

Les facteurs de croissance dans la régénération tissulaire : perspectives en parodontologie

Les progrès réalisés dans le domaine de la parodontologie ont été considérables ces dernières années et des avancées thérapeutiques importantes ont été obtenues. L'orientation amorcée pendant la dernière décennie en direction des thérapeutiques régénératrices (comblements osseux, régénération tissulaire guidée (RTG) et plus récemment l'application locale de facteurs de croissance) confirme que la restauration totale de l'intégrité des tissus détruits par la maladie reste le principal objectif de nos traitements. Les thérapeutiques parodontales conventionnelles permettent le plus souvent, d'obtenir une réparation des lésions, c'est-à-dire une cicatrisation sans restauration de l'architecture et de la fonction initiales de l'appareil d'ancrage. L'objectif ultime de la thérapeutique inclut, non seulement l'arrêt de la progression de la maladie,

mais aussi la restitution «ad integrum» des tissus détruits : os alvéolaire, tissu conjonctif gingival, cément, desmodonte, afin de constituer une nouvelle attache fonctionnelle assurant le maintien de la dent sur l'arcade (Mellonig et Bowers, 1990).

L'utilisation de matériaux de substitution osseuse (greffes osseuses puis matériaux de comblement (Nabers et O'Leary, 1965) a constitué la première tentative de traitement pour l'obtention d'une régénération de l'os alvéolaire. En 1976, Melcher énonçait les principes de l'exclusion cellulaire qui allaient donner naissance quelques années plus tard, grâce aux travaux de Nyman (1982 a et b) aux techniques de Régénération Tissulaire Guidée.

Actuellement, les études fondamentales et cliniques sur la régénération des structures du parodonte montrent une orientation plus «biochimique» due à l'identification des facteurs entrant en jeu dans le processus cicatriciel. Parmi ces molécules figurent les facteurs de croissance qui illustrent une voie de recherche très récente et en pleine expansion.

L'étude de ces nouvelles molécules est au carrefour de nombreux axes de recherches et leur utilisation en

Les facteurs polypeptidiques de croissance sont des molécules hautement spécifiques impliquées dans diverses activités biologiques parmi lesquelles figurent la différenciation cellulaire, la morphogenèse, la réparation et la régénération tissulaires.

Ces facteurs devraient, dans un avenir proche, avoir des applications cliniques en parodontologie

MARCELAT R.* , DEBIZE E ** , FARGES J.C *
et DURAND B. ******

* Docteur en chirurgie dentaire 15b chemin du Grégoire 69570 Dardilly

** A.H.U., Département de Parodontologie

*** M.C.U./P.H., Département de Sciences Biologiques

**** M.C.U./P.H., Département de Parodontologie
Faculté d'Odontologie de Lyon

parodontologie a bénéficié des découvertes réalisées dans des domaines aussi variés que la biochimie, la biologie moléculaire, l'immunologie, la microbiologie, la cancérologie, la dermatologie ou l'orthopédie...

Définitions et propriétés

Les facteurs polypeptidiques de croissance sont des agents physiologiques ubiquitaires capables de réguler les fonctions d'un large éventail de types cellulaires. Ils interviennent notamment dans l'embryogenèse, dans le contrôle de l'homéostasie cellulaire et dans la réparation des tissus lésés. On sait également que ces facteurs endommagés par des mutations deviennent anormaux et sont au coeur des phénomènes de cancérisation. Ils se rapprochent d'agents hormonaux à la fois par leur structure et par leur mécanisme d'action. Toutefois, contrairement à ces derniers, ils diffusent le plus souvent localement à proximité de la cellule qui les sécrète et se trouvent rarement sous forme libre dans le sang (Wirthlin, 1989). Ils sont actifs à de très faibles concentrations de l'ordre du ng ou pg/ml.

Ces facteurs agissent en se fixant à des récepteurs membranaires hautement spécifiques. Cette fixation entraîne la transduction d'un signal à l'intérieur de la cellule, puis une réponse qui peut être proliférative, de migration, de différenciation ou de modification de l'expression phénotypique de la cellule cible. Ils sont également impliqués dans la régulation de la synthèse des enzymes protéolytiques ou des molécules matricielles. La réponse dépendra de l'état dans lequel se trouve la cellule, de son environnement, de la fixation concomitante d'autres facteurs de croissance sur cette cellule ou de leurs interactions possibles avec des hormones systémiques (Wirthlin, 1989).

Ces peptides de régulation représentent donc un ensemble de signalisation et de communication cellulaire permettant le passage d'un message entre deux cellules, le résultat étant un changement du métabolisme de la cellule cible.

Les facteurs de croissance sont synthétisés par de nombreux tissus et types cellulaires et peuvent agir soit :

- sur des cellules d'un type différent de leur cellule d'origine par diffusion jusqu'au contact d'une cellule voisine : c'est le mode d'action paracrine ;
- après transport par le courant sanguin : mode d'action endocrine ;
- sur des cellules de même type que la cellule sécrétrice : mode d'action autocrine permettant ainsi une régula-

tion cellulaire de la cellule sur elle-même (Bradshaw et James, 1984 ; Rothe et Falanga, 1989).

