à la cicatrisation.

Des AH de haut poids moléculaire ainsi qu'une importante concentration d'AH se révèlent être anti-angiogéniques, anti-inflammatoires et induisent les processus de réparation tissulaire. (34)

Des oligosaccharides d'AH de petite taille interagissent de manière spécifique avec certains récepteurs de la membrane cellulaire se montrant pro-angiogénique et induisant une réponse inflammatoire. (35) (36)



*Tableau 3:* Sommaire et importance pathologique de la taille des fragments d'AH (36)

En vert : rôle positif de l'AH dans la fonction et réparation tissulaire, En rouge : effet défavorable de l'AH, En orange : réponses incertaines ou contradictoires selon les sources

a) Régulation de la réponse immunitaire

L'acide hyaluronique va surtout agir au niveau de la migration des cellules impliquées dans l'immunité.

Les cellules immunitaires sont recrutées le long des parois vasculaires et notamment grâce aux liaisons créées par l'AH entre les récepteurs CD44 des cellules endothéliales et les CD44 des cellules immunitaires, permettant ainsi l'extravasation de ces dernières. (21)

Lors d'une lésion tissulaire, il y a une production de radicaux libres et d'enzymes protéolytiques qui conduisent à la dégradation de l'AH et à l'apparition d'oligosaccharides d'AH.

Ces o-AH vont interagir avec les TLR-2 et 4 et activer la fonction cytotoxique de certaines cellules telles que les macrophages ou bien encore la prolifération de substances pro-inflammatoires telles que les IL-1 et TNF- $\alpha$ .

Lorsque la réparation du tissu est obtenue, il y a une augmentation de la production des n-AH qui se lie aux CD44 des lymphocytes T ce qui inhibe la voie de signalisation des TLR, permettant de stopper la phase inflammatoire. (16)

Ceci laisse à penser que la prévention de la production de o-AH serait une bonne thérapeutique pour pallier au rejet de greffes en empêchant notamment une réponse inflammatoire produite par les cellules de l'immunité innée.

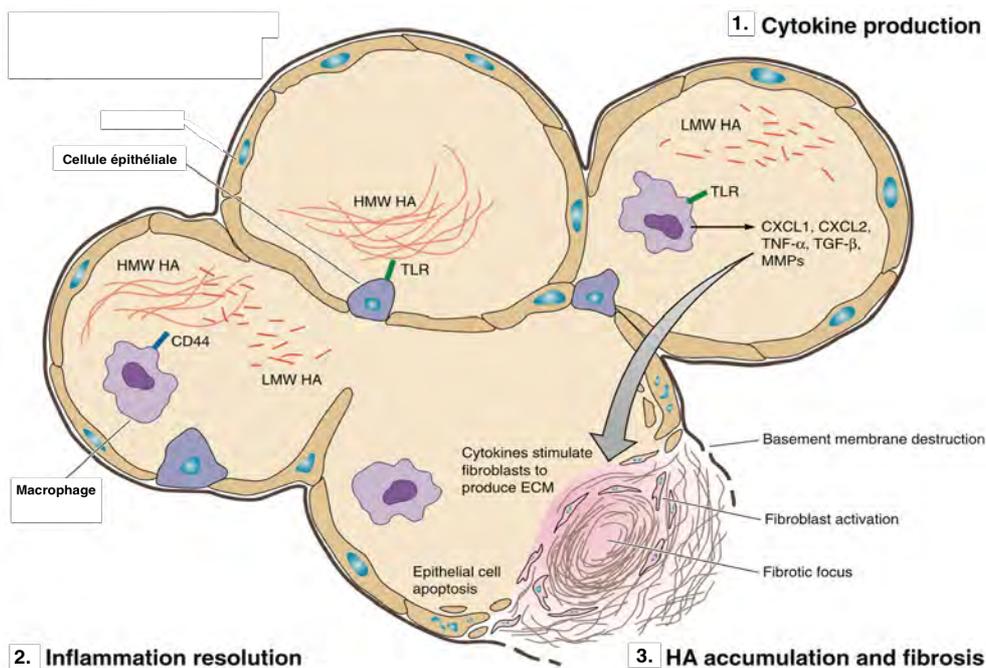


Figure 14 : Mécanisme d'action de l'AH lors d'une plaie, inspiré de (21)

### b) Régulation de l'angiogenèse

Elle est double en fonction de la taille des chaînes.

L'AH agit sur les cellules endothéliales qui sont un élément clé de la formation de nouveaux capillaires. En effet, elles tapissent la face interne des vaisseaux et régulent les échanges à travers la barrière vasculaire ainsi que la tonicité des muscles lisses de la paroi vasculaire.

→ o-AH : pro-angiogénique

L'étude de Gao et al de 2008 (33) analyse l'effet angiogénique des différents fragments d'AH (o-AH ou n-AH) et montre d'une part que les o-AH stimulent la prolifération des cellules endothéliales vasculaires et d'autre part que la fermeture des plaies est beaucoup plus rapide suite à l'exposition aux o-AH plutôt qu'aux n-AH.

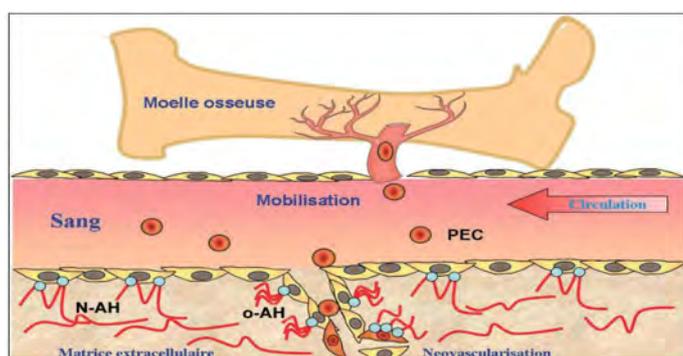
Cette étude révèle également qu'il faut une concentration minimale de o-AH pour stimuler la prolifération et la migration des cellules endothéliales alors que des concentrations plus faibles en o-AH suffisent à induire la cascade de signalisation cellulaire.

Lataillade confirme l'induction de la mitose et de la prolifération des cellules endothéliales par l'AH de faible poids moléculaire et montre que son interaction avec les RHAMM induit le remodelage du cytosquelette favorisant ainsi leur migration. (38)

→ n-AH : anti-angiogénique

Ils ont des propriétés anti-inflammatoires et anti-angiogéniques.

En effet, leur interaction avec les CD44 des cellules endothéliales, conduit à l'inactivation du signal cellulaire et à la quiescence des cellules. (38)



*Figure 15:* Implication des différents fragments d'AH dans l'angiogenèse (38)

c) Régulation de l'inflammation

L'AH agit surtout sur le recrutement et le chimiotactisme des substances inflammatoires comme les cytokines en interagissant avec des récepteurs spécifiques.

Ainsi suite à un stimulus inflammatoire, les radicaux libres et les enzymes protéolytiques vont dégrader l'AH en o-AH. Leur interactions avec les CD44 et TLR-4, des fibroblastes notamment, va conduire à la transcription des gènes de molécules inflammatoires telles que les cytokines, TNF- $\alpha$ , IL-6 etc..., qui en retour activent la synthèse d'AH de haut poids moléculaire, ce qui dans un premier temps entretient l'inflammation.

Par la suite, cette production de n-AH va déplacer et masquer l'accès des o-AH aux récepteurs et conduire à la résolution de l'inflammation et à la réparation tissulaire grâce à la prolifération des fibroblastes qui vont former les tissus fibrotiques. (21) (33)

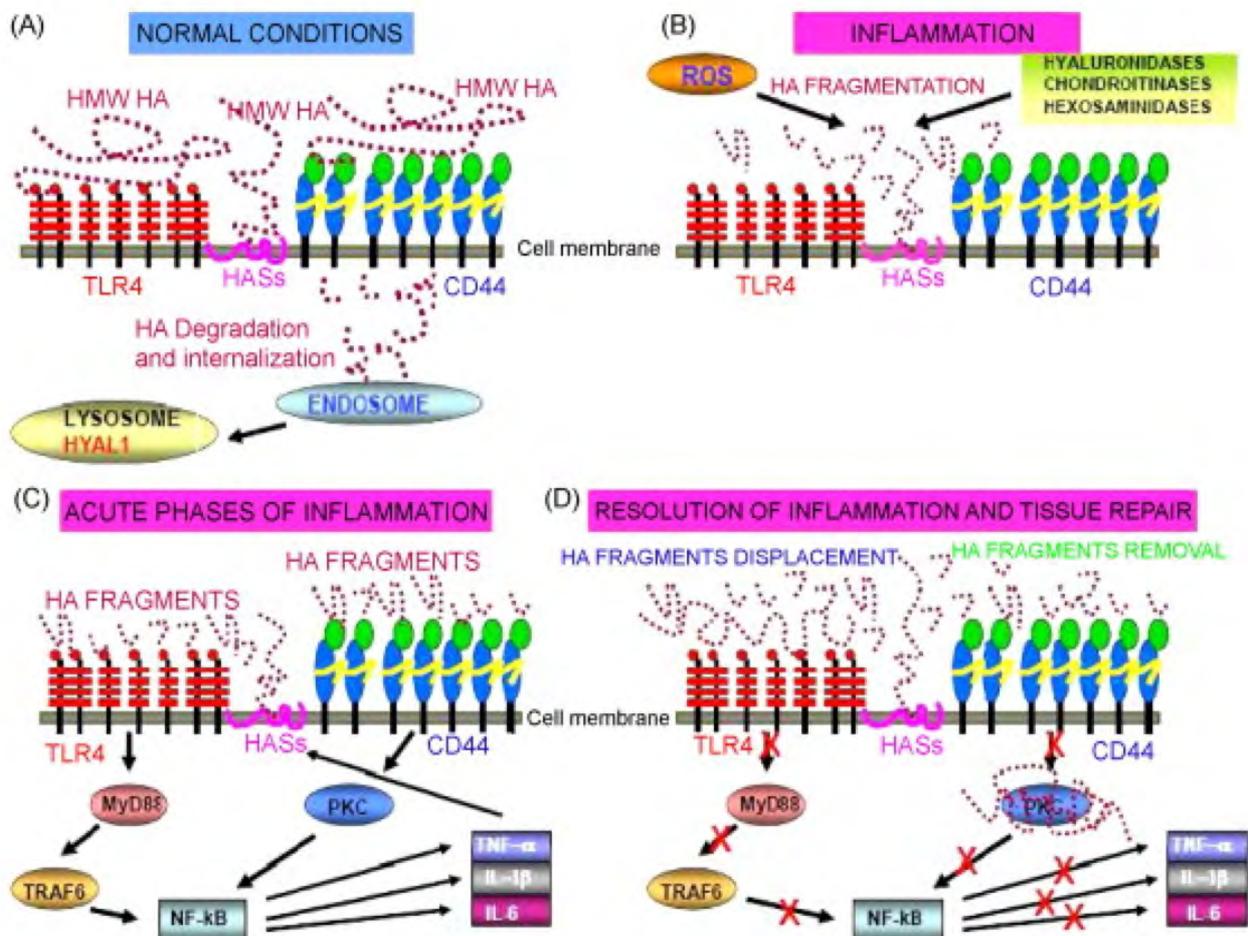


Figure 16: Schématisation de l'implication de l'AH dans la réponse inflammatoire (33)

*d) Rôle dans la cicatrisation des plaies*

La cicatrisation d'une plaie passe par 3 phases, en commençant par le chimiotactisme des cellules qui s'accumulent et détruisent le tissu lésé et en se terminant par la formation d'une nouvelle matrice extra-cellulaire.

L'AH agit lors de ces 3 phases. (38) (39)

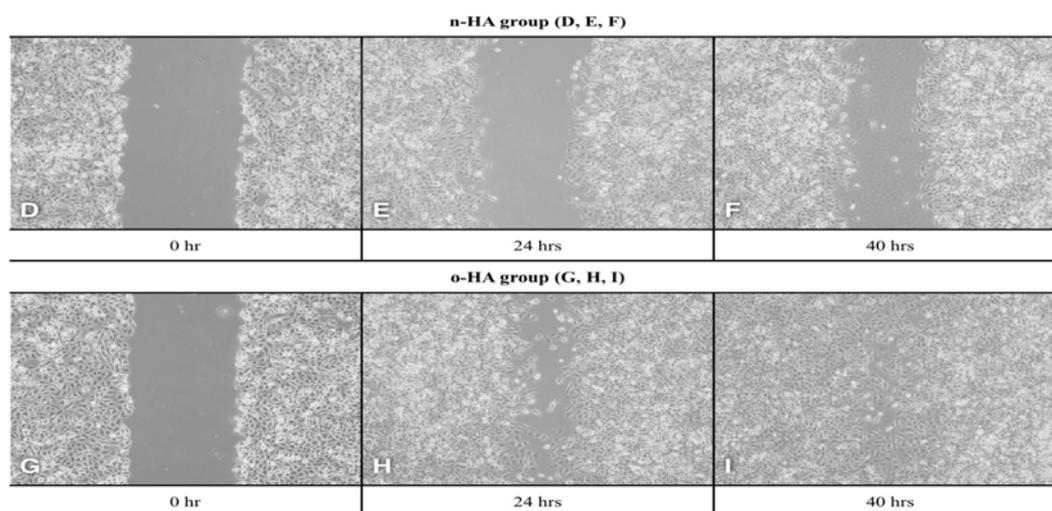
Tout d'abord a lieu la phase inflammatoire.

