

La régénération parodontale à l'aide des dérivés de la matrice amélaire

Mots clés :

Maladie parodontale
Régénération parodontale
Protéines dérivés de la matrice amélaire
Emdogain®



Periodontal regeneration using an enamel matrix protein

Keywords :

Periodontal disease
Periodontal regeneration
Enamel matrix proteins
Emdogain®

Aurore BLANC, Corinne LALLAM-LAROYÉ, Thomas SEIRIS,
Claude BIGOT, Jean-Louis GIOVANNOLI
Faculté de Chirurgie Dentaire Paris V.

L'un des buts des traitements de parodontie est la régénération des tissus détruits secondairement au processus infectieux. Les traitements par régénération tissulaire guidée, à l'aide de membranes, permettent une recolonisation sélective de la racine par les cellules desmodontales. Ainsi, il est devenu possible de régénérer l'attache et l'os alvéolaire détruits par maladie parodontale. Depuis quelques années, une alternative s'inspire des événements moléculaires qui régissent le développement des tissus lors de l'édification radiculaire. Les protéines de la matrice amélaire, synthétisées par la gaine épithéliale de Hertwig lors de la formation de la racine, induisent des interactions cellulaires pour la formation de ciment puis de l'attache. En parodontie, lors de nos traitements, elles semblent intéressantes pour stimuler la régénération de ces tissus, orienter la cicatrisation vers la formation de néo-cément, d'une nouvelle attache fonctionnelle, et de nouvel os. Il s'agit alors de régénération tissulaire "induite" par les dérivés de la matrice amélaire (Emdogain® Pharmadent).

One of the aims of periodontal treatment is the regeneration of tissues destroyed following the infectious process. Treatment by guided tissue regeneration with the help of membranes allows for a selective recolonisation of the root by periodontal ligament cells. It, therefore, became possible to regenerate the attachment and alveolar bone lost through periodontal disease. For the past years, a new treatment modality is based on the molecular events that regulate the tissue development during radicular development. Enamel matrix proteins synthesized by the epithelial root sheath cells during the root formation induce cellular interactions in view of cementum formation and then attachment apparatus formation. It seems interesting in periodontology to lead in this way the healing process during our treatments towards a new cementum formation as a new functional attachment and a new bone. It is then a tissue regeneration "induced" by enamel matrix proteins (Emdogain®, Pharmadent).

accepté pour publication le 12-09-01



Figure 1 : La régénération en parodontie correspond histologiquement à la formation de nouveau ciment (C), de nouvelles fibres de collagène fonctionnelles organisées en néo-ligament parodontal (NPDL) et de nouvel os alvéolaire (NB) (Wilson T.G.,1999).

Histologically, periodontal regeneration is formation of new cementum (C), new periodontal ligament (NPDL) and new bone (NB) (Wilson T.G.,1999).

La flore pathogène au niveau du sillon gingivo-dentaire provoque des modifications structurales du tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium de jonction. Lors d'une parodontite, il se produit une migration apicale du système d'attache qui est ainsi altéré.

Les traitements ont pour but le contrôle de l'infection parodontale et la régénération de cette attache détruite. Celle-ci est définie selon Melcher (1976) par la formation de nouvelles fibres de collagène insérées dans un néo-cément, d'une part et d'os alvéolaire néo-formé, d'autre part (Fig.1).

Les techniques de régénération tissulaire guidée dont le principe est essentiellement fondé sur la compétition et l'exclusion cellulaires, la stabilité et la maturation du caillot, ont montré qu'une nouvelle attache pouvait être générée. Les résultats histologiques varient quant à la qualité de l'attache obtenue (Nyman et coll., 1982, Garret 1996, Araujo et Lindhe 1998). Le ciment obtenu après régénération tissulaire guidée se présente sous deux formes, acellulaire et cellulaire, est d'épaisseur variable, et adhère à la surface radiculaire de façon inconstante.

La régénération à l'aide des protéines dérivées de la matrice amélaire (DMA) constitue une nouvelle approche de traitement. Les protéines amélaire induisent en premier la formation de ciment acellulaire puis la formation des autres éléments du système d'attache. Elles pourraient avoir le potentiel d'induire la régénération parodontale (Hammarström et coll.,1997). Il s'agit alors de régénération induite par des interactions matrice-cellules et non plus de régénération tissulaire guidée.