Le nom donné aux facteurs de croissance est en général celui de leur première activité isolée et testée ou du lieu dans lequel ils ont été identifiés. On sait aujourd'hui que les localisations et les activités de ces peptides sont extrêmement complexes. Il n'est donc pas surprenant de voir que leur nom n'a souvent que peu de relation avec leur activité biologique dans d'autres tissus (Sporn et Roberts, 1986). Des similitudes de structure entre les facteurs de croissance ont été mises en évidence, à la fois au sein d'une même espèce et entre les espèces. Cette conservation phylogénétique suggère des origines ancestrales communes et rend compte de leur importance biologique (Michelet, 1991).

Facteurs de croissance et régénération parodontale

Concernant les tissus parodontaux, on distingue plusieurs sources endogènes de facteurs de croissance capables, soit de les sécréter, soit de les activer localement (Graves et Cochran, 1994). Ce sont :

- les cellules inflammatoires (notamment les macrophages recrutés sur le site de la lésion),
- les cellules endothéliales,
- les ostéoblastes,
- les cellules desmodontales,
- les facteurs stockés dans l'os et relargués lors de la résorption osseuse,
- les facteurs liés aux protéines de liaison et relargués lors d'une protéolyse ou d'une diminution de pH.

Les facteurs de croissance capables d'influer sur la régénération parodontale sont principalement :

- le PDGF (Platelet Derived Growth Factor ou facteur de croissance dérivé des plaquettes),
- le FGF (Fibroblast Growth Factor ou facteur de croissance fibroblastique),
- l'IGF (Insulin Like Growth Factor ou facteur de croissance semblable à l'insuline),
- le TGF β (Transforming Growth Factor ou facteur de croissance transformant de type β),
- les BMPs (Bone Morphogenetic Proteins ou protéines de la morphogenèse osseuse)
- et dans une moindre mesure l'EGF (Epidermal Growth Factor ou facteur de croissance épidermique), le TNF α (Tumor Necrosis Factor ou facteur de nécrose tumorale α) et l'IL-1 (interleukine-1).

Les facteurs de croissance, fonctionnant comme de puis-

TABLEAU I Activités des facteurs de croissance intervenant dans la régénération parodontale et osseuse

Facteurs de croissance	Forme	Poids moléculaire (Kda)	Nombre d'AA	Sources cellulaires	Cellules cibles	Effets biologiques
PDGF	PDGF-AA ²⁷ PDGF-BB PDGF-AB	27 - 31 ²⁷	2 x 104 ²⁵	P, M, Ma, En ²³ Ob ²⁷	Ob, Cd, En, Cd, F ²³	Effet mitogène et chimiotactique pour les ostéoblastes, les fibroblastes du desmodonte ^{50, 46, 17, 31} . Stimule la production de PGE2 donc la résorption osseuse ^{10, 32} . Accélère la cicatrisation cutanée. Augmente la prolifération des cellules endothéliales et participe à la néovascularisation. Augmente la régénération parodontale en adjonction avec IGF1 ²³
FGF	7 formes dont aFGF bFGF	15 - 18 ²² 15 - 18 ²¹	149 ²² 146 ²¹	Ob, P, Ma, En ³¹	Ob, F, Ma, Cm ²³	Mitogène et chimiotactique pour les ostéoblastes ⁵¹ et cellules du LAD ⁶⁶ . Stimule la cicatrisation osseuse ; stimule les synthèses d'ADN et favorise l'angiogénèse ²³
IGF	IGFI IGFII	7,6 ⁶⁹ 7,4	70 ⁶⁹ 67	Ma, Ob, Pl ^{27, 23}	Ob, F, Cd, M, En ²³	Stimule la prolifération des ostéoblastes et la synthèse de MEC ³⁸ . Augmente la différenciation du phénotype ostéoblastique ⁹ . Stimule la prolifération des cellules desmodontales et les synthèses d'ADN ^{6, 37} . Synergique avec PDGF
TGFβ	de TGFβ1 à TGFβ5	25 ³⁶	2 x 112 ³⁶	P, M, Ma, Ob Pt, En ^{27, 23}	Cd, Ob, F, M ²³	Mitogène et chimiotactique pour les cellules desmodontales ⁶⁶ . Stimule les synthèses de collagène, fibronectine et ostéonectine pour les fibroblastes gingivaux ^{47, 37} . Stimulant et/ou inhibiteur de la prolifération d'ostéoblastes ²⁶
TNF α		17 ⁴²	157 ⁴²	M, Ma, Fg ^{4, 55}	Oc, F, M, Ma, En	Puissant chimiotactique et modulateur des synthèses de collagène, collagénase, PGE2, IL-1. Stimule la résorption osseuse ¹
BMPs	BMP 1 à 7	12,9 à 15,7 ^{47a}	114 à 139 ^{47a}	Ob, Os ²³	C. mésenchymateuses immatures ²³	Stimulent la formation d'os à partir de cellules mésenchymateuses immatures. Stimulent la formation osseuse enchondrale. Augmentent la régénération osseuse en combinaison avec des greffes
EGF		6 ⁵⁷	53 ¹¹	Ma, P, Gsm ²⁷	C. mésenchymateuses, En, Ep, F ²⁹	Stimule la synthèse d'ADN et de protéines non collagéniques pour les fibroblastes gingivaux ²⁸ . Effet mitogène et chimiotactique modéré pour les cellules desmodontales ^{16, 37} . Stimule la synthèse de PGE2 et donc la résorption osseuse ^{62, 64} .
IL-1	IL-1α IL-1β	17,5 ¹² 17,5	159 ¹² 153	M, Ma, En ²⁷ FGp ¹²	Oc	Stimule la synthèse de PGE2 et d'acide hyaluronique ¹ . Chimiotactique puissant module les synthèses de collagène et collagénase ¹ . Stimule la résorption osseuse ^{15, 27} . Synergique avec TNF α