La concentration élevée des o-AH qui interagissent avec les CD44 des cellules de la plaie, entraîne la diapédèse des leucocytes et des macrophages et stimule la production de cytokines pro-inflammatoires.

Ensuite vient la phase proliférative avec une augmentation de la concentration de o-AH. Cela permet l'organisation et la stabilisation d'une matrice extra-cellulaire du tissu de granulation bien hydratée qui facilite la migration des fibroblastes à ce niveau-là, conduisant à la formation des capillaires et d'un granulome au niveau de la plaie.

Enfin la cicatrisation passe par une phase de remodelage des tissus, où a lieu la synthèse des n-AH aux dépens des o-AH qui tendent à disparaître. C'est maintenant les n-AH qui se lient au CD44 stoppant la signalisation qui conduisait à la prolifération des cellules endothéliales.

D'autre part, Gao dans son étude montre que la fermeture des plaies est beaucoup plus rapide lorsque la couche des cellules endothéliales de la plaie est exposée aux fragments d'o-AH plutôt qu'à la forme native (n-AH). (37)



**Figure 17 :** Résultats de l'étude de Gao qui compare la fermeture de la plaie lorsque les cellules sont exposées aux n-AH (images D, E, F) et aux o-AH (images G, H, I)

### 3- Propriété bactériostatique, anti-oxydante et anti-radicalaire

L'étude de Pirnazar (40) en 1999 montre l'effet d'AH de différentes tailles sur diverses bactéries orales.

De ce fait, une concentration élevée d'AH de taille moyenne serait la situation dans laquelle l'AH a l'effet bactériostatique le plus important et notamment sur l'Aa (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) et le *Staphylococcus aureus*.

D'autre part, une concentration moyenne d'AH de haut poids moléculaire se révèle être également bactériostatique sur toutes les bactéries testées.

L'étude montre également que l'AH ne semble pas avoir d'effet bactéricide.

D'autre part, l'AH piège les radicaux libres et les oxydants. (11)

Les propriétés de l'AH sont diverses et expliquent son implication dans l'homéostasie cellulaire et tissulaire du corps humain :

- Remplissage des espaces
- Homéostasie de l'eau dans le corps
- Barrière de diffusion
  - Anti-inflammatoire
  - Angiogénique
  - Cicatrisation des plaies
  - Bactériostatique
  - Anti-oxydant et anti-radicalaire

## **V- Domaines d'utilisations**

### 1- En médecine

Pour ses propriétés anti-inflammatoires en orthopédie, ophtalmologie ainsi que pour ses propriétés rhéologiques en dermatologie, pour le comblement tissulaire. (41)

Ainsi on l'utilise en visco-supplémentation au niveau d'articulations arthrosiques (42) (43) ou plus récemment chez les personnes souffrant de tendinopathies. (44)

En ophtalmologie, le recours à l'AH est devenu courant lors des micro-chirurgies pour protéger les organes ou bien encore dans le traitement des xéropthalmies. (28)

D'autre part, la biocompatibilité et la présence en grande quantité d'AH au niveau de la peau (50% de sa quantité totale s'y trouve) a largement répandu son utilisation en tant que matériau de comblement en chirurgie esthétique. (45)

Enfin l'AH est également utilisé en médecine diagnostique, puisque la variation de sa quantité au niveau de certains tissus ou organes est associée à de nombreuses maladies.

Ainsi, il va servir de marqueur biologique pour le diagnostic de ces pathologies, et notamment pour celui des cancers. (46) (47) (48)

### 2- En odontologie

De nos jours, le domaine d'utilisation de l'AH en chirurgie-dentaire est assez large. En effet, il peut servir à la fois pour traiter les pathologies de l'ATM mais également lors de pathologies buccales courantes ou bien encore en réhabilitation esthétique péri-orale.

Une thèse a été soutenue par Mlle Choukroun Elise en 2013 et portait sur « L'acide hyaluronique : intérêts et perspectives au niveau de la sphère buccale ». (49)

Ainsi sont repris ici brièvement les résultats de ses recherches.

*a) Pathologies articulaires des ATM*

→ Arthrose

L'AH injecté a différentes fonctions au niveau de l'ATM.

Tout d'abord, il permet la lubrification et a un rôle d'amortisseur. D'autre part, il active la synthèse endogène d'AH et présente une action antalgique.

On l'utilise pour la visco-supplémentation des ATM arthrosiques, en complément d'arthrocentèse (lavage articulaire).

Les différentes études montrent toutes une action antalgique importante de l'AH.

Cependant, l'amélioration de l'ouverture buccale et l'amélioration de l'efficacité masticatoire sont deux paramètres qui varient en fonction des études.

→ Luxations discales

Là encore, il est utilisé pour la visco-supplémentation lors de déplacements discaux réductibles et non réductibles.

Les études montrent une diminution de la douleur mais pas nécessairement une amélioration de l'ouverture buccale. Cependant, l'injection d'AH associée à l'arthrocentèse semble plus bénéfique que l'injection seule d'AH.

*b) Réhabilitation esthétique péri-orale*

Le chirurgien-dentiste a le droit d'injecter de l'AH en péri-buccale seulement à des fins thérapeutiques, c'est à dire pour « parfaire le traitement prothétique de leur patients » (citation de Nora Berra, secrétaire d'état en charge de la santé) et après avoir suivi une formation.

Ce droit s'accompagne d'obligation médico-légales comme la constitution d'un dossier, d'un devis préalable, d'un compte rendu opératoire etc...

Ainsi, l'injection d'AH par les chirurgiens-dentistes formés est possible au niveau du sillon nasogénien, des rides péribuccales, du contour et de la commissure des lèvres ainsi que pour augmenter le volume des lèvres.

*c) Dans des pathologies buccales courantes*

L'AH n'est plus injecté, comme dans les utilisations précédemment décrites, mais son application est faite sous la forme d'un gel topique (à 0,2 ou 0,8% d'AH)

→ Aphthose

Etant une lésion ulcérate de la muqueuse buccale, l'AH va agir en diminuant la douleur, en améliorant la cicatrisation muqueuse et en réduisant significativement le nombre d'aphtes dans les aphtoses récidivantes.

Cependant, il ne présente pas d'effet dans la maladie de Behçet.

→ Lichen Plan Buccal

L'AH améliore la douleur en créant une barrière mais n'améliore pas vraiment les symptômes cliniques.

→ Xérostomie

L'AH semble être un bon candidat en tant que substitut salivaire de part ses propriétés biochimiques et rhéologiques qui sont proches de celle de la salive.

Pradhan-Bhatt dans son étude de 2013 sur des rats, utilise un système de culture hydrogel 3D d'AH pour encapsuler les acini muqueux humains et permettre leur croissance et leur différenciation ainsi qu'augmenter leur survie à long terme.

Bien qu'il faille ajouter d'autres substances pour obtenir une unité salivaire complète, polarisée et fonctionnelle, ce modèle semble prometteur puisque suite à une stimulation, il produit des protéines et du fluide. **(50)**

*d) En implantologie*

L'injection d'AH se fait après extraction dentaire pour diminuer le temps nécessaire à la cicatrisation osseuse et permettre la pose d'implants.

L'AH peut également être injecté deux mois après la pose de l'implant pour améliorer la cicatrisation et diminuer les complications.

	<b>Médecine</b>	<b>Odontologie</b>
<b>Pathologies Articulaires</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Arthrose</li><li>- Tendinopathie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Arthrose de l'ATM</li><li>- Luxation discale</li></ul>
<b>Chirurgie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Esthétique du visage</li><li>- Ophtalmologique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Esthétique péri-buccale</li><li>- Implantaire</li></ul>
<b>Traitement de pathologies courantes</b>	Xérophtalmie	<ul style="list-style-type: none"><li>- Xérostomie</li><li>- Aftose</li><li>- LPB</li></ul>
<b>Médecine Diagnostique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cancers</li><li>- Affections pulmonaires, cardio-vasculaires ...</li></ul>	

***Tableau 4*** : Récapitulatif du domaine d'utilisation biomédicale de l'AH

**PARTIE B : APPLICATIONS DE L'ACIDE HYALURONIQUE  
EN PARODONTOLOGIE**

Maintenir l'intégrité du système d'attache parodontal qui agit comme une barrière contre l'invasion microbienne est essentiel pour prévenir la destruction des tissus parodontaux profonds (os alvéolaire, cément, ligament parodontal).

L'acide hyaluronique est un composant essentiel de la MEC du ligament parodontal et le GAG le plus abondant à ce niveau-là.

De manière physiologique, l'AH est présent dans le fluide gingival ainsi que dans tous les tissus parodontaux. De ce fait, il est retrouvé de manière très abondante dans la gencive, le desmodonte et en plus faible quantité dans les tissus minéralisés tels que l'os alvéolaire et le cément. (51)

Il est synthétisé par toutes les cellules parodontales à savoir les fibroblastes, les ostéoblastes, les cémentoblastes et les cellules desmodontales dans leurs tissus respectifs.

Les maladies parodontales, ont une composante infectieuse et un caractère inflammatoire dans lequel l'AH est impliqué.

Il a été démontré que dans de telles conditions, il y a une perte rapide de la quantité d'AH de haut poids moléculaire alors que le taux de o-AH dans le fluide gingival est augmenté.

Ceci conduit à une perte des fonctions de l'AH ainsi qu'à l'augmentation des radicaux libres oxygénés (OH et O<sub>2</sub><sup>-</sup>) qui contribuent à la destruction parodontale. (52) (53) (54)

De ce fait, l'AH peut à la fois agir sur l'évolution des maladies parodontales et être ciblé ou utilisé au cours des traitements visant à rétablir un système d'attache fonctionnel.

## **I- Gingivites**

La gingivite est une lésion inflammatoire localisée au parodonte superficiel, c'est à dire l'épithélium gingival et le tissu conjonctif sous-jacent, sans atteinte des structures parodontales profondes. La gingivite a un caractère réversible.

Leur prévalence dans les pays industrialisés est de 90 à 100%, surtout chez les personnes jeunes.

Les signes cliniques d'une gingivite sont un changement de couleur, de forme et de texture de la gencive (signe de l'inflammation), ainsi qu'un saignement spontané ou provoqué, une douleur localisée et l'apparition de fausses poches (résultant d'une hypertrophie gingivale, sans migration apicale de l'attache épithéliale).

Il existe différents types de gingivites parmi celles qui ont une origine inflammatoire. De nombreuses études se sont portées sur l'effet bénéfique ou non de l'AH au niveau de gingivites induites par la plaque bactérienne.

Nakatani retrouve de manière physiologique la présence d'AH au niveau du fluide gingival et du sérum sanguin chez les patients atteints de gingivite mais il est absent du fluide gingival lors de gingivites ulcéro-nécrotiques sévères en raison de l'activité importante des hyaluronidases. (55)

Le traitement des gingivites passe par l'enseignement des techniques d'hygiène orale permettant un bon contrôle de plaque ainsi que par un assainissement de la surface des dents pour enlever la plaque et le tartre.

Cependant après le détartrage, des agents peuvent être utilisés en application locale par les patients chez eux pour maintenir la santé parodontale.

Plusieurs études ont été menées pour étudier l'efficacité de l'AH dans le traitement des gingivites.

Les 5 études référencées ici utilisent l'AH sous différentes formes galéniques, seul ou en complément des techniques d'hygiène buccale conventionnelles, ou bien encore en complément au détartrage. Elles incluent entre 50 et 105 patients qui présentent une gingivite chronique sans poches parodontales ou  $< 3\text{mm}$ . La période d'étude s'étend de 1 semaine à 1 mois.