Le principe de cette régénération induite par les DMA est de reproduire in situ au cours des traitements chirurgicaux les interactions cellulaires et moléculaires qui surviennent lors de l'édification radiculaire au moment de la cémentogenèse, afin d'orienter la réparation parodontale vers la régénération de l'attache détruite.

Le but de cette synthèse est de présenter le principe de la régénération par les DMA, leur mécanisme d'action, le protocole chirurgical et les résultats cliniques obtenus dans le cas de traitements de lésions intra-osseuses.

Structural modifications to the underlying connective tissue and epithelium are brought about by pathogenic flora in the gingiva. During periodontitis, the attachment system migrates apically and there is a reduction in the alveolar bone. The connective tissue attachment is therefore altered.

Treatments aim to control periodontal infection (elimination of the periodontal pathogens and restoration of protecting flora), and to regenerate the attachment. Melcher (1976) defined new attachment as the formation of new collagen fibres inserted into a new cementum and new alveolar bone (Fig. 1).

Guided tissue regeneration techniques are based essentially on cellular competition and exclusion, blood clot stability and maturation. Results have shown that a new attachment can be regenerated.

Histological results vary as for the quality (Nyman et al., 1982; Garret 1996, Araujo and Lindhe 1998). The cementum obtained after guided tissue regeneration, is acellular and cellular, variable thickness, and more or less adherent to the tooth root surface.

With the help of proteins derived from the enamel matrix (DMA), a new regenerative approach has been added to our treatment options. Enamel proteins induce the formation of acellular cementum before forming a new attachment. As such, they have the potential to induce periodontal regeneration (Hammarström et al., 1997). This results in regeneration through cell matrix interactions and not through guided tissue regeneration.

The principle of this regeneration induced by DMA is to reproduce after surgery cellular and molecular interactions that occur during root edification at the time of the cementumogenesis. This is directed towards the periodontal regeneration of the destroyed attachment.

The objective of this article is to present the principle of DMA regeneration, its mechanical action, the surgical protocol and the clinical results obtained in the treatment of intra-osseous defects.

Principes Biologiques

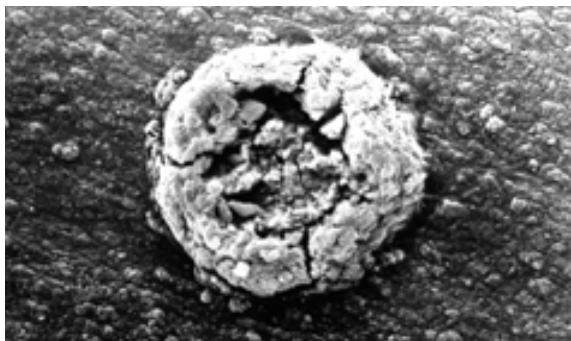


Figure 2 : Modèle animal (guinea pig) Formation de perle cémentaire (cément acellulaire) à la surface de l'émail. Vue au microscope électronique à balayage.

SEM picture of a guinea pig molar showing the cementum pearl on enamel surface.

Chez l'animal, les études concernent l'extraction d'un germe dentaire suivie de sa réimplantation dans une alvéole avec ou sans l'organe de l'émail.

Ce germe transplanté dans des sites ectopiques a permis de mettre en évidence le rôle essentiel de la matrice extracellulaire de l'émail dans la formation de néo-cément, de nouvelles fibres de collagène et de nouvel os (Héritier 1982, Hammarström 1997). Lors de la formation radiculaire, les cellules de l'épithélium adamantin interne, prolongement de l'organe de l'émail, synthétisent et sécrètent des protéines apparentées aux protéines amélaire. Cette phase de sécrétion précède la formation cémentaire et semble initier la formation de cément acellulaire (Slavkin 1976, Slavkin et coll., 1988, Lindskog et Hammarström 1982, Booshardt et Shroeder 1996). Cette relation entre l'émail et le cément est fréquemment observée sur les dents de nombreux mammifères, comme chez certains rongeurs. L'étude de la cémentogénèse coronaire en microscopie à balayage et en microscopie optique chez le hamster montre une croissance de perles cémentaires au sommet de la matrice amélaire. Cette situation survient peu de temps après la fin de la phase de sécrétion de la matrice amélaire au sein de fenestration de l'épithélium amélaire (Fig. 2 et 3). La formation de perles cémentaires et d'une couche de cément acellulaire à fibres extrinsèques sur de l'émail immature témoigne d'une association étroite entre la matrice amélaire et le cément dans la formation de ce dernier.