P : plaquettes ; M : monocytes ; Ma : macrophages ; En : cellules endothéliales ; Ob : ostéoblastes ; MEC : matrice extra-cellulaire ; Ch : chondroblastes ; F : fibroblastes ; Cd : cellules desmodontales ; Cm : cellules mésodermiques ; Pl : plasma ; Pt : péricytes ; Oc : ostéoclastes ; PGE2 : prostaglandine E2 ; Ep : cellules épithéliales ; Gp : fluide gingival des sites atteints par la maladie parodontale ; Gsm : glande salivaire sous-maxillaire ; LAD : Desmodonte.

sants médiateurs biochimiques, semblent impliqués dans la régulation de nombreuses activités de la cicatrisation des tissus parodontaux (Terranova et coll., 1987).

Certains d'entre eux stimulent la formation osseuse soit par une action mitogène et / ou chimiotactique sur les cellules de la lignée ostéoblastique (c'est le cas du FGF : Raul et coll., 1993), soit en stimulant directement les synthèses matricielles par les ostéoblastes. Certains facteurs, comme le TGF β ou les protéines de la morphogénèse osseuse possèdent les 2 types d'action.

Les IGFs se caractérisent essentiellement par leur aptitude à potentialiser l'effet d'autres facteurs de croissance, notamment le PDGF (Canalis et coll., 1988 ; Mc Carthy et coll., 1989).

L'EGF stimule la prolifération des précurseurs des ostéoclastes et la synthèse de PGE2 et par conséquent stimule la résorption osseuse (Stern et coll. et Tashjian et coll., 1985).

Le PDGF pourrait exercer une action à la fois stimulatrice et / ou inhibitrice sur la cicatrisation osseuse (Canalis et coll., 1981 et 1989 ; Pfeilshifter et coll., 1990 ; Centrella et coll., 1989).

Le TNF α et l'IL-1 pourraient jouer un rôle dans la pathogénie des maladies parodontales (Dufour et coll., 1993 ; Takatis, 1993).

L'utilisation de facteurs de croissance a également été proposée pour faciliter la cicatrisation des tissus mous du parodonte, notamment pour stimuler les cellules du desmodonte.

Le PDGF, l'IGF I et le TGF β stimulent la prolifération et la migration des cellules fibroblastiques du desmodonte (Terranova et Wikesjo, 1988 ; Matsuda et coll., 1992).

Le FGF est chimiotactique pour les cellules desmodontales et favorise l'angiogénèse (Terranova et Wikesjo, 1988).

Le tableau I présente une liste des principales fonctions et propriétés de ces molécules observées *in vivo* et *in vitro*.

Les BMPs : protéines de la morphogénèse osseuse

Une découverte majeure dans la régulation de la différenciation et de l'induction osseuse a été l'identification d'une famille de protéines : les protéines de la morphogénèse osseuse (Sampath et Reddi, 1981 ; Sampath et coll., 1987 ; Urist et coll., 1984).

Actuellement, 9 BMPs ont été isolées et décrites. Elles sont très proches les unes des autres et font partie (sauf la BMP 1) de la famille des TGF β . Elles interviennent au cours du

développement, lors de la morphogénèse du squelette et possèdent un très fort potentiel ostéo-inducteur.

Les études de Hammonds et coll. (1991) et Wozney et coll. (1988) sur ces protéines ont rapporté que ces protéines seraient capables d'initier la formation de cartilage, puis d'os. Les tests classiquement utilisés consistent à implanter de l'os déminéralisé dans des poches musculaires créées de façon expérimentale chez des animaux de laboratoire ; les cellules mésenchymateuses forment alors un îlot de cellules cartilagineuses qui prolifèrent et produisent la matrice qui se minéralise et est remplacée progressivement par de la substance ostéoïde puis par un tissu lamellaire imparfait. La quantité d'os néoformé est proportionnelle à la quantité implantée (Wirthlin, 1989).

Les études de Urist et coll. (1987) et de Fergusson et coll. (1987) ont montré que des implants de BMPs ont provoqué une réparation des défauts crâniens connus pour cicatriser médiocrement chez le mouton, le singe et le chien.

Chez les primates, Ripamonti et coll. (1992) ont observé que l'ostéogénine purifiée (BMP3) de babouin utilisée chez ce même animal avec de la matrice osseuse résiduelle peut former de l'os de façon spectaculaire, aussi bien dans un site ectopique qu'orthopique : dans la paroi abdominale ou dans un défaut crânien de 25 mm.

Chez l'homme, Johnson et coll. (1988) ont traité douze patients présentant une absence d'ossification fémorale, initialement traitée et jugée incurable avec des implants contenant de la BMP : en 5 mois, de bonnes et solides unions ont été obtenues. Bowers et coll. (1991) présentent les résultats d'une étude clinique utilisant des BMPs dans un modèle parodontal. L'ostéogénine combinée à de l'os déminéralisé ou du collagène implanté dans des poches infra-osseuses améliore de façon significative la formation d'un nouveau système d'attache.