	Produit	Intervention	Periode application	Fréquence application	Lecture des résultats	Indice de plaque (%)	Saignement au sondage (%)	Inflammation gingivale	Etude microbienne
<b>Jentsch</b> 2003		AH vs placebo	21 jours	2x par jour	à 3 semaines	T : 99 -> <b>3,4</b> C : 100 -> <b>75</b>	T : 1,53 -> <b>0,068</b> C : 1,30 -> <b>0,94</b>		Lysozyme <b>Peroxydase</b>
<b>Pistorius</b> 2005	Gengigel® spray	AH vs rien	7 jours	5x par jour	à 1 semaine	T : 83,8 -> C : 80,4 ->	T : 72,9 -> <b>40,7</b> C : 68 -> 61,4		<b>Ecoulement du fluide gingival</b>
<b>Sapna</b> 2011	Gengigel® Supra ging Sub ging	AH sup vs AH supra et sub vs Det + AH sup vs Det	21 jours	2x par jour x1	à 3 semaines	G1 : 1,76 -> 1,18 G2 : 1,75 -> 1,03 G3 : 1,68 -> <b>0,70</b> G4 : 1,74 -> 0,92	G1: 90,66 -> 24,3 G2: 89,46 -> 34,21 G3: 90,66 -> 24,30 G4: 91,42 -> 28,41	<b>G3&lt;G4&lt;G2&lt;G1</b>	<b>G3:</b> Prolifération cellulaire de l'épithélium gingival
<b>Sahayata</b> 2014	Gengigel® 0,2%	Détartrage + AH vs Det + placebo vs Det	28 jours	2x par jour	à 4 semaines	G1 : 3,16 -> 2,30 G2 : 2,89 -> 2,60 G3 : 2,99 -> 2,60	G1 : 1,51 -> <b>0,85</b> G2 : 1,72 -> <b>1,39</b> G3 : 1,81 -> <b>1,22</b>	G1: 1,51 -> <b>0,85</b> G2: 1,52 -> <b>1,27</b> G3: 1,54 -> <b>1,13</b>	pas de différence
<b>Rodrigues</b> 2010	BdB 0,025% AH 0,2% CHX	AH vs CHX vs rien	4 jours	2x par jour	à 4 jours	G1 : ↘ G2 : ↘ témoin			<b>Croissance Pg et Aa (avec AH)</b>

**Tableau 5:** Synthèse des résultats des différentes études portant sur l'utilisation de l'AH dans le traitement des gingivites

Sahayata (56) a récemment montré que bien que le détartrage soit efficace dans le traitement des gingivites, son effet est amélioré par l'AH qui diminue le saignement et l'écoulement du fluide gingival qui agit comme un réservoir microbien.

De plus, il confirme que l'utilisation topique d'AH comme anti-inflammatoire améliore significativement les symptômes cliniques.

Jentsch en 2003 (57) observe également qu'à partir du 7ème jour de traitement, l'indice de saignement papillaire est significativement amélioré chez le groupe ayant utilisé un gel d'AH.

Ce résultat est aussi observé en 2005 par Pistorius (58) suite à l'application d'un spray d'AH.

Cependant ces deux dernières études montrent des résultats différents en ce qui concerne l'indice de plaque qui est resté inchangé dans l'étude de 2005 alors que Jentsch note une diminution significative de cet indice à partir du 4ème jour d'application du gel d'AH.

Cette dernière observation est également faite par Sapna (59) qui ajoute que les propriétés anti-inflammatoires, anti-oedémateuses et bactériostatiques de l'AH potentialisent l'effet du détartrage lors de gingivites induites par la plaque et que l'application d'AH en intrasulculaire semble être plus adaptée qu'une application supra-gingivale.

Bien qu'utilisé sous une autre forme (bain de bouche d'AH), Rodrigues (60) conclut lui aussi à une diminution de l'accumulation de plaque lorsque l'on utilise de l'AH.

Cependant, les mêmes résultats sont obtenus avec l'utilisation de chlorhexidine (CHX) qui pour l'auteur reste l'agent de référence dans le traitement des gingivites mais suggère d'utiliser l'AH comme une alternative à la chlorhexidine en cas d'allergie ou d'effets secondaires.

L'application topique d'AH suite au détartrage dans le traitement des gingivites :

- Potentialise les effets bénéfiques de l'assainissement parodontal
- Diminue l'inflammation gingivale
- N'a pas d'effet certain sur l'accumulation de plaque
- N'a pas d'effets secondaires rapportés

Dans ce contexte, l'AH serait un bon candidat dans le traitement de la gingivite et donc dans la prévention de la parodontite (52).

## II- Parodontites Chroniques

Les parodontites chroniques sont des maladies inflammatoires et infectieuses de tous les tissus de soutien des dents, conduisant à la destruction progressive des tissus parodontaux profonds.

Elles ont un caractère irréversible et s'accompagnent d'une migration de l'épithélium de jonction le long de la racine de la dent, ce qui conduit à l'apparition de poches parodontales et de récessions gingivales, qui sont des signes cliniques de cette affection.

La prévalence des parodontites est variable au sein de la population mais chez les personnes de plus de 40 ans, elles sont la cause principale de la perte des dents.

Pour quantifier l'étendue et la sévérité de la parodontite ainsi que la réponse au traitement, il faut évaluer le système d'attache.

Ainsi la différence de mesure entre la perte d'attache finale et sa valeur initiale va nous permettre d'évaluer l'importance du gain d'attache clinique, qui est un marqueur de l'efficacité du traitement parodontal.

L'acide hyaluronique, de par ses propriétés anti-inflammatoires et bactériostatiques, semblerait être un atout dans le traitement des parodontopathies.

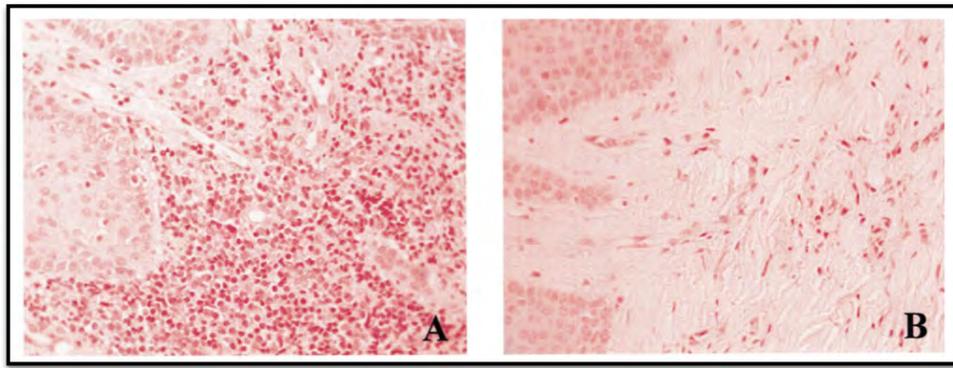
Mesa en 2002 (34) a montré un effet bénéfique de l'utilisation d'AH seul, sur le caractère inflammatoire des parodontites.

En effet, après avoir réalisé des biopsies gingivales chez des patients atteints de parodontite chronique, il a testé l'application pendant 1 mois d'un gel d'AH de haut poids moléculaire, sans aucun autre traitement parodontal associé.

Les résultats montrent que chez 67% des patients il y a eu une réduction de l'infiltrat inflammatoire, accompagnée d'une réduction de l'indice de saignement.

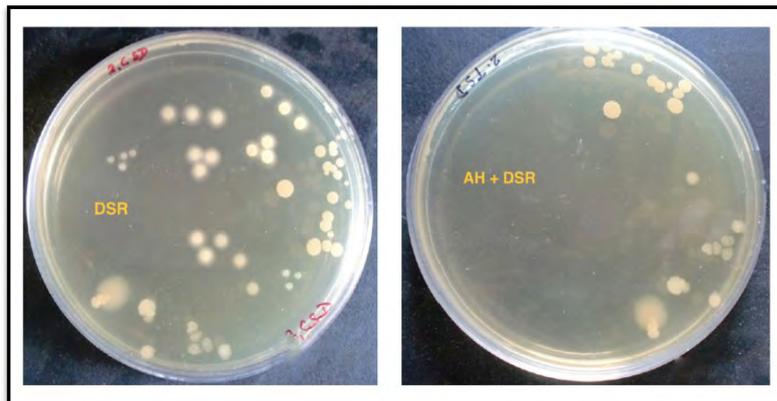
De plus, la profondeur des poches parodontales est restée inchangée ou améliorée chez les patients testés alors qu'elle a augmenté chez le groupe contrôle, ce qui montre que l'AH a un rôle sur la progression de la maladie parodontale.

Enfin, l'amélioration des signes cliniques est corrélée avec la diminution de la prolifération des fibroblastes et des lymphocytes des cellules épithéliales chez le groupe traité.



*Figure 18:* Illustration de l'étude de Mesa, montrant l'importance de l'infiltrat inflammatoire chez le groupe contrôle (A) par rapport au groupe traité avec Gengigel® (B)

Très récemment, Polepalle (61) a montré un effet bénéfique de l'AH en complément d'un débridement non chirurgical sur tous les paramètres cliniques de la parodontite et son analyse microbienne a révélé une diminution significative des colonies bactériennes (CFU) chez le groupe recevant de l'AH par rapport à un groupe témoin, confirmant ainsi l'effet bactériostatique de l'AH observé par Pirnazar (40) et Eick (62).



*Figure 19:* Colonies bactériennes de l'étude de Polepalle

Les résultats précédents laissent à penser que l'application d'AH pourrait largement potentialiser les bénéfices apportés par les traitements parodontaux chirurgicaux et non chirurgicaux en cas de parodontites.

### 1- En complément du débridement parodontal (DSR)

Le DSR est le traitement de première intention lors des parodontites dont la profondeur de poche ne dépasse pas 5mm et consiste à arrêter le processus inflammatoire en déstabilisant et retirant le biofilm sous gingival pathogène et en restaurant une flore bactérienne et un environnement compatible avec la santé parodontale.

Ainsi le DSR permet une désorganisation mécanique du biofilm en supra et sous gingival nécessaire au traitement des parodontites chroniques. (63)

De plus il est montré que le taux de réduction de la profondeur des poches parodontales par DSR est le plus important lorsque ces dernières sont profondes (>6 mm) plutôt que quand leur profondeur est faible (1 à 4 mm) ou modérée (4 à 7 mm). Il en est de même pour le gain d'attache clinique qui peut aller jusqu'à 1,19 mm en cas de poche parodontale initiale profonde. (64)

Cependant, l'efficacité du DSR est dépendante du type de lésion et de son accès.

De ce fait, pour prévenir la recolonisation bactérienne et pour pallier aux limitations techniques, des agents anti-microbiens, tels que des antiseptiques ou bien des antibiotiques ont été utilisés en complément du débridement parodontal.

Ainsi le recours à une antibiothérapie locale (65) ou systémique (66) répond à des indications bien précises et peut malgré tout ne pas suffire. C'est pourquoi l'utilisation d'AH semble être indiquée dans les cas de moindre réponse au traitement antibiotique.

De nombreuses études depuis les années 2000 ont été menées pour tester l'efficacité ou non de l'AH en tant que thérapie adjuvante dans le traitement non chirurgical des parodontites chroniques.

Nous allons analyser les résultats de 10 études qui testent l'AH comme adjuvant à un débridement radiculaire.

Les critères d'inclusion des études sont en général des patients atteints de parodontites chroniques modérées à sévères et chez lesquels au moins 5 sites ont des profondeurs de poches parodontales au sondage >5 mm.

La taille des échantillons varie de 9 à 60 patients, la période d'application du gel d'AH varie entre 1 et 45 jours, la période de suivi va de 3 semaines à 1 an.