Les protéines amélaire sont nombreuses et constituées à 90% par les amélogénines. Chez l'homme, elles sont localisées à la périphérie des racines en cours d'édification, dans la région apicale (Hammarström 1996, 1997) et atteignent la couche granulaire de Tome's. Leur présence est transitoire entre la dentine périphérique et le cément, et leur fonction dans l'initiation du cément suggère qu'elles pourraient intervenir dans les processus de régénération de l'attache parodontale.

Biological Principles

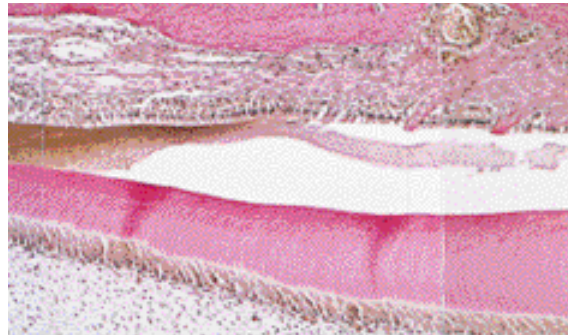


Figure 3 : Formation de perle de cément acellulaire à fibres extrinsèques (C P) au sommet de la matrice amélaire (EM) chez le guinea pig. (Document L. Hammarström).

First appearance of cementum pearls (CP) with extrinsic fibers, in fenestrations on top of the enamel matrix in Guinea pig model.

Animal studies of a tooth bud extraction followed by its re-implantation in the alveolus with or without its enamel organ, then transplanted into ectopic sites have shown the essential role of the enamel extra-cellular matrix in the formation of new cementum, new collagen fibres and new bone (Heritier 1982, Hammarström 1997).

During root formation, the inner layer of the Hertwig epithelial root sheath cells, which represents an apical extension of the ameloblast layer, show a secretory stage and synthesize proteins similar to enamel proteins. This phase of secretion precedes cementum formation and seems to induce acellular cementum formation (Slavkin 1976, Slavkin et al., 1988, Lindskog and Hammarström 1982, Booshardt and Shroeder 1996). This relationship between the enamel and the cementum is found in numerous mammals as well as in certain rodents' teeth. A guinea pig study of coronal cementumogenesis using scanning electron and light microscopy shows cementum pearls growing at the top of the enamel matrix, a little after the end of the enamel matrix secretion phase, within fenestration of the enamel epithelium (Fig. 2 and 3). A close association between the enamel matrix and the formation of cementum is shown by the formation of cementum pearls on immature enamel.

Enamel proteins are numerous and in 90 % of the cases are amelogenins. In humans, these are found at the periphery in the apical forming end of roots (Hammarström 1996, 1997) and in the granular layer of Tome's. Their temporary presence between the peripheral dentin and the cementum, and their function in the initiation of the cementum suggests that by-products could intervene in the process of periodontal attachment regeneration.

Il existe une grande homologie de séquence des amélogénines entre les espèces mammifères et elles partagent des épitopes en commun d'une espèce à l'autre. Elles sont restées presque inchangées au cours de l'évolution parmi les mammifères. Cette propriété leur confère une grande stabilité et un caractère essentiel au cours de l'évolution.

Mode d'action des dérivés de la matrice amélaire :

Les protéines dérivées de la matrice amélaire (DMA), d'origine animale (germe dentaire porcin), purifiées et lyophilisées sont disponibles sous le nom d'Emdogain®, (Laboratoire Pharmadent).

■ Les protéines amélares ont un rôle cémentogénique.

Chez le singe, la fraction amélogénine déposée sur la racine afin de traiter une déhiscence expérimentale est principalement responsable de la formation de ciment acellulaire, de fibres de collagène insérées et fonctionnelles et d'os alvéolaire (Hammarström et Heijl 1997). Les comparaisons à huit semaines montrent une néo-formation de ciment acellulaire sur 70 % de la lésion créée initialement et une néo-formation osseuse de 65 % par rapport à la lésion initiale. Les fibres de collagène s'étendent depuis l'os alvéolaire jusqu'au ciment. La migration apicale de l'épithélium s'arrête à la limite coronaire du ciment néo-formé.

■ Les amélogénines semblent capables d'induire une régénération parodontale. En effet, sur des racines en cours de formation, lorsque la matrice amélaire est exposée aux cellules du follicule dentaire, les cellules indifférenciées subissent des modifications morphologiques et de fonction, et elles expriment du collagène de type I. Du ciment acellulaire apparaît à la surface de la matrice exposée. L'expression des cellules folliculaires indifférenciées exposées à la matrice amélaire peut ainsi expliquer la régénération de ce système d'attache.