D'autre part, chez tous les patients traités, la non-toxicité de l'ostéogénine a pu être démontrée.

Toriumi et coll. (1991) ont expérimenté de la BMP-2 recombinante humaine associée à de la matrice osseuse de chien. En 6 mois ils obtiennent la reconstruction d'une section complète de 3 cm de long d'une mandibule de chien.

Plus récemment, Sigurdson et coll. (1995) ont démontré chez le chien que la BMP-2 recombinante humaine stimule la régénération parodontale et réduit les résorptions radiculaires.

Le mode d'action de ces protéines est encore mal connu ; il semblerait toutefois que les BMPs se lient à la matrice extra-cellulaire. En effet, des travaux récents ont montré que l'ostéogénine se lie au collagène de type IV des membranes basales. Il se pourrait donc qu'au cours de la cicatrisation osseuse, les BMPs soient immobilisées sur des protéines matricielles qui participent à la néo-vascularisation. Sous cette forme liée, elles pourraient mieux résister aux dégradations protéolytiques et être relarguées lentement, initiant ainsi l'ostéogenèse (Pavalkar et coll., 1991).

Les recherches actuelles se focalisent sur le ou les supports adéquats permettant à ces protéines de conserver leurs propriétés avec un champ étendu d'action. Plusieurs matériaux ont déjà été testés. Le plus utilisé, à l'heure actuelle, est la matrice osseuse inactive (ou matrice osseuse collagénique après extraction à la guanidine) qui présente des résultats très probants (Doll et coll., 1990 ; Ripamonti et coll., 1991 ; Ripamonti et Reddi, 1992).

D'autres tentatives ont impliqué une hydroxyapatite poreuse (Ripamonti et Reddi, 1992 ; Doll et coll., 1990) qui s'avère être un support adéquat. A l'inverse les homopolymères d'acide lactique se révèlent être des supports décevants.

Synergie entre les facteurs de croissance

Une des difficultés majeures apparue dans l'étude des facteurs de croissance réside dans la disparité des effets observés *in vitro* sur des populations cellulaires isolées et les effets observés *in vivo* où le facteur induit en cascade une série de réactions. L'étude isolée de ces facteurs, même si elle est nécessaire dans un premier temps, semble par conséquent très « artificielle » puisqu'il existe *in vivo* des interrelations avec modulation de leurs effets (fig. 1).

Parmi les différentes associations de facteurs de croissance testées dans la littérature, la plus performante semble être celle qui associe l'IGF I au PDGF.

Lynch et coll. (1989 et 1991a) ont étudié les effets de l'application de cette combinaison sur la cicatrisation chez le chien après chirurgie parodontale conventionnelle. Les résultats montrent une différence significative dans la fixation osseuse des sites traités par rapport aux sites servant de contrôle, indiquant une augmentation de l'activité métabolique de l'os. Les analyses histologiques mettent en évidence une néoformation cémentaire et osseuse ; cette dernière semble aboutir à un pro-

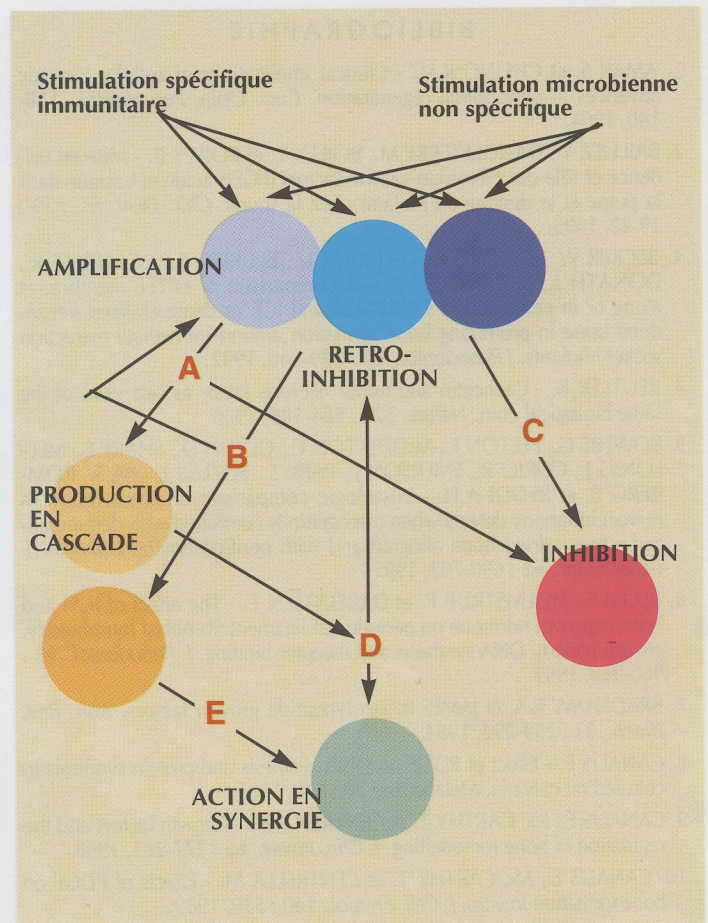


Fig. 1 - Le réseau des cytokines (d'après Cavaillon, 1993). Les cytokines A, B, C, D, E agissent sur plusieurs cellules différentes et délivrent des signaux comprenant une production en cascade de cytokines, des boucles rétroactives amplificatrices ou inhibitrices, des actions en synergie ou au contraire qui se contrecarrent

cessus de maturation normal de l'os sans augmentation de l'ankylose. La rapidité de formation de ces nouveaux tissus (2 semaines) est remarquable.