	AH utilisé	Intervention	Site d'application AH	Fréquence d'application	Periode d'application	Lecture des résultats	Saignement au sondage (%)	Profondeur de Poche (mm)	Gain niveau d'attache clinique
<b>Engstrom et al.</b> 2001	HealonGV®	DSR + AH vs DSR	Sous gingival	x3	14 jours	à 12 mois		T : 6,4 -> 3,9 C : 6,8 -> 3,7	
<b>Xu et al.</b> 2004	Gengigel® 0,2%	DSR + AH vs DSR	Sous gingival	x7	42 jours	à 12 semaines	T : 78 -> 19 C : 72 -> 23	T : 5,3 -> 4,3 C : 5,2 -> 4,2	T : 1mm C : 0,9mm
<b>Johannsen et al.</b> 2009	Gengigel® 0,8 %	DSR + AH vs DSR	Sous gingival	x2	7 jours	à 12 semaines	T : 74,5 -> 22 C : 58 -> 25	T : 4,2 -> 3,2 C : 4,2 -> 3,4	T : 0 C : -0,1 mm
<b>Pilloni et al.</b> 2011	HYAFF®	DSR + AH vs DSR	Supra gingival	x21	21 jours	à 21 jours	T : 39,6 -> 2,9 C : 31,1 -> 7,1	T : 3,3 -> 2,5 C : 3,3 -> 3	T : 0,3 mm C : 0
<b>Bevilacqua et al.</b> 2012	Aminogam®	DSR + AH vs DSR + placebo	Sous gingival	x5	45 jours	à 90 jours	T : 72,7 -> 4,5 C : 72,7 -> 18,2	T : 6,14 -> 4,64 C : 6,36 -> 5,36	T : 1,05 mm C : 0,86 mm
<b>Gontiya et al.</b> 2012	Gengigel® 0,2%	DSR + AH vs DSR	Sous gingival	x4	21 jours	à 12 semaines	T : 100 -> 2 C : 100 -> 21	T : 6,57 -> 4,82 C : 6,42 -> 4,94	T : 1,31 mm C : 0,92 mm
<b>Eick et al.</b> 2013	Gengigel® 0,8% Gengigel® 0,2%	DSR + AH vs DSR	Sous gingival Supra gingival	x1 x28	1 jour 14 jours	à 6 mois	T : 16,3 -> 7,46 C : 18,8 -> 5,18	T : 4,2 -> -1,07 C : 4,1 -> -0,82	T : 1,24 C : 1,34
<b>Chauthan et al.</b> 2013	Gengigel® gel à 1,5% CHX	DSR + AH vs DSR + CHX vs DSR	Sous gingival	x1	1 jour	à 3 mois		T : 5,93 -> 3,43 C : 5,90 -> 4,3	T : 1,25 mm C : 0,55 mm
<b>Rajan et al.</b> 2014	Gengigel® 0,2%	DSR + AH vs DSR		x2	3 mois	à 12 semaines	T : 100 -> 6 C : 100 -> 48	T : 6,33 -> 2,49 C : 6,09 -> 4,36	T : 3,27 mm C : 1,64 mm
<b>Polepalle</b> 2015	Gengigel® 0,8%	DSR + AH vs DSR	Sous gingival	x2	3 mois	à 12 semaines	T : 100 -> 20 C : 100 -> 80	T : 4,99 -> 2,45 C : 5,21 -> 4,49	T : 2,72 mm C : 0,7 mm

**Tableau 6:** Récapitulatif des spécificités et des résultats des études portant sur l'adjonction d'AH au DSR lors du traitement non chirurgical des parodontites chroniques,

Inspiré de (17)

T = groupe testé, C= groupe témoin de contrôle avec en gras les **résultats statistiquement significatifs (p<0,05)**

Polepalle (61) en 2015 a montré une amélioration significative de tous les paramètres cliniques gingivaux (indice de saignement au sondage et inflammation gingivale) et parodontaux (profondeur de poche et gain d'attache clinique) suite à l'application d'AH en complément d'un débridement radiculaire.

Cet effet bénéfique de l'AH sur l'inflammation gingivale est également observé par Pilloni (67) et Gontiya (62), qui lui confirme l'efficacité du DSR et conclue que l'AH améliore les paramètres cliniques gingivaux et aide à prévenir la progression de la maladie parodontale.

Johannsen (69) et Bevilacqua (70) notent en plus d'une diminution statistiquement différente de l'indice de saignement, une profondeur de poche significativement diminuée quand on utilise de l'acide hyaluronique.

En plus de la réduction de la profondeur de poche, Eick (62) conclut que l'AH stabilise les faibles taux de la flore microbienne parodontopathogène, et prévient la ré-augmentation de certaines bactéries. (*Pg, Aa et Campylobacter rectus*).

Malgré l'efficacité de l'AH sur les indices gingivaux et la profondeur de poche, c'est seulement en 2013 (71) et dans les années suivantes (52) (61) que l'on va noter un gain d'attache clinique significativement plus important quand on utilise l'AH en adjuvant au DSR par rapport à un débridement seul.

Enfin il faut noter que tous ces résultats sont opposés à ceux d'Engström (72) et Xu (73) qui quelques années plus tôt, ne concluaient pas à une amélioration de la santé parodontale suite à l'utilisation de l'AH en complément d'un DSR, ni à son effet sur la flore microbienne.

L'application sous-gingivale d'AH en complément d'un débridement parodontal :

- Diminue les marqueurs cliniques de l'inflammation gingivale
- Améliore la réduction des poches parodontales
- Augmente de manière plus ou moins importante le gain d'attache clinique
- N'a pas d'effet sur l'accumulation de plaque
- N'a pas d'effets secondaires observés

L'hétérogénéité des études sur le mode d'administration et le produit utilisé ne permet pas d'émettre des recommandations quant à l'administration d'AH dans le traitement non chirurgical des parodontites chroniques. (Bertl, 2015)

## 2-Associé à la chirurgie parodontale

Dans certaines formes avancées de parodontites, le contrôle de plaque et le traitement non chirurgical ne suffisent pas.

Ainsi, 2 à 3 mois après le DSR (temps nécessaire pour observer la réponse tissulaire induite par le débridement non chirurgical) s'il persiste des poches parodontales profondes (> 6mm), le recours à la chirurgie parodontale est indiqué.

Le but de la régénération parodontale est de restaurer *ad integrum* la connexion des tissus parodontaux entre eux, en respectant la fonction et l'architecture, c'est à dire en créant une entité parodontale (os, cément, ligament) et une nouvelle attache fonctionnelle, à la différence de la réparation parodontale qui ne respecte que l'architecture (création d'un long épithélium de jonction, qui sert de barrière à la contamination bactérienne).

De par l'apport bénéfique de l'AH en complément du DSR, de nombreux auteurs se sont penchés sur l'intérêt de l'AH au cours des chirurgies du parodonte dans le but d'obtenir une régénération parodontale.

En effet, la propriété bactériostatique de l'AH montrée par Pirnazar (1999) et récemment confirmée par Eick et Polepalle, laisse à penser que l'AH associé à la régénération tissulaire minimiserait la contamination bactérienne lors des chirurgies. (39)

### *a) Chirurgie de réduction de la poche parodontale.*

Fawzy El-Sayed (74) mène une étude en 2012 qui a pour but d'évaluer cliniquement l'effet de l'adjonction d'un gel d'AH lors d'une chirurgie parodontale d'assainissement.

Ainsi 14 patients sont retenus, présentant une lésion infra-osseuse associée à une profondeur de poche au sondage > 5 mm. Chez tous les patients, un lambeau de Widman modifié est levé, un débridement a lieu et selon le groupe, l'application d'AH (Gengigel® 0,8%) ou d'un placebo est réalisée.

Ainsi à 6 mois, il observe une différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne le gain d'attache, qui est supérieur dans le groupe testé (3,5 mm par rapport à 2,5 mm dans le groupe témoin), et la récession gingivale. De plus, le nombre de cas où le gain d'attache est de 3 mm ou plus est beaucoup plus important dans le groupe testé (86% au lieu de 50%).

Il en conclut que l'AH en adjuvant au traitement parodontal chirurgical est bénéfique en terme de gain d'attache clinique et de récession gingivale mais il ne trouve aucun effet bactériostatique à l'AH susceptible d'influencer l'accumulation de plaque.

Comme nous allons le voir plus tard, cette étude ne montre pas toujours les mêmes résultats en terme de gain d'attache clinique et de réduction de profondeur de poche que d'autres études qui ont recours par exemple à la régénération tissulaire guidée (RTG) ; mais il faut signaler dès à présent que ces différences de résultats peuvent être dues aux modalités de traitements, aux techniques chirurgicales employées, à la formule d'AH utilisé ou bien encore à la sévérité des maladies.

### *b) Chirurgie muco-gingivale*

C'est une technique destinée à modifier ou corriger les défauts du tissu gingival qui entoure les dents, c'est à dire qui vise à augmenter la hauteur insuffisante de la gencive attachée afin de recouvrir par exemple les récessions gingivales radiculaires qui exposent le cément.

En 2015, Kumar (75) a testé l'efficacité d'un gel d'AH en adjonction à un lambeau d'avancée coronaire chez des patients atteints d'une récession gingivale de classe 1 de Miller. Ainsi 10 sujets avec une récession au niveau de 2 dents adjacentes ont été inclus. Tous ont subi le levé de lambeau mais la moitié seulement a reçu en plus l'injection d'AH à 0,2%.

Les résultats après 24 semaines montrent une diminution significative de la hauteur de la récession, ainsi que de la profondeur au sondage, et du niveau d'attache significativement importante par rapport au début de l'étude chez les 2 groupes. Cependant, il n'y a pas de différence significative dans ces paramètres entre les 2 groupes, bien que la profondeur de poche au sondage soit beaucoup plus diminuée dans le groupe test et que le recouvrement de la récession y soit plus important (68,3 % et 61,6 % dans le groupe témoin avec 40 % des récessions complètement recouvertes dans le groupe test et 20 % dans le groupe témoin).

Kumar conclue que l'AH peut être aisément utilisé en combinaison d'un lambeau d'avancée coronaire dans des cas compromis ou lorsqu'un résultat plus stable est souhaité.

Cette étude étant à ce jour la seule qui ait testé l'application d'AH pour le recouvrement des racines, il faudrait d'autres études à long terme pour évaluer la stabilité des résultats, des échantillons plus importants et une évaluation histologique de la régénération parodontale qu'apporte l'AH dans de tels traitements.

c) Régénération Osseuse Guidée (ROG)

Le but de la ROG est de créer de l'os en utilisant un matériau de comblement ostéoconducteur qui aurait une fonction de remplissage et qui entraînerait un gain d'attache clinique et une meilleure réduction de poche parodontale possible.

Plusieurs études ont été menées sur des calvaria de rats pour mettre au point des matériaux de comblement qui optimiseraient au maximum la régénération osseuse.

	Matériaux utilisés	Défaut osseux (diamètre)	Lecture des résultats	Qualité os formé	Quantité os formé
Tanaka 2011	ACH vs AS vs rien	6 mm x2	à 3 semaines	G1: <b>Croissance et différenciation OSTBL</b>	G1 : 1,49 mm <sup>2</sup> G2 : 0,99 mm <sup>2</sup> G3 : 0,73 mm <sup>2</sup>
Zanchetta 2012	Gel AH-CS-DS vs rien	5 mm x2	à 3 semaines	G1 : Histologiquement normal <b>Vascularisation meilleure</b>	<b>G1 : 98%</b> G2 : 90%
de Brito Bezzerra 2012	AH 0,1% vs AH + ACS vs rien vs ACS	5 mm x2	à 60 jours	G1 et G2 : couche de tissu conjonctif formée plus épaisse	G1 : 0,70 mm <b>G2 : 0,96 mm</b> G3 : 0,50 mm G4 : 0,56 mm

Tableau 7 : Synthèse des résultats des études portant sur l'apport de l'AH en ROG

Tanaka (76) a montré qu'un polymère d'AH poreux dans lequel a été déposée de l'apatite (ACH) a des propriétés de surface meilleures qu'une éponge de collagène (AS) pour la prolifération des ostéoblastes et qu'il est capable *in vitro* d'induire la différenciation des cellules ostéoblastiques et la formation osseuse pendant la cicatrisation *in vivo*.

Bien que le matériau utilisé soit différent, Zanchetta (77) a également montré une adhésion et une prolifération des ostéoblastes améliorées par le support contenant l'AH.

En effet, la cicatrisation osseuse est significativement plus importante avec un matériau à base d'AH (49 %), chondroïtine-6-sulfate (49 %), dermatane sulfaté (2 %). De plus, l'aspect macroscopique et l'organisation tissulaire sont meilleurs par rapport au groupe témoin.

Ces résultats ne sont pas exactement en accord avec ceux de Brito Bezerra (78) qui conclue lui que l'AH seul n'est pas capable d'améliorer la formation osseuse mais qu'il a besoin d'un matériau ostéoconducteur pour être efficace et rester plus longtemps sur site sous forme de gel.

L'acide hyaluronique a des propriétés ostéoinductrices.

#### *d) Régénération Tissulaire Guidée (RTG)*

L'objectif d'une RTG est de créer un espace clos et d'isoler le site afin de favoriser la prolifération des cellules desmodontales et de limiter la prolifération des cellules épithéliales et conjonctives.

Ainsi l'exclusion cellulaire et la stabilisation du caillot sanguin sont permis grâce à l'utilisation de membranes semi-perméables.

Les principales indications d'une RTG sont des lésions inter-radiculaires de classe II ou bien encore des lésions infra-osseuses à 2 parois.

Comme nous allons le voir, plusieurs auteurs ont étudié l'effet d'une matrice composée d'AH ou bien l'adjonction d'AH à une membrane, sur la cicatrisation parodontale au cours de régénération tissulaire guidée.