■ In vitro, le produit Emdogain®, augmente le recrutement et la chimiotaxie des fibroblastes desmodontaux mis en culture (Gestrelus et coll., 1997, Van der Paw et coll., 2000). Ce phénomène se traduit par une augmentation de la synthèse intracellulaire protéique et calcique ainsi que de fibres de collagène.

Les auteurs concluent que les DMA améliorent le recrutement de cellules indifférenciées à potentiel cémentoblastique et favorisent la synthèse de la matrice extracellulaire.

The sequences of amelogenins between different mammals have a large homology and they share common epitopes from one to another. They have remained almost unchanged during the evolution of mammals. This characteristic confers essential stability during mammals evolution.

Enamels matrix protein mode of action :

Porcine proteins derived from the enamel matrix (DMA) are purified and lyophilized and available under the name of Emdogain® (Laboratory Pharmadent).

■ The enamel proteins have a cementogenic role.

In animals (monkeys) in which an experimental dehiscence defect was treated, the deposition of amelogenins on the root surface was responsible for the formation of mainly acellular cementum, of inserted and functional collagen fibres and of alveolar bone (Hammarström and Heijl 1997). Comparisons at eight weeks show a 70 % acellular cementum new formation and a 65 % osseous new formation of the initial defect. The collagen fibres stretch from the alveolar bone to the cementum. The apical epithelium migration stops at the coronal limit of the new-cementum.

■ Amelogenins seem capable of inducing periodontal regeneration and the authors conclude that enamel proteins have a cementogenic role. Indeed on roots in the process of formation, when the enamel matrix is exposed to dental follicle cells, the undifferentiated cells undergo morphological and functional modifications and express type I collagen. Acellular cementum appears on the exposed matrix surface. The expression of undifferentiated follicular cells exposed to the enamel matrix can therefore explain the regeneration of this attachment system.

■ In vitro, Emdogain® increases the amount and the chemotactic response of periodontal fibroblasts that have been cultured (Gestrelus et al., 1997, Van der Paw et al., 2000). This is expressed by an increase in both the protein and calcic intracellular synthesis, and of collagen fibers.

The authors conclude that the DMA improves the amount of undifferentiated cells with cementoblast potential and the synthesis of the extracellular matrix.

Mise en œuvre et protocole clinique

Commercialisé sous forme de gel et présenté en seringue (Emdogain® Pharmadent) (Fig. 4a), les DMA sont des amélogénines purifiées, lyophilisées associées à une solution de transport (alginate de propylène glycol). Elles sont indiquées pour la régénération parodontale des lésions intra-osseuses. Le produit est conservé au froid et préparé 15 minutes avant utilisation.

Les DMA déposées au contact de la racine (surface de la dentine ou du ciment) sont adsorbées, et précipitent à température ambiante. Elles forment un film insoluble qui se maintient à la surface de la racine pendant environ deux semaines. Les DMA disparaissent ensuite par dégradation enzymatique (Gestrelus et coll., 1997).

Protocole chirurgical :

■ Contrôle de l'infection parodontale.

Comme pour tout traitement de parodontie, le préalable incontournable est le contrôle de l'infection parodontale.

Le traitement initial par détartrages-surfacages radiculaires, associé au contrôle de plaque effectué par le patient, permet une réduction de la masse bactérienne sous-gingivale, une modification de l'environnement sous-gingival et une réponse de l'hôte. Cliniquement la réévaluation se traduit alors par la réduction des profondeurs de poche, l'amélioration éventuelle des niveaux d'attache, la réduction des mobilités et le retour d'un certain confort.

Microbiologiquement, la flore sous-gingivale évolue vers l'établissement d'une flore compatible avec la santé parodontale. Lorsque la stabilité parodontale est constatée, il est possible de maintenir la santé parodontale obtenue, ou de parfaire le gain d'attache.

Si des sites infectés persistent, une réévaluation microbiologique spécifique de site est indiquée (analyse sur culture ou par sonde ADN). Selon le résultat, une antibiothérapie adaptée à visée anti-anaérobies sera discutée.

Application an clinical protocol

The DMA are marketed in the form of a gel presented in a syringe (Emdogain®, Pharmadent) (Fig 4a). It is composed of purified amelogenins that are contained in a transport solution (alginate of propylene glycol) and is indicated for the periodontal regeneration of intraosseous defects.