Les études précédentes utilisant des médiateurs biochimiques différents ou les principes de la RTG n'ont pas fait mention de néoformation tissulaire dans des laps de temps aussi courts.

L'étude de Lynch et coll. (1991b) a mis en évidence que la combinaison PDGF/IGF I stimule la régénération osseuse autour d'implants en titane chez des chiens, pendant les phases précoces de la cicatrisation.

En effet, à la fois à J7 et J21, les sites traités présentent un plus grand nombre de zones péri-implantaires remplies avec de l'os néoformé ainsi qu'une augmentation

BIBLIOGRAPHIE

1. AMAR S. et CHUNG K.M. - Clinical implications of cellular biologic advances in periodontal regeneration. *Curr. Opin. Periodontol.*, 128-140, 1994.
2. BAILLIEZ Y., DANGLÉTERRE M., BOILLY Y. et BOILLY B. - Mise en évidence et rôle des Fibroblast growth factors (FGFs) acide et basique dans la pulpe et la dentine de molaire chez la souris. *Chir. Dent. Fr.*, 739 : 19-22, 1995.
3. BECKER W., LYNCH S.E., LEKHOLM U., BECKER B.E., CAFFESSE R., DONATH K. et SANCHEZ R. - A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with PDGF and IGF or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J. Periodontol.*, 63 : 929-940, 1992.
4. BEUTLER B. - Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*, 320 : 584-588, 1986.
5. BOWERS G., FELTON F., MIDDLETON C., GLYNN D., SHARP S., MEL-LONIG J., CORIO R., EMERSON J., PARK S., SUZUKI J., MA S., ROM-BERG E. et REDDI A.H. - Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized - free - dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J. Periodontol.*, 62 : 690-702, 1991.
6. BLOM S., HOLMSTRUP P. et DABELSTEEN E. - The effect of IGFI and human growth hormone on periodontal ligament fibroblast morphology, growth pattern, DNA synthesis and receptor binding. *J. Periodontol.*, 63 : 960-968, 1992.
7. BRADSHAW R.A. et JAMES R. - Polypeptide growth factors. *Ann. Rev. Biochem.*, 53 : 259-292, 1984.
8. CANALIS E. - Effect of PDGF on DNA synthesis and protein synthesis in cultured rat calvaria. *Metabolism*, 30 : 970, 1981.
9. CANALIS E., Mc CARTHY T. et CENTRELLA M. - Growth factors and the regulation of bone remodelling. *J. Clin. Invest.*, 66 : 277-281, 1988.
10. CANALIS E., Mc CARTHY T. et CENTRELLA M. - Effects of PDGF on bone formation *in vitro*. *J. Cell. Physiol.*, 140 : 530, 1989.
11. CARPENTIER G. et ZENDEGUI J.G. - Epidermal growth factor, its receptor and related proteins. *Exp. Cell. Res.*, 164 : 1-10, 1986.
12. CAVAILLON J.M. - Interleukines et inflammation. *Sem. Hôp. Paris*, 66 (16), 882-888, 1990.
13. CAVAILLON J.M. - *Les cytokines*. Ed Masson, Paris, 412 pp, 1993.
14. CENTRELLA M., Mc CARTHY T.L. et CANALIS E. - PDGF enhances desoxyridonucleic acid and collagen synthesis in osteoblast - enriched cultures from fetal parietal bone. *Endocrinology*, 125 (1) : 301-309, 1989.
15. CHENU C. - Cytokines et activités ostéoclasiques. *Sem. Hôp. Paris*, 66 (6) : 298-305, 1990.
16. CHIANG C.P. et NILSEN-HAMILTON M. - Opposite and selective effects of EGF and TGF β on the production of secreted proteins by murin 3T3 cells and human fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 261 (23) : 10478-10481, 1986.
17. COTUGNO K., KELLER K., KOWALSKI P., ODZIEMIEC C., AXELROD D., CAMPBELL J. et TERRANOVA V. - TGF β is chemoattractant for periodontal ligament cells. *J. Dent. Res.*, 67 : 185 (Abstr # 561), 1988.
18. DOLL B.A., TOWLE H.J., HOLLINGER J.O., REDDI A.H. et MELLO-NIG J.T. - The osteogenic potential of two composite graft system using osteogenin. *J. Periodontol.*, 12 : 745-750, 1990.
19. DUFOUR A., BARAN C., LANGKAMP H.L., PIESCO N.P. et AGAR-WAL S. - Regulation of gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by rh IL-1 β and rh TNF α . *J. Periodont. Res.*, 28 : 566-568, 1993.

TABLEAU DES ABRÉVIATIONS

RTG :	Régénération Tissulaire Guidée
PGE2 :	Prostaglandine E2
PDGF :	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
FGF :	Facteur de croissance fibroblastique
IGF :	Facteur de croissance semblable à l'insuline
BMP :	Protéine de la morphogenèse osseuse
EGF :	Facteur de croissance de l'épiderme
IL-1 :	Interleukine-1
TGFβ :	Facteur de croissance transformant β
ePTFE :	Polytétrafluoroéthylène expansé

de la surface de l'implant en contact avec l'os néoformé par rapport aux sites servant de contrôle. Les auteurs concluent que l'utilisation clinique de cette combinaison de facteurs de croissance pourrait améliorer le pronostic ou accélérer l'ostéointégration dans les zones où la densité osseuse est déficiente.