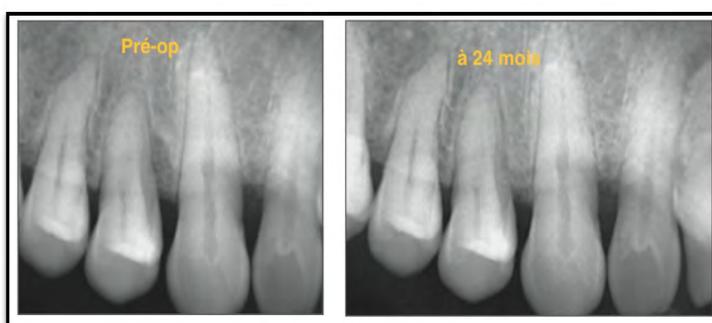
	Matériaux utilisés	Type de défaut osseux (profondeur)	Lecture des résultats	Profondeur de Poche	Gain d'attache clinique	Radiologie
<b>Engström</b> 2001	AH + HealongV vs HealongV	> 5 mm	à 12 mois	T : 7,8 mm -> 3,8 mm C : 7,3 mm -> 4,3 mm		T : <b>+0,5 mm</b> C : -0,4 mm
<b>Ballini</b> 2009	Hyaloss@Matrix + os autologue	inter proximal, 8,3 mm	à 24 mois		2,6 mm	Formation osseuse
<b>Boegarde</b> 2009	Hyaloss@Matrix	> 6 mm	à 12 mois	9,8 mm -> <b>4,0 mm</b>	<b>3,8 mm</b>	Formation osseuse
<b>Brigniglio</b> 2013	Hyaloss@Matrix vs lambeau d'accès	inter proximal, > 5 mm	à 24 mois	T : 8,6 mm -> <b>7,0 mm</b> C : 8,0 mm -> 7,2 mm	T : <b>1,9 mm</b> C : 1,1 mm	Formation osseuse
<b>Kalra</b> 2015	Gengigel® + membrane amniotique	Furcation radiculaire 3 mm	à 6 mois			<b>&lt;-0,5mm</b>

**Tableau 8:** Synthèse des résultats cliniques de l'utilisation d'AH en RTG

Engström (72) dans son étude montre l'influence de l'AH sur l'activité ostéoblastique en créant un environnement hydrique qui donnerait l'opportunité aux ostéoblastes de produire une matrice nécessaire à la cicatrisation.

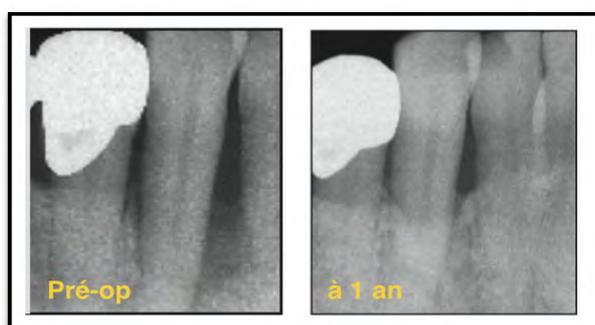
Ces résultats sont en accord avec ceux de Ballini (79) qui met en avant la facilité d'application d'os autologue grâce à la matrice ainsi que la création d'un environnement favorable à la formation osseuse par l'AH, sans induire de réponse inflammatoire de l'hôte.

Bogaerde (80) et Briguglio (81) mettent eux en avant le résultat bénéfique et prévisible en terme de gain d'attache clinique, de diminution de profondeur des poches et de formation osseuse que l'on peut attendre lorsqu'on utilise l'AH en RTG par rapport à un seul lambeau d'accès et/ou un débridement.

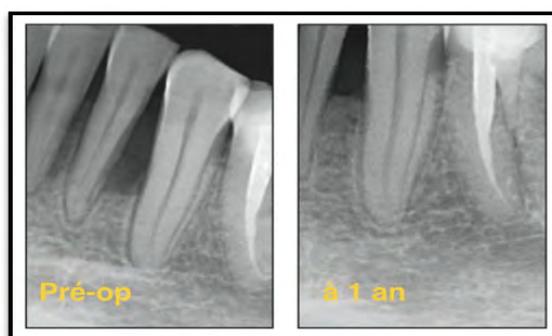


*Figure 20:* Rétro-alvéolaires du défaut osseux du groupe ayant testé l'AH dans le cas clinique de Briguglio

En illustration, voici la présentation de 3 cas cliniques de l'étude de Bogaerde :



*Figure 21:* Illustration cas clinique n°1 de Bogaerde  
Profondeur de poche : 13 mm → 2 mm et Gain d'attache clinique de 10 mm



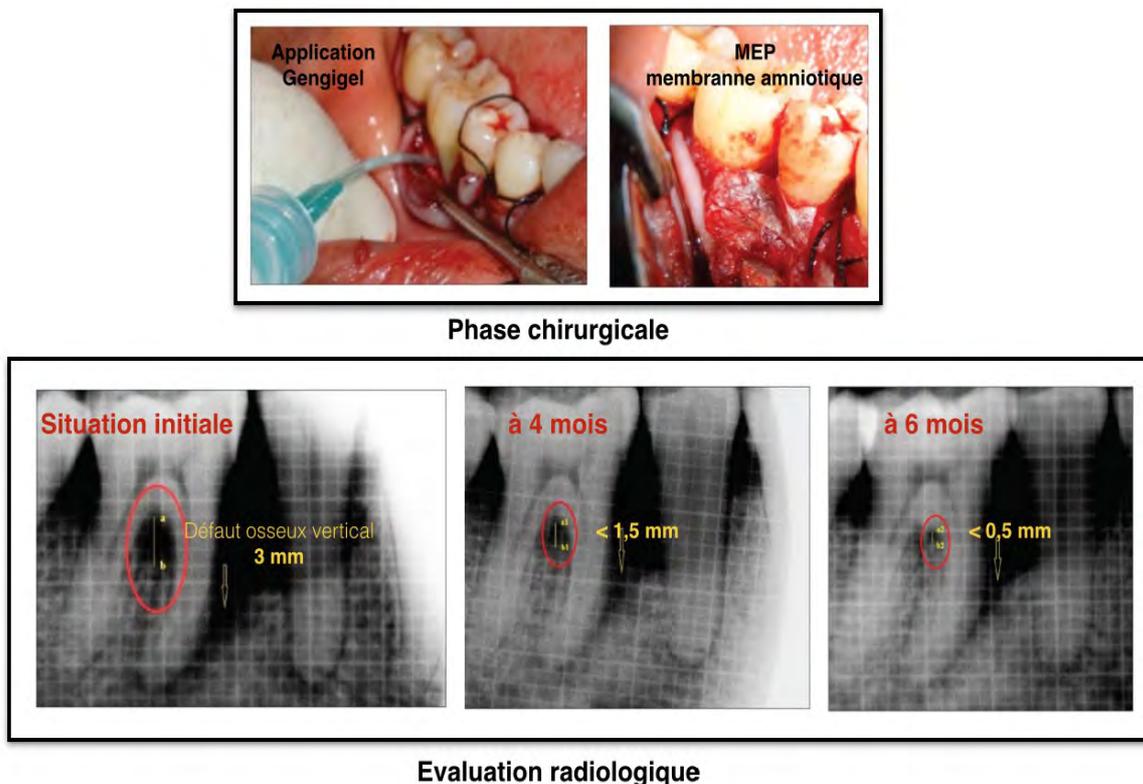
*Figure 22 :* Illustration cas clinique n°2 de Boegaerde  
Profondeur de poche : 10 mm → 4 mm et Gain d'attache clinique de 4 mm



*Figure 23:* Illustration cas clinique n°3 de Boegarde  
Profondeur de poche : 11 mm → 5 mm et Gain d'attache clinique de 4 mm

Bien que dans leurs études Ballini, Boegarde et Bribuglio observent tous la formation d'os lors de l'utilisation de matrice d'AH, des études histologiques seraient nécessaires pour compléter ces résultats et identifier la qualité de l'os régénéré.

L'étude clinique en 2015 de Harveen Kalra (82) est différente des précédentes puisqu'elle teste chez une patiente l'utilisation d'AH (Gengigel®) en complément d'une membrane amniotique mais montre cependant un effet positif de l'AH sur la régénération osseuse.



*Figure 24 :* Illustration du cas clinique de Kalra

Malgré l'effet positif de l'AH sur la régénération osseuse, il semblerait pour l'auteur que l'effet bénéfique principal soit apporté par l'application de la membrane amniotique plus que par celle de l'AH puisque d'autres cas cliniques ayant recours à l'utilisation de cette membrane seule montrent également une amélioration de la situation clinique.

L'AH en tant que thérapie adjuvante aux chirurgies parodontales permet d'obtenir une cicatrisation parodontale (réparation ou régénération) plus importante en terme de gain d'attache, de récession gingivale et de formation osseuse.

Nous venons de voir en quoi l'AH qui servait dans cette partie de molécule additive aux membranes ou aux substituts peut être bénéfique pour le traitement des maladies parodontales, qui sont l'expression de l'interaction entre une pathogénicité bactérienne et les réponses de l'hôte.

Nous allons maintenant voir en quoi l'AH peut être favorable en tant que vecteur pour délivrer des facteurs de croissance par exemple ou d'autres molécules bio-actives en ingénierie tissulaire.

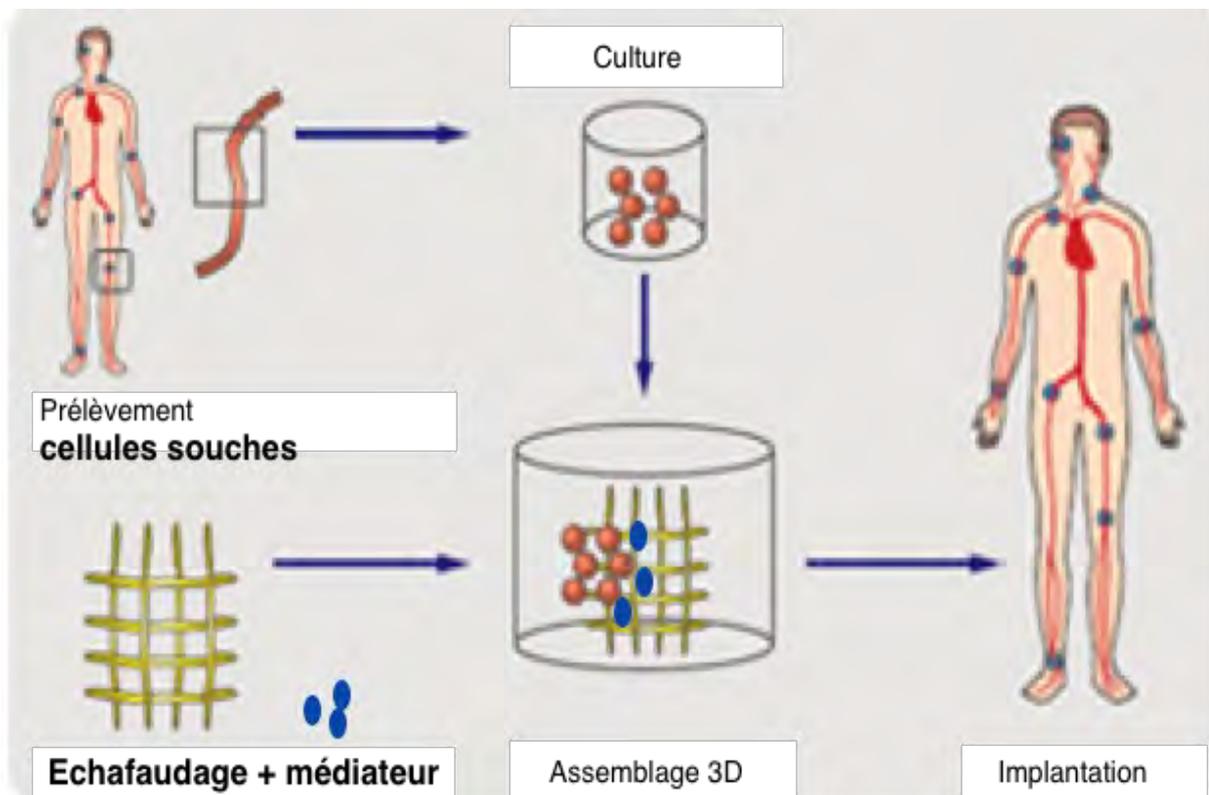
### III- Ingénierie tissulaire

C'est une discipline qui se définit comme un « domaine interdisciplinaire qui applique les principes de génie tissulaire et les sciences de la vie en vue de l'élaboration de substituts biologiques qui restaurent, maintiennent ou améliorent la fonction tissulaire » (Langer et Vacanti, 1993)

Le principe est donc d'obtenir un support pour délivrer à un moment voulu sur un site donné, des molécules bioactives.