The product is kept cold and prepared 15 minutes before use.

The DMA put into contact with the root (dentin or cementum) are adsorbed and precipitate at room temperature. They form an insoluble film that stays on the root surface for about two weeks. Then the DMA disappear by enzymatic degradation (Gestrelus et al., 1997).

Surgical protocol :

■ Periodontal Infection Control.

As for all periodontal treatment, the infection must be controlled.

The initial treatment by scaling and root planing, associated to patient plaque control, allows for a sub-gingival bacterial mass reduction, a modified

sub-gingival environment and host response. Clinically this is seen by a reduction in pocket depth, an eventual improvement in attachment levels, mobility reduction and a certain comfort.

Microbiologically, the sub-gingival flora evolves towards a flora that is compatible with periodontal health. When there is periodontal stability, it is possible to maintain the periodontal health or to improve the attachment levels.

If infected sites persist, a specific microbiological evaluation is indicated (DNA or culture analysis). According to the result, an adapted antibiotic therapy to counter the anaerobies can be discussed.



Figure 4 a : Forme commerciale des DMA ou Emdogain®.

Commercial form of the DMA or Emdogain®.



Figure 4 b : Traitement d'une lésion intraosseuse à 2-3 parois en mésio-proximal de 16.

Treatment of an intrabony 2-3 walls defect mesio-proximal of 16.

■ Technique chirurgicale (Figures 4b- 4c)

Incision principale préservant les tissus interproximaux : l'incision principale est intra-sulculaire, festonnée, de pleine épaisseur, à biseau interne. Elle intéresse un secteur si plusieurs lésions sont concernées. Une incision localisée autour d'une dent, associée à des incisions de décharge sont indiquées pour le traitement d'un seul site. L'objectif est d'accéder à la racine, d'éliminer l'épithélium sulculaire, tout en préservant les tissus parodontaux proximaux, afin de permettre un repositionnement coronaire optimal.

Décollement d'un lambeau muco-périosté

Après décollement d'un lambeau de pleine épaisseur, le tissu de granulation adhérent à l'os alvéolaire et au fond des lésions intraosseuses est éliminé.

■ Traitement des surfaces radiculaires (Figures 4d-4e)



Figures 4d-4e : Préparation radiculaire à l'aide du gel d'EDTA 24 % (Pharmadent) après détartrage-lissage radiculaire, et mise en place du gel EDTA.

Les surfaces radiculaires sont alors détartrées, lissées, sans chercher à surfaçer de façon exhaustive le ciment résiduel. Elles sont ensuite rincées au sérum physiologique. La " smear layer " est éliminée à l'aide de gel EDTA à 24 %, pendant deux minutes (ph neutre) (Pharmadent) ou à l'aide d'acide orthophosphorique à 37 % pendant 15 secondes, suivi d'un rinçage abondant. Ce nettoyage de surface rapide permet d'exposer les fibrilles de collagène sous-jacentes (Blömlöf et coll., 1996).



Figure 4 c: Incision intrasulculaire, en pleine épaisseur, festonnée, à biseau interne.

Full thickness intrasulcular incision.

■ Surgical technique (Figures 4 b - 4c)

Main incision in order to preserve the interpromimal tissue : the main incision is internal bevel intra-crevicular, scalloped, and full thickness. It will be for a quadrant if several defects are to be treated. A local incision with releasing incisions is indicated for the treatment of a single site. The objective is to attain the root, to eliminate the sulcular epithelium, while protecting proximal periodontal tissues, to allow optimal coronary repositioning.

Muco periostal flap

After making a full thickness incision, the granulation tissue adhering to the alveolar bone and in the intraosseous defects is eliminated.

■ Root surface treatment (Figures 4d-4e)



Figures 4d-4e : Root preparation using EDTA gel at 24% (Pharmadent) after root scaling and planing, use of the EDTA gel.

Root surfaces are then treated by means of curettes, without trying to rootplane the residual cementum exhaustively. They are then polished and rinsed with physiological serum. The smear layer is eliminated by means of a 24 % EDTA gel for two minutes (pH neutral) (Pharmadent) or a 37 % orthophosphoric acid for 15 seconds, followed by abundant rinsing. This rapid surface cleaning allows the collagen fibrils to be exposed (Blömlöf et al., 1996).

Figure 4 f



Figures 4 f - 4 g : Vue de la racine préparée et mise en place du gel Emdogain® à l'abri de la salive.