L'étude de Becker et coll. (1992) vient compléter ces résultats. Ces auteurs ont constaté que la combinaison IGFI / PDGF en association avec des membranes ePTFE augmente de façon significative la néoformation osseuse autour d'implants en titane placés immédiatement après extraction chez des chiens présentant des déhiscences. Les sites traités selon ce protocole présentent une plus grande surface d'os en contact avec les implants et des meilleurs résultats sont obtenus pour le comblement des défauts initiaux que pour les sites traités par des membranes ePTFE seules ou en association avec de l'os cortical déminéralisé.

Ces résultats pris conjointement semblent indiquer qu'une combinaison de facteurs de croissance pourrait augmenter de façon significative la régénération des tissus parodontaux, au moins pendant la phase précoce de la cicatrisation.

Notons toutefois que l'action des facteurs de croissance ne semble pas se limiter aux seules structures du parodonte, mais pourrait intéresser l'organe dentaire dans son ensemble. Les travaux entrepris dans ce domaine, dont ceux de Rutherford et coll. (1993), ont montré que des BMPs recombinantes humaines stimulent la formation de dentine réparatrice lorsqu'elles sont placées au contact d'une pulpe dentaire partiellement amputée. L'étude de Bailliez et coll. (1995) met en évidence l'existence, dans la pulpe et la dentine de souris, du FGF ; ce dernier jouerait un rôle dans la cicatrisation pulpaire et la différenciation odontoblastique.

20. FERGUSON D., DAVIS W.L., URIST M.R., HURT W.C. et ALLEN E.P. - Bovine bone morphogenetic protein (BMP) fraction induced repair of craniotomy defects in the rhesus monkey. *Clin. Orthop.*, 219 : 251-258, 1987.
21. GOSPODAROWICZ D., CHENG J., LUI G.M., BAIRD A. et BOHLENT P. - Isolation by heparine-sepharose affinity chromatography of brain fibroblast growth factor : identity with pituitary fibroblast growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, (81) : 6963-6967, 1984.
22. GOSPODAROWICZ D., FERRERA N., SCHWEIGERER L. et NEUFELD G. - Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr. Rev.*, 8 (2) : 95-114., 1987.
23. GRAVES D.T. et COCHRAN D.L. - Periodontal regeneration with polypeptide growth factors. *Curr. Opin. Periodontol*, 178-186, 1994.
24. HAMMONDS R.G., SCHWALL R., DUDLEY A., BERKEMEIER L., LAI C., LEE J., CUNNINGHAM N., REDDI A.H. et MASONA J. - Bone inducing activity of mature BMP-2b produced from a hybrid BMP-2a/2b precursor. *Mol. Endocrinol.*, 5 : 149-155, 1991.
25. HART C.E. et BOWEN-POPE D.F. - Platelet derived growth factor receptor : current views of the two subunit model. *J. Invest. Dermatol.*, 94 : 535-575, 1990.
26. HAUSKA P.V., MAVRAKAS A.E., IAFRATI M.D., DOLEMAN S.E. et KLAGSBRUN N. - Growth factors in bone matrix. *J. Biol. Chem.*, 261 : 12665-12674, 1986.
27. HEFTI A.F. - Aspect of cell biology of the normal periodontium. *Periodontol.* 2000, (3) : 64-75, 1993.
28. HUEY J., NARAYANAN A.S., JONES K. et PAGE R.C. - Effect of EGF on the synthetic activity of human fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta.*, 632 : 227, 1980.
29. IRWIN C.R., SCHOR S.L. et FERGUSON M.W.F.- Expression of EGF receptors on epithelial and stromal cells of normal and inflamed gingiva. *J. Periodont. Res.*, 26 : 338-394, 1991.
30. JOHNSON E.E., URIST M.R. et FINERMAN G.A - Bone morphogenetic protein augmentation grafting of resistant femoral nonunions. *Clin. Orthop.*, 230 : 257-265, 1988.
31. KATSURAGI Y., ODZIEMIEC C. et TERRANOVA V - Modulation of PDL cell migration and proliferation by PDGF and bFGF. *J. Dent. Res.*, 68 : 393 (Abstr. # 1693), 1989.
32. LOWENBERG B.F., PILLIAR R.M., AUBIN J.E., SODEK J. et MELCHER A.H. - Cell attachment of human gingival fibroblasts *in vitro* porous-surfaced titanium alloy discs coated with collagen and platelet derived growth factor. *Biomaterials*, 9 : 302-309, 1988.
33. LYNCH S.E., WILLIAMS R.C. et POLSON A.M. - A combinaison of PDGF and IGF I enhances periodontal regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 16 : 545-548, 1989.
34. LYNCH S.E., DE CASTILLA G.R., WILLIAMS R.C., KIRISTY C.P., HOWELL T.H., REDDY M.S. et ANTONIADES H.N. - The effects of short term application of a combinaison of PDGF and IGFI on periodontal wound healing. *J. Periodontol.*, 62 : 458-467, 1991a.
35. LYNCH S.E., BUSER D., HERNANDEZ R.A, WEBER H.P., STICH H., FOX C.H. et WILLIAMS R.C. - Effects of the PDGF / IGFI combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J. Periodontol.*, 62 : 710-716, 1991b.
36. LYONS R.M., KESKI-OJA J. et MOSES H.L. - Proteolytic activation of latent TGFb from fibroblasts conditioned medium. *J. Cell. Biol.*, 106(5) : 1659-1665., 1988.
37. MATSUDA N. LIN W.L., KUMAR M., CHO I. et GENCO R.J. - Mitogenic, chemotactic, and synthetic response of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors *in vitro*. *J. Periodontol.*, 63 : 515-525, 1992.