Cette discipline est basée sur 4 éléments essentiels à la finalisation du substitut biologique:

- Des cellules souches ou différenciées
- Des médiateurs biologiques (facteurs de croissance, molécules de signalisation, dérivés de la matrice amélaire etc..) qui stimulent et orientent l'activité cellulaire
- Un support ou échafaudage (*scaffold*) qui sert de support matriciel, de mainteneur d'espace sur lequel les cellules peuvent adhérer, proliférer et migrer. (membranes, substitut osseux ou polymère)
- Une technique: induction, conduction ou transplantation cellulaire. (83)



*Figure 25:* Schématisation du principe de l'ingénierie tissulaire, inspiré de (83)

L'utilisation de l'AH semble tout à fait indiquée en ingénierie tissulaire parodontale pour différentes raisons.

Tout d'abord, l'AH agit tout au long du développement humain.

En effet, au cours de la morphogenèse, une inactivation (chez la souris) du gène *has-2* entraîne la létalité de l'embryon suite à d'importantes malformations cardiovasculaires. (9)

De plus, les 3 familles de cellules souches (embryonnaires, hématopoïétiques et mésenchymateuses) résident dans un microenvironnement riche en AH qui les maintient en état de quiescence avec un faible niveau de prolifération. Mais à différents stades du développement, par son interaction avec différentes protéines de liaison, l'AH va agir sur leur différenciation, leur prolifération et leur migration. (26) (21)

D'autre part, les récepteurs à l'AH CD44 sont exprimés par les cellules en culture du ligament parodontal humain et l'AH permet l'adhésion et la prolifération de ces cellules.

Enfin, ses propriétés hygroscopique, son implication dans beaucoup de processus biologiques et sa biocompatibilité en font un matériau de choix.

De ce fait plusieurs auteurs ont travaillé à la confection d'échafaudages à base d'AH pour délivrer de manière optimale les cellules sur site afin d'obtenir une régénération parodontale.

	Matériaux utilisés	Type de lésion	Lecture des résultats	Profondeur de Poche	Gain d'attache clinique	Spécificité clinique
<b>Prato</b> 2003	Support 3D d'AH + FBB gingivaux	récession gingivale	à 3 mois	- 0,14 mm	<b>+ 0,7 mm</b>	↗ niveau de gencive kératinisée Histo : <b>tissus épithélial totalement kératinisé + tissus conjonctif dense de soutient</b>
<b>Fawzy El-Sayed</b> 2015	Support HA-SECM + G-MSC + L-1ra	Défaut osseux de rat: hauteur: 7 mm diamètre: 4 mm	à 4 mois	↘ <b>5 mm</b>	<b>+ 5 mm</b>	Histo: <b>régénération osseuse et cimentaire</b> ↘ épithélium de jonction
<b>Miranda</b> 2015	Support AH-Chitosan					Histo : <b>amélioration de la migration cellulaire</b>
<b>Yamada</b> 2015	Support AH + PRP + cellules souches mésenchymateuses	Absence de papille interdentaire	à 17 mois			↗ <b>2,5 mm de la hauteur papillaire</b> <b>esthétique très satisfaisante</b>

**Tableau 9:** Synthèse des résultats des études utilisant un échafaudage d'AH en ingénierie tissulaire

Très récemment Yamada (84) a montré que l'utilisation de PRP sur un support d'AH permettait d'obtenir une régénération papillaire.

L'apport de l'AH pour l'augmentation gingivale avait déjà été étudié par Prato en 2003 (85) qui l'utilisait en tant que support pour une greffe de cellules gingivales autologues.

Il a ainsi montré une intégration parfaite de la greffe avec une disparition complète de la membrane d'AH au bout d'1 mois ainsi qu'un niveau de gencive augmenté qui se confond totalement avec la gencive adjacente.

Il en conclut que l'utilisation d'un échafaudage d'AH améliore d'une part la prolifération des fibroblastes et procure un meilleur confort et résultat esthétique aux patients.

Ces résultats sont semblables à ceux de Miranda (86) qui observe une migration des cellules plus importante sur un support d'AH et de chitosan.

Bien qu'il serve d'échafaudage à des cellules progénitrices de gencive marginale porcine, la matrice extracellulaire d'AH utilisée par Fawzy El-Sayed (87) améliore là encore la rétention et la survie des cellules progénitrices sous des conditions de stress, diminue la formation de cicatrice et minimise la réaction inflammatoire.

L'acide hyaluronique, de par ses propriétés naturelles est prometteur en tant qu'échafaudage pour le transport de diverses molécules et le succès d'une régénération parodontale.

## IV- Restauration des papilles

### 1- Anatomie et morphologie

La papille interdentaire est la portion de gencive qui occupe l'espace entre 2 dents adjacentes. Ainsi elle est une partie constitutive de la gencive marginale et est composée principalement d'un tissu conjonctif recouvert par un tissu épithélial.

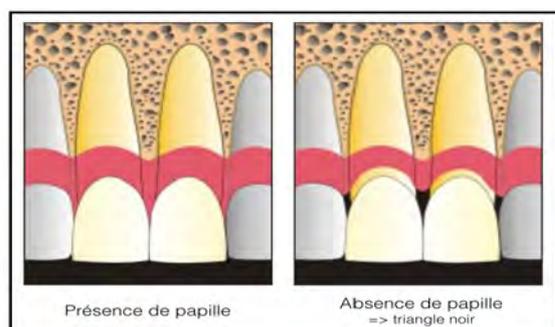
Elle est délimitée apicalement par la crête alvéolaire, coronairement par le point de contact interdentaire et latéralement par les faces proximales des dents adjacentes.

Le contour gingival suivant le relief osseux crestal et le contour des dents adjacentes, la morphologie de la papille va dépendre des 3 paramètres précédents ainsi que de la situation de la ligne amélo-cémentaire. (88)

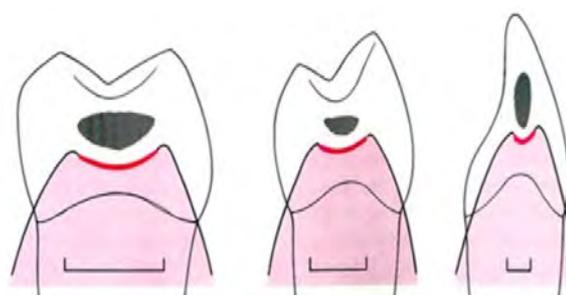
Ainsi en général, la forme de la papille interdentaire est celle d'une pyramide à 2 sommets coronaires (vestibulaire et palatin ou lingual) qui s'aplatit dans le sens transversal lorsque l'on se déplace vers les dents postérieures.

Le sommet vestibulaire s'étend plus apicalement que le sommet lingual ou palatin. Ainsi la distance entre les 2 sommets varie entre 2 et 6mm.

Les deux sommets papillaires sont réunis par un col gingival à concavité coronaire et des fibres interpapillaires. (89) (90) (91) (92)



*Figure 26:* Illustration de l'anatomie de la papille dentaire, inspiré de (92)



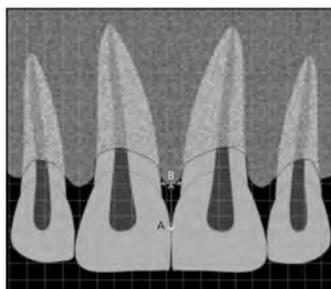
*Figure 27:* Illustration du col papillaire (91)

## 2- Reconstruction papillaire

De nos jours la demande esthétique des patients est souvent le 1er motif de consultation. La reconstruction des papilles interdentaires perdues est un challenge et un problème prévisible. En effet, la perte des papilles peut entraîner des problèmes fonctionnels, de phonation quand cela concerne la zone antérieur maxillaire surtout, ainsi qu'un préjudice esthétique puisque leur absence amène à ce qui est communément appelé « trous noirs ».

La présence des papilles est prédictible et selon Tarnow (93) dépend de la distance entre le point de contact interdentaire et la crête osseuse.

Ainsi si la distance est de 5 mm ou moins, la papille est présente dans 100 % des cas alors qu'à 6 mm, seulement une papille sur deux sera présente (56 %) et lorsque la distance atteint 7 mm, la papille est présente dans 27 % des cas. (94)



*Figure 28:* Schéma de la distance entre le point de contact dentaire (A) et la crête osseuse (B) (94)

Malgré toutes ces connaissances sur les papilles, leur préservation n'est pas toujours évidente et le recours à un traitement parodontal pour les reconstruire est souvent nécessaire.

De ce fait, de nombreux auteurs ont essayé, à travers diverses études cliniques et biologiques, de trouver des solutions chirurgicales ou non pour reconstruire les papilles interdentaires.

### *a) De manière chirurgicale et non chirurgicale*

De nombreuses techniques chirurgicales ont vu le jour depuis la technique du rouleau de Beagle en 1992 à la microchirurgie de Norland et Sandhu en 2008.

Cependant actuellement il n'existe pas une technique chirurgicale de choix et bien souvent les procédures sont lourdes et pénibles pour le patient.

Dans le but d'être moins invasif, des moyens non chirurgicaux ont été étudiés pour pallier à l'absence des papilles. L'orthodontie est une de ces thérapeutiques qui permet de restaurer les papilles, tout comme un traitement prothétique provisoire ou définitif qui peut donner une meilleure forme à la papille ou masquer son absence. (95)

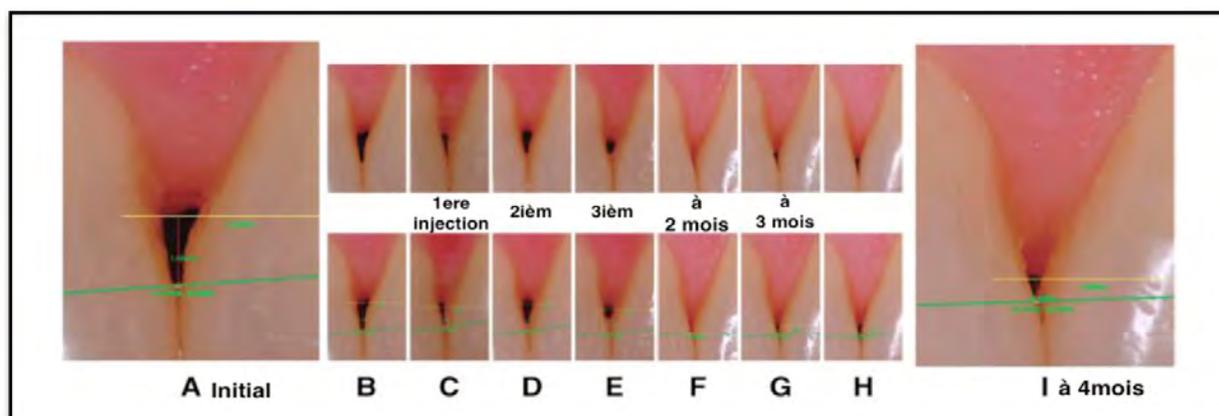
Malgré les nombreuses solutions qui sont à notre disposition, il n'existe actuellement aucune recommandation qui permette de corriger la perte des tissus interdentaires de manière complète et prévisible. C'est dans le but d'arriver à un tel résultat que la recherche ces dernières années s'est tournée vers des méthodes biologiques pour restaurer la papille interdentaire et notamment grâce à l'injection de fibroblastes autologues et d'AH.

*b) De manière biologique*

C'est McGuire (96) en 2007 qui a étudié l'effet de l'injection de fibroblastes autologues chez des patients présentant des récessions de la papille interdentaire.

Ainsi dans son étude 20 patients ont été inclus et ont reçu, soit l'injection de fibroblastes autologues, soit l'injection d'un placebo. Deux autres injections ont été faites à 7 et 14 jours après la première injection. Les résultats sont observés à 4 mois et ne montrent pas une efficacité du traitement concernant la hauteur de la papille. Cependant la taille des papilles est significativement augmentée dans le groupe testé à 2 mois et l'échelle visuelle analogique montre des résultats améliorés dans les 2 cas mais de manière plus importante dans le groupe testé.

Ainsi McGuire conclue que le traitement de la récession papillaire est sûr et pourrait être efficace surtout dans les premières phases de la cicatrisation, c'est à dire à 2 mois.



*Figure 29:* Cas clinique de l'étude de McGuire suite à l'injection de fibroblastes autologues

Même si l'injection de fibroblastes autologues pour la restauration papillaire montre un résultat satisfaisant, il semblerait qu'à long terme, la restauration de la papille dentaire soit compromise.

Becker (97) a utilisé pour la première fois en 2010 un gel d'AH pour fermer l'espace interdentaire entre 2 dents ou entre 1 dent et 1 implant.

14 sites présentant un petit défaut papillaire ont reçu une injection de < 0,2 mL d'AH, à 2-3 mm apicalement du bout de la papille.