Figure 4 g

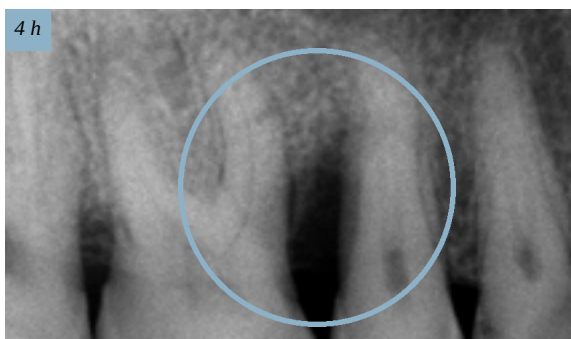


Figures 4 f - 4 g : Prepared root views and use of Emdogain® gel avoiding the saliva.

■ Mise en place du gel de DMA (Emdogain®).

(Figures 4f-4g)

Les DMA sont déposées sur la racine en commençant par la partie la plus apicale et en remontant vers la partie cervicale. Des perforations intra-médullaires sont indiquées afin de favoriser l'apport vasculaire et la néo-vascularisation. Dans ce cas, elles seront réalisées après la mise en place du gel de DMA.



Figures 4 h - 4 i : Aspect radiographique de la lésion avant traitement et 8 mois post-opératoire.

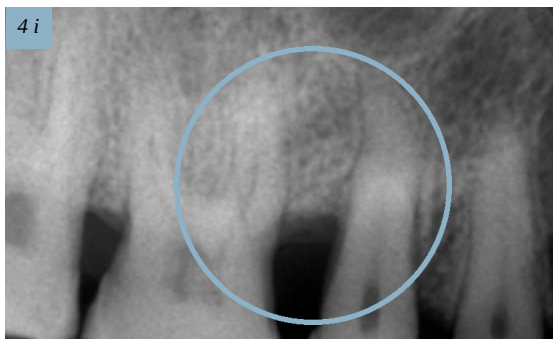
■ Fermeture du site traité-sutures :

Le lambeau est repositionné à l'aide de sutures matelassiers assurant une fermeture coronaire la plus haute et la plus hermétique possible sur la surface de la racine. Les sutures assurent une immobilisation des tissus et une protection du caillot, support du remaniement cellulaire. Ces sutures sont ensuite déposées à deux semaines post-opératoires. Ce délai permet d'assurer une adsorption et une stabilisation des DMA sur la racine.

■ Placement of the DMA gel (Emdogain®).

(Figures 4f-4g)

The DMA are deposited on the root surface, beginning in the most apical portion and moving upwards towards the cervical portion. Intramedular perforations are indicated so as to favour new-vascularisation. In this case, these are made after the DMA gel placement.



Figures 4 h - 4 i : Defect x-ray views before and 8 months after treatment.

■ Flap closure-sutures :

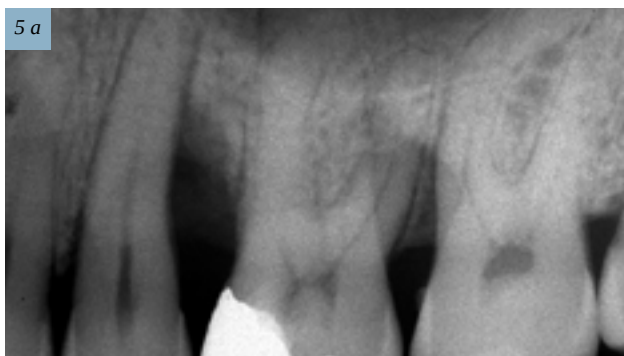
The flap is repositioned by means of mattress sutures insuring the highest and the most hermetic coronary closure on the root surface. The sutures immobilise the tissues and protect the blood clot that is the cellular changes support. These sutures are removed two weeks post-surgically. This delay assures the adsorption and the stabilisation of the DMA on the root surface.

■ Suivi post-opératoire-maintenance.

Les conseils de brossage post-opératoire sont adaptés afin de ne pas solliciter le site traité et de favoriser la stabilité du caillot et sa maturation secondaire. Ainsi, seul un bain de bouche est recommandé 3 fois par jour (Chlorhexidine à 0,12 %), sans brossage (ni brosse, ni brossettes interdentaires) pendant les deux premières semaines. Par la suite, un gel à base de chlorhexidine est indiqué localement avant de reprendre un brossage habituel à l'aide d'une brosse "chirurgicale". Le contrôle