Conclusion

Les facteurs de croissance décrits ici, ou leurs homologues qu'il reste à découvrir, jouent très probablement un rôle important dans le processus cicatriciel, particulièrement dans la phase du recrutement cellulaire. Ces molécules sont donc des facteurs endogènes de cicatrisation. Ils apparaissent comme des agents essentiels aux communications cellulaires et au contrôle numérique des populations cellulaires, permettant une adaptation des cellules à un nouvel environnement et sa colonisation. D'une façon simple, on peut les considérer comme des «hormones locales» contrôlant un micro-environnement tissulaire. Il faut toutefois rappeler que les interrelations entre tous les facteurs systémiques et locaux intervenant dans le processus cicatriciel sont extrêmement complexes avec des effets synergiques et des interactions inhibitrices qu'il est essentiel d'élucider.

Il est à noter que les essais thérapeutiques réalisés dans plusieurs modèles de cicatrisation cutanée ouvrent des perspectives en dermatologie avec l'utilisation d'épiderme de culture, et une première génération de biomatériaux «fonctionnalisés» (délivrant certains facteurs de croissance) est à l'étude pour le traitement des grands brûlés. Concernant le modèle parodontal, la thérapeutique par les facteurs de croissance n'en est qu'à ses premiers pas, et pour spectaculaires que soient certains effets, la prudence doit rester la règle.

Nous n'avons, en effet, que peu d'information concernant la posologie, le moment et la durée d'application, les différentes combinaisons à utiliser, l'association à d'autres traitements parodontaux et les conséquences possibles à long terme (risque oncogène). Aussi l'utilisation thérapeutique de ces produits devra être guidée par une meilleure connaissance des synergies et des antagonismes, des données pharmacochronobiologiques et cellulaires

Les résultats des recherches cliniques où les facteurs de croissance ont été utilisés sont extrêmement prometteurs, en particulier concernant leurs possibilités à stimuler la réparation et la régénération tissulaire. Il est certain qu'un vaste champ d'application est actuellement ouvert à ces nouvelles molécules, qu'il s'agisse dans notre spécialité de la régénération des défauts osseux parodontaux ou des sites péri-implantaires, ou encore de la régénération parodontale par exclusion cellulaire véhiculée biochimiquement. Ces molécules paraissent également pouvoir jouer un rôle intéressant dans les domaines des chirurgies maxillo-faciale et orthopédique.