Trois semaines après l'injection, les patients ont été revus, le défaut papillaire a été photographié et s'il persistait, une autre injection similaire été réalisée. Ceci a été répété jusqu'à 3 injections si nécessaire sur une période de suivi qui allait de 6 à 25 mois après la 1ère injection.

Les résultats ont montrés que 71,42 % des papilles ont été restaurées à plus de 94 % et que seulement 7 % des sites présentaient une papille restaurée de moitié.



*Figure 30:* Présentation du 1er cas clinique de Becker. Restauration papillaire presque complète après 2 injections d'AH



*Figure 31:* 2ème illustration clinique de l'étude de Becker

Nombre de cas (14)	Changement papillaire	Injections Nécessaires		
		x2	x3	
3	100 %	x1	<b>x2</b>	<b>71,42 %</b>
7	97% - 94%	<b>x4</b>	x3	
3	88% - 76%	<b>x2</b>	x1	21,42 %
1	57 %	<b>x1</b>		7,16 %

*Tableau 10:* Récapitulatif des résultats de l'étude de Becker

Même s'il n'y a qu'une étude clinique portant sur la régénération papillaire grâce à l'AH recensée à ce jour, le recours à l'AH semble être très prometteur et sûr pour restaurer de manière non invasive la papille interdentaire.

Intérêts de l'acide hyaluronique en parodontologie :

- Potentialise les effets de la thérapeutique parodontale.
- Diminue les marqueurs cliniques de l'inflammation gingivale.
- Améliore la réduction de la poche parodontale.
- Améliore la cicatrisation parodontale.
- Ostéoinducteur.
- Permet le transport de diverses molécules : intérêt en régénération parodontale.
- Prometteur en régénération papillaire.

## Conclusion

L'acide hyaluronique est un composant naturel de notre corps et permet ainsi d'être utilisé chez l'être humain sans entraîner de réponse immunitaire ou inflammatoire.

Il a des propriétés visco-élastiques qui rendent pratique son utilisation sous forme de gel, permettant une mise en œuvre aisée et rendant les thérapeutiques parodontales moins invasives. De plus, il a un rôle pro-angiogénique, anti-inflammatoire, bactériostatique mais également ostéoconducteur qui lorsqu'il est utilisé comme adjuvant, améliore la réponse aux traitements tels que le débridement et l'assainissement parodontal. D'autre part, ses propriétés rhéologiques lui permettent de combler les espaces et de servir de support à des médiateurs biologiques, rendant possible l'augmentation des tissus conjonctifs.

Tout ceci laisse à penser que l'acide hyaluronique est un adjuvant de choix dans les thérapeutiques parodontales.

Cependant, afin de simplifier son utilisation, des études doivent encore être menées pour préciser les modalités d'administration et permettre la mise en œuvre de recommandations. Ainsi son utilisation par les chirurgiens-dentistes omnipraticiens serait plus aisée, plus courante et améliorerait les résultats de leur traitements parodontaux et prothétiques, conduisant à la santé parodontale et à une esthétique en accord avec la demande du patient.

Vu le président du jury.  
F. DUPRE

Vu le directeur de thèse  
S. LAURENCE

## Table des illustrations

### Figures

Figure 1 : Structure de l'AH.

Figure 2 : Synthèse de l'AH.

Figure 3 : Cycle de dégradation de l'AH.

Figure 4 : Schéma illustrant les différentes étapes de l'obtention d'AH de synthèse par fermentation bactérienne.

Figure 5 : Schéma d'exemples de modifications chimiques apportées à l'AH.

Figure 6 : Présentation du Gengigel®.

Figure 7 : Représentation du HYAFF® et de la Hyaloss® matrix.

Figure 8 : Exemple de mécanisme d'action de l'AH.

Figure 9 : Schéma de l'organisation de la couche d'AH péricellulaire.

Figure 10 : Microvillosités cellulaires recouvertes du manteau d'AH.

Figure 11 : Structure d'un agrégat de protéoglycanes au sein de la MEC.

Figure 12 : Illustration de la fixation des molécules d'eau par l'AH.

Figure 13 : Schéma des fonctions régulatrices de l'AH en fonction de la taille des fragments.

Figure 14 : Mécanisme d'action de l'AH lors d'une plaie.

Figure 15 : Implication des différents fragments d'AH dans l'angiogenèse.

Figure 16 : Schématisation de l'implication de l'AH dans la réponse inflammatoire.

Figure 17 : Résultats de l'étude de Gao qui compare la fermeture d'une plaie lorsque les cellules sont exposées aux n-AH ou aux o-AH.

Figure 18 : Illustration de l'étude de Mesa montrant l'importance de l'infiltrat inflammatoire chez le groupe contrôle (A) par rapport au groupe traité avec Gengigel® (B).

Figure 19 : Colonies bactériennes de l'étude de Polepalle.

Figure 20 : Rétro-alvéolaire du défaut osseux du groupe ayant testé l'AH dans le cas clinique de Briguglio.

Figure 21 : Illustration du cas clinique n°1 de Bogaerde.

Figure 22 : Illustration du cas clinique n°2 de Bogaerde.

Figure 23 : Illustration du cas clinique n°3 de Bogaerde.

Figure 24 : Illustration du cas clinique de Kalra.

Figure 25 : Schématisation du principe de l'ingénierie tissulaire.

Figure 26 : Illustration de l'anatomie de la papille dentaire.

Figure 27 : illustration du col papillaire.

Figure 28 : Schéma de la distance entre le point de contact dentaire (A) et la crête osseuse (B).

Figure 29 : Cas clinique de l'étude de McGuire suite à l'injection de fibroblastes autologues.

Figure 30 : Présentation du 1er cas clinique de Becker.

Figure 31 : 2ième illustration clinique de l'étude de Becker.

### Tableaux

Tableau 1 : Aperçu des produits à base d'AH utilisés en thérapeutique parodontale chirurgicale et non chirurgicale.

Tableau 2 : Résumé des différentes actions de la liaison AH-protéines porteuses.

Tableau 3 : Sommaire et importance pathologique de la taille des fragments d'AH.

Tableau 4 : Récapitulatif du domaine d'utilisation biomédicale de l'AH.

Tableau 5 : Synthèse des résultats des différentes études portant sur l'utilisation de l'AH dans le traitement des gingivites.

Tableau 6 : Récapitulatif des spécificités et des résultats des études portant sur l'adjonction d'AH au DSR lors du traitement non chirurgical des parodontites chroniques.

Tableau 7 : Synthèse des résultats des études portant sur l'apport de l'AH en ROG.

Tableau 8 : Synthèse des résultats cliniques de l'utilisation d'AH en RTG.

Tableau 9 : Synthèse des résultats des études utilisant un échafaudage d'AH en ingénierie tissulaire.

## Bibliographie

1. Wikipédia. **Acide hyaluronique**. [en ligne]. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide\\_hyaluronique&oldid=115902950](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_hyaluronique&oldid=115902950) (10 juillet 2015)
2. Nusgens B-V. **Acide hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive ?** Ann Dermatol Vénérologie. avr 2010;137:S3-8.
3. Acide hyaluronique et arthrose. **Decouverte de l'acide hyaluronique. Des pionniers de la viscosupplémentation dans l'arthrose**. [en ligne]. <http://hyaluronique-arthrose.com/decouverte-de-lacide-hyaluronique-des-pionniers-de-la-viscosupplementation-dans-larthrose/> (10 juillet 2015)
4. Ferguson EL, Roberts JL, Moseley R, et al. **Evaluation of the physical and biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments**. Int J Pharm. nov 2011;420(1):84-92.
5. Gall Y. **Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation**. Ann Dermatol Vénérologie. 2010;137(S1):30-9.
6. Vigetti D, Karousou E, Viola M, et al. **Hyaluronan: Biosynthesis and signaling**. Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj. août 2014;1840(8):2452-9.
7. Démarchez M. **Biologie de la peau**. [en ligne]. [http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id\\_article=62#Weissman%20et%20coll.,%201952](http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=62#Weissman%20et%20coll.,%201952) (10 sept 2015)
8. Prehm P. **Hyaluronate is synthesized at plasma membranes**. Biochem J. 1 juin 1984;220(2):597-600.
9. Weigel PH, Hascall VC, Tammi M. **Hyaluronan Synthases**. J Biol Chem. 30 mai 1997;272(22):13997-4000.
10. Jacobson A, Brinck J, Briskin MJ, et al. **Expression of human hyaluronan synthases in response to external stimuli**. Biochem J. 15 mai 2000;348(Pt 1):29.
11. Foschi D, Castoldi L, Radaelli E, et al. **Hyaluronic acid prevents oxygen free-radical damage to granulation tissue: a study in rats**. Int J Tissue React. 1990;12(6):333-9.
12. Choi S, Choi W, Kim S, et al. **Purification and biocompatibility of fermented hyaluronic acid for its applications to biomaterials**. Biomater Res. 2014;18:6.
13. Ahmed EM. **Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review**. J Adv Res. mars 2015;6(2):105-21.
14. Jalani G, Rosenzweig DH, Makhoul G, et al. **Tough, In-Situ Thermogelling, Injectable Hydrogels for Biomedical Applications**. Macromol Biosci. avr 2015;15(4):473-80.
15. Burdick JA, Prestwich GD. **Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications**. Adv Mater. 25 mars 2011;23(12):H41-56.
16. Dereure O. **Acide hyaluronique et immunité**. Ann Dermatol Vénérologie. avr 2010;137:S26-9.

17. Bertl K, Bruckmann C, Isberg P-E, et al. **Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review**. J Clin Periodontol. mars 2015;42(3):236-46.
18. Anikatherapeutics. **Hyaluronate Formats | Hyaluronate Gels | Hyaluronate Solids** [n ligne]. <http://www.anikatherapeutics.com/technology/hyaluronate-formats/> (24 sept 2015)
19. Auvinen P, Rilla K, Tumelius R, et al. **Hyaluronan synthases (HAS1–3) in stromal and malignant cells correlate with breast cancer grade and predict patient survival**. Breast Cancer Res Treat. janv 2014;143(2):277-86.
20. Itano N. **Simple Primary Structure, Complex Turnover Regulation and Multiple Roles of Hyaluronan**. J Biochem. 8 janv 2008;144(2):131-7.
21. Jiang D, Liang J, Noble PW. **Hyaluronan as an Immune Regulator in Human Diseases**. Physiol Rev. 1 janv 2011;91(1):221-64.
22. Evanko S, Tammi M, Tammi R, et al. **Hyaluronan-dependent pericellular matrix**. Adv Drug Deliv Rev. 10 nov 2007;59(13):1351-65.
23. Laurent TC, Fraser JR. **Hyaluronan**. FASEB J. 4 janv 1992;6(7):2397-404.
24. Itano N, Sawai T, Yoshida M, et al. **Three Isoforms of Mammalian Hyaluronan Synthases Have Distinct Enzymatic Properties**. J Biol Chem. 27 août 1999;274(35):25085-92.
25. Vabres P. **Acide hyaluronique, embryogenèse et morphogenèse**. Ann Dermatol Vénérologie. avr 2010;137:S9-14.
26. Dicker K, Gurski L, Pradhan-Bhatt S, et al. **Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions**. Acta Biomater. avr 2014;10(4):1571-80.
27. Related Keywords & Suggestions. **Proteoglycan Aggregate**. [en ligne]. <http://www.suggestkeyword.com/CHJvdGVvZ2x5Y2FuIGFnZ3JlZ2F0ZQ/> (24 sept 2015)
28. Robert L. **Hyaluronan, a truly « youthful » polysaccharide. Its medical applications**. Pathol Biol. févr 2015;63(1):32-4.
29. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. **Functions of hyaluronan**. Ann Rheum Dis. mai 1995;54(5):429-32.
30. Acide hyaluronique et arthrose. **L'hydratation de l'acide hyaluronique est la clé de ses propriétés visco-élastiques**. [en ligne]. <http://hyaluronique-arthrose.com/lhydratation-de-lacide-hyaluronique-est-la-cle-de-ses-proprietes-visco-elastiques/> (24 sept 2015)
31. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. **The structure and function of hyaluronan: An overview**. Immunol Cell Biol. avr 1996;74(2):A1-7.
32. Pardue EL, Ibrahim S, Ramamurthi A. **Role of hyaluronan in angiogenesis and its utility to angiogenic tissue engineering**. Organogenesis. déc 2008;4(4):203.
33. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. **Small hyaluronan oligosaccharides induce inflammation by engaging both toll-like-4 and CD44 receptors in human chondrocytes**. Biochem Pharmacol. août 2010;80(4):480-90.

34. Mesa FL, Aneiros J, Cabrera A, et al. **Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease.** *Histol Histopathol.* 2002;17(3):747-53.
35. Stern R, Asari A, Sugahara K. **Hyaluronan fragments: An information-rich system.** *Eur J Cell Biol.* 3 août 2006;85(8):699-715.
36. Monslow J, Govindaraju P, Puré E. **Hyaluronan - a functional and structural sweet spot in the tissue microenvironment.** *Front Immunol.* 2015;6:231.
37. Gao F, Yang CX, Mo W, et al. **Hyaluronan oligosaccharides are potential stimulators to angiogenesis via RHAMM mediated signal pathway in wound healing.** *Clin Invest Med.* 1 juin 2008;31(3):106-16.
38. Lataillade J-J, Albanese P, Uzan G. **Implication de l'acide hyaluronique dans l'angiogenèse normale et pathologique, application à l'ingénierie cellulaire.** *Ann Dermatol Vénérologie.* avr 2010;137:S15-22.
39. Dahiya P, Kamal R. **Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy.** *North Am J Med Sci.* 2013;5(5):309.
40. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, et al. **Bacteriostatic Effects of Hyaluronic Acid.** *J Periodontol.* 1 avr 1999;70(4):370-4.
41. Sukumar S, Drizhal I. **Hyaluronic acid and periodontitis.** *Acta Medica.* 2007;50(4):225-228.
42. Chaduteau P. **Acide hyaluronique chez le sportif : ébauche d'un guide de bonne conduite.** *J Traumatol Sport.* déc 2012;29(4):215-25.
43. Balazs EA. **Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results.** *Surg Technol Int.* 2004;12:278-89.
44. Kaux JF, Samson A, Crielaard JM. **Tendon et acide hyaluronique.** *Sci Sports.* avr 2015;30(2):57-65.
45. Tran C, Carraux P, Micheels P, et al. **In vivo Bio-Integration of Three Hyaluronic Acid Fillers in Human Skin: A Histological Study.** *Dermatology.* févr 2014;228(1):47-54.
46. Neuman MG, Cohen LB, Nanau R. **Hyaluronic Acid as a Non-invasive Biomarker of Liver Fibrosis.** *Clin Biochem.* 17 jul 2015.
47. Wu M, Cao M, He Y, et al. **A novel role of low molecular weight hyaluronan in breast cancer metastasis.** *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* avr 2015;29(4):1290-8.
48. Kramer MW, Escudero DO, Lokeshwar SD, et al. **Association of hyaluronic acid family members (HAS1, HAS2, and HYAL-1) with bladder cancer diagnosis and prognosis.** *Cancer.* 15 mars 2011;117(6):1197-209.
49. Choukroun E. **L'acide hyaluronique intérêts et perspectives au niveau de la sphère buccale.** Université de Nantes, Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie ; 2013.
50. Pradhan-Bhatt S, Harrington DA, Duncan RL, et al. **Implantable Three-Dimensional Salivary Spheroid Assemblies Demonstrate Fluid and Protein Secretory Responses to Neurotransmitters.** *Tissue Eng Part A.* juill 2013;19(13-14):1610-20.

51. Bansal J, Kedige SD, Anand S. **Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration.** Indian J Dent Res. oct 2010;21(4):575-8.
52. Rajan P. **Hyaluronic Acid as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis. A Randomized Clinical Trial.** J Clin Diagn Res. Déc 2014;8(12).
53. Bartold PM., Page RC. **The effect of chronic inflammation on gingival connective tissue proteoglycans and hyaluronic acid.** J Oral Pathol. août 1986;15(7):367-74.
54. Radojkova-Nikolovska V, Popovska M, Minovska A, et al. **Influence of Hyaluronic Acid in Periodontal Tissue Regeneration.** Balk J Stomatol. juill 2013;17(2):61-4.
55. Nakatani Y, Tanimoto K, Tanaka N, et al. **Effects of hyaluronan oligosaccharide on the expression of MMP-1 in periodontal ligament cells.** Arch Oral Biol. août 2009;54(8):757-63.
56. Sahayata VN, Bhavsar NV, Brahmhatt NA. **An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel®) in the treatment of gingivitis: a clinical & microbiological study.** Oral Health Dent Manag. sept 2014;13(3):779-85.
57. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, et al. **Treatment of gingivitis with hyaluronan.** J Clin Periodontol. févr 2003;30(2):159-64.
58. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, et al. **The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy.** Quintessence Int. juill 2005;36(7):531-8.
59. Sapna N, Vandana KL. **Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel®) as a topical applicant in the treatment of gingivitis: Effect of hyaluronan gel in gingivitis.** J Investig Clin Dent. août 2011;2(3):162-70.
60. Rodrigues SV, Acharya AB, Bhadbhade S, et al. **Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent.** Oral Health Prev Dent. 2010;8(4):389-94.
61. Polepalle T, Srinivas M, Swamy N, et al. **Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study.** J Indian Soc Periodontol. 2015;19(1):37.
62. Eick S, Renatus A, Heinicke M, et al. **Hyaluronic Acid as an Adjunct After Scaling and Root Planing: A Prospective Randomized Clinical Trial.** J Periodontol. juill 2013;84(7):941-9.
63. Heitz-Mayfield LJA. **How effective is surgical therapy compared with nonsurgical debridement?** Periodontol 2000. 2005;37:72-87.
64. Apatzidou DA, Kinane DF. **Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease.** Dent Clin North Am. janv 2010;54(1):1-12.
65. Drisko CH. **Nonsurgical periodontal therapy.** Periodontol 2000. 2001;25:77-88.
66. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martínez A, et al. **Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics.** J Evid-Based Dent Pract. sept 2012;12(3 Suppl):50-60.
67. Pilloni A, Annibali S, Dominici F, et al. **Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study.** Ann Stomatol (Roma). 2011;2(3-4):3-9.

68. Gontiya G, Galgali S. **Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study.** J Indian Soc Periodontol. 2012;16(2):184.
69. Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, et al. **Local Delivery of Hyaluronan as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis.** J Periodontol. 12 juin 2009;80(9):1493-7.
70. Bevilacqua L, Eriani J, Serroni I, et al. **Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis.** Ann Stomatol (Roma). juin 2012;3(2):75.
71. Singh Chauhan A, Bains VK, Gupta V, et al. **Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study.** Contemp Clin Dent. janv 2013;4(1):54-61.
72. Engström PE, Shi XQ, Tronje G, et al. **The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing.** J Periodontol. sept 2001;72(9):1192-200.
73. Xu Y, Höfling K, Fimmers R, et al. **Clinical and Microbiological Effects of Topical Subgingival Application of Hyaluronic Acid Gel Adjunctive to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis.** J Periodontol. 1 août 2004;75(8):1114-8.
74. Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, et al. **Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial.** Clin Oral Investig. août 2012;16(4):1229-36.
75. Kumar R, Srinivas M, Pai J, et al. **Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: A clinical study.** J Indian Soc Periodontol. 11 déc 2014;18(6):746-50.
76. Tanaka K, Goto T, Miyazaki T, et al. **Apatite-coated Hyaluronan for Bone Regeneration.** J Dent Res. juill 2011;90(7):906-11.
77. Zanchetta P, Lagarde N, Uguen A, et al. **Mixture of hyaluronic acid, chondroitin 6 sulphate and dermatan sulphate used to completely regenerate bone in rat critical size defect model.** J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg. déc 2012;40(8):783-7.
78. de Brito Bezerra B, Mendes Brazão MA, de Campos MLG, et al. **Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects.** Clin Oral Implants Res. août 2012;23(8):938-42.
79. Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, et al. **Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects.** Int J Med Sci. 2009;6(2):65-71.
80. Vanden Bogaerde L. **Treatment of Infrabony Periodontal Defects with Esterified Hyaluronic Acid: Clinical Report of 19 Consecutive Lesions.** Int J Periodontics Restorative Dent. juin 2009;29(3):314-23.
81. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, et al. **Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: A randomized clinical trial.** Quintessence Int. mars 2013;44(3):231-40.

82. Kalra Sh, Monga C, Kalra Kh, et al. **A roentgenographic assessment of regenerative efficacy of bioactive Gengigel® in conjunction with amnion membrane in grade II furcation defect.** Contemp Clin Dent. 2015;6(2):277.
83. Hinnovic. **Le génie tissulaire : recette miraculeuse à la pénurie de dons d'organe?** [en ligne]. <http://www.hinnovic.org/tissue-engineering-a-miraculous-solution-to-organ-shortages/> (30 sept 2015)
84. Yamada Y, Nakamura S, Ueda M, et al. **Papilla regeneration by injectable stem cell therapy with regenerative medicine: long-term clinical prognosis: Injectable papilla regeneration with stem cell therapy.** J Tissue Eng Regen Med. mars 2015;9(3):305-9.
85. Prato GPP, Rotundo R, Magnani C, et al. **An Autologous Cell Hyaluronic Acid Graft Technique for Gingival Augmentation: A Case Series.** J Periodontol. 1 févr 2003;74(2):262-7.
86. Miranda DG, Malmonge SM, Campos DM, et al. **A chitosan-hyaluronic acid hydrogel scaffold for periodontal tissue engineering.** J Biomed Mater Res B Appl Biomater. sept 2015;B:000-000.
87. Fawzy El-Sayed KM, Mekhemar MK, Beck-Broichsitter BE, et al. **Periodontal regeneration employing gingival margin-derived stem/progenitor cells in conjunction with IL-1ra-hydrogel synthetic extracellular matrix.** J Clin Periodontol. mai 2015;42(5):448-57.
88. Fournel A. **Lumière sur les « triangles noirs »; etiologie, prévention et possibilités thérapeutiques.** Université de Nantes, Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie ; 2013.
89. Université de Rennes I. **Esthétique et parodonte.** [en ligne]. [http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old\\_site/qip121.htm](http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old_site/qip121.htm) (20 sept 2015)
90. Blatz M, Hurzeler M, Strub J. **Reconstruction of the Lost Interproxima Papilla - Presentation of Surgical and Nonsurgical Approaches.** Int J Periodontics Restorative Dent. 1999;19(4):395-406.
91. Slideplayer. **Présentation « 1 Cours 2 Structures normales de la cavité buccale. »** [en ligne]. <http://slideplayer.fr/slide/1728559/> (20 sept 2015)
92. Cadaropoli D, Re S, Corrente G. **The Papilla Presence Index (PPI): A New System to Assess Interproximal Papillary Levels.** Int J Periodontics Restorative Dent. 2004;24(5):488-92.
93. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. **The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla.** J Periodontol. déc 1992;63(12):995-6.
94. Perez F, Segalla J, Ferreira P, et al. **Clinical and Radiographic Evaluation of Factors Influencing the Presence or Absence of Interproximal Gingival Papillae.** Int J Periodontics Restorative Dent. 2012;32(2):e68-74.
95. Roulland T. **Préservation et reconstruction chirurgicale des papilles du secteur antérieur maxillaire en implantologie.** Université de Bordeaux, UFR des Sciences Odontologiques ; 2014

96. McGuire M, Scheyer E. **A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Safety and Efficacy of Cultured and Expanded Autologous Fibroblast Injections for the Treatment of Interdental Papillary Insufficiency Associated With the Papilla Priming Procedure.** J Periodontol. janv 2007;78(1):4-17.
97. Becker W, Gabitov I, Stepanov M, et al. **Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study.** Clin Implant Dent Relat Res. mars 2010;12(1):1-8.

**NOM** : SIMON Marion

**Thèse** : 2015-TOU3-3075

**TITRE** : APPORTS DE L'ACIDE HYALURONIQUE EN THERAPEUTIQUE  
PARODONTALE.

---

**RESUME EN FRANCAIS** : L'acide hyaluronique est un composant majeur de la matrice extracellulaire des tissus du corps humain et a des propriétés anti-inflammatoires, pro-angiogéniques et antigéniques qui ont incité à son utilisation en médecine courante.

Le traitement conventionnel des maladies parodontales est bien connu et a fait ses preuves, cependant la réponse du patient aux thérapeutiques mises en œuvre n'est pas toujours prévisible et reproductible. Le recours à l'acide hyaluronique comme adjuvant aux thérapeutiques parodontales est plus récent et semble prometteur puisqu'il potentialise les effets de ces traitements.

Ce travail a pour but de mettre en avant les bénéfices apportés par l'acide hyaluronique aux thérapeutiques parodontales, à travers une revue de la littérature.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : Hyaluronic acid contributions in periodontal therapy.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : CHIRURGIE DENTAIRE

---

**MOTS-CLES** : Parodontologie, acide hyaluronique

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE** :

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

3, Chemin des Maraîchers

31062 Toulouse Cedex 09

---

**DIRECTRICE DE THESE** : Docteur DALICIEUX-LAURENCIN Sara