38. Mc CARTHY T.L., CENTRELLA M. et CANALIS E. - Regulatory effects of IGF I and II on bone collagen synthesis in rat calvaria cultures. *Endocrinology*, 124 : 301, 1989.
39. MELCHER A.H.- On the repair potential of the periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 47 (5) : 256-260, 1976.
40. MELLONIG J.T. et BOWERS G.M - Regenerating bone in clinical periodontics. *J.A.D.A.*, 121 : 497-502, 1990.
41. MICHELET H. - *Matrice extra-cellulaire et filaments intermédiaires au cours de l'apparition et de la réparation de la gingivite expérimentale chez l'homme*. Thèse d'Université - Lyon.I . n° U 28, 1991.
42. MILI H., DESOIZE B., LIAUTAUD F. et CONINX P. - La cachectine ou Tumor necrosis factor. *Lyon pharmaceutique*, 38, 3, 117-120, 1987.
43. NABERS C.L. et O'LEARY T.J. - Autogenous bone transplants in the treatment of osseous defects. *J. Periodontol.*, 36 : 5-14., 1965.
44. NYMAN S., GOTTLow J., KARRING T. et LINDHE J. - The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkeys. *J. Clin. Periodontol.*, 9 : 257-265, 1982a.
45. NYMAN S., LINDHE J., KARRING T. et RYLANDER H. - New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 9 : 290-296, 1982b.
46. OATES T.N., ROUSE C.A. et COCHRAN D.L. - Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligaments cells *in vitro*. *J. Periodontol.*, 64 : 142-148, 1993.
47. OVERALL C.M., WRANA J. et SODEK J. - TGF β regulation of collagenase and collagenase inhibitor (TIMP) synthesis by human gingival fibroblasts. *J. Dent. Res.*, 67 : 185 (Abstr. # 580), 1988.
- 47a. OUHAYOUN J.P., LECOEUR A., BOU-ABBOUD-NAAMAN N. - Les BMPs, Protéines morphogénèse osseuse. *J. Parodontol.*, 13 (3) : 299-307, 1994.
48. PAVALKAR V.M., NANDEDKAR A.K.N., POINTER R.H., HLEINMAN H.K. et REDDI A.H. - Interaction of osteogenin, a heparin binding bone morphogenetic protein with type IV collagen. *J. Biol. Chem.*, 265, 17281-17284, 1991.
49. PFEILSCHIFTER J., OECHSNER M., NAUMANN A., RAINER G., GRONWALD K., HELMUT W. et MINNE H.W. - Stimulation of bone matrix apposition *in vitro* by local growth factors : a comparison between IGF1, PDGF and TGF β . *Endocrinology*, 127 (1) : 69-75, 1990.
50. PICHE J.E., CARNES D.L. jr et GREAVES D.T. - Initial characterization of cells derived from human periodontitis. *J. Dent. Res.*, 68 : 761-767, 1989.
51. RAUL G., CAFESSE et QUINOWES C.R.- Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 1 : 69-79, 1993.
52. RIPAMONTI U., MAGNAN A., MA S., Van Den HEEVER B., MOEHLT T. et REDDI A.H. - Xenogenic osteogenin, a bone morphogenetic protein and demineralized bone matrices, including human, induce bone differentiation in athymic rats and baboons. *Matrix*, 11 : 401-411, 1991.
53. RIPAMONTI U., MA S., CUNNINGHAM N.S., YEATES L. et REDDI A.H. - Initiation of bone regeneration in adult baboons by osteogenin, a bone morphogenetic protein. *Matrix*, 12 : 369-380, 1992.
54. RIPAMONTI U. et REDDI A.H. - The critical role of geometry of porous hydroxyapatite delivery system in induction of bone by osteogenin, a Bone Morphogenetic Protein. *Matrix*, 12 : 202-212, 1992.
55. ROSSOMANDO E.F., KENNEDY J.E. et HADJIMICHAEL J. - TNFa in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch. Oral. Biol.*, 35 (6) : 431-434, 1990.
56. ROTHE M. et FALANGA V.- Growth factors. *Arch. Dermatol.*, 125 : 1390-1398, 1989.
57. RUTHERFORD B.B., WAHLE J., TUCKER M., RUEGER D. et CHARETTE M. - Induction of reparative dentin formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein 1. *Arch. Oral. Biol.*, 38 : 571-576, 1993.
58. SAMPATH T.K. et REDDI A.H. - *Dissociative extraction and reconstitution of bone matrix components involved in local bone differentiation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 78 : 7599, 1981.
59. SAMPATH T.K. MUTHUKUMARAN N. et REDDI A.H. - *Isolation of osteogenin, an extracellular matrix - associated, bone inductive protein, by heparin affinity chromatography*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 84 : 7109, 1987.
60. SIGURDSON T.J., LEE M.B., KUBOTA K., TUREK T., WOZNEY J.M. et WIKESJO U.M.E. - Periodontal repair in dogs : recombinant human bone morphogenetic protein - 2 significantly enhances periodontal regeneration. *J. Periodontol.* 66 : 131 - 138, 1995.
61. SPORN M.B. et ROBERTS A.B.- Peptide growth factors and inflammation, tissue repair and cancer. *J. Clin. Invest.*, 78 : 329-332, 1986.
62. STERN P.H., KRIEGER N.S., NISSENSON R.A., WILLIAMS R.D., WINKLER M.E, DERYNCK R., STREWLER G.J.- Human transforming growth factor α stimulates bone resorption *in vitro*. *J. Clin. Invest.*, 76: 2016., 1985.
63. TAKATIS D.N.- Interleukin-1 and bone metabolism. *J. Periodontol.*, 64 : 416-431, 1993.
64. TASHJIAN A.J jr et LEVINE L.- Epidermal growth factor stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvariae. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 82 : 4535-4538, 1985.
65. TERRANOVA V.P., HIC S., FRANZETTI L., LYALL R.M. et WIKESJO U.M.E.- A biochemical approach to periodontal regeneration. AFSCM : assays for specific cell migration. *J. Periodontol.*, 68 : 247-257, 1987.
66. TERRANOVA V.P. et WIKESJÖ U.M.E.- Chemotaxis of cells isolated from periodontal tissues to different biological responses modifiers. *Adv. Dent. Res.*, 2 (2), 215-222, 1988.
67. TORIUMI D.M., KOTLER H.S., LUXENBERG D.P., HOLTROM M.E. et WANG E. - Mandibular reconstruction with a recombinant bone - inducing factor. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 117 : 1101 - 1112, 1991.
68. URIST M.R., NILSSON O., RASMUSSEN J., HIROTA W., SCHMALZREID T. et FINERMAN G.A. - Bone regeneration under the influence of a bone morphogenetic protein (BMP) beta - tricalcium phosphate (TCP) composite in skull trephine defects in dogs. *Clin. Orthop.*, 214 : 295, 1987.
69. WIRTHLIN M.R.- Growth substances : potential use in periodontics. *J. West. Soc. Period.*, Abstr. 37 (3), 102-124, 1989.
70. WOZNEY J.M., ROSEN V., CELESTE A.J., MITSOCK L.M., WHITTIERS M.J., KRIZ R.W., HEWICK R.M. et WANG E.A. - Novel regulators of bone formation : molecular clones and activities. *Science*, 242 : 1528-1534, 1988.

Thèse de Doctorat d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire, dirigée par le Docteur Eric Debize (Lyon).
Cet article a obtenu le second prix de Thèse Information Dentaire 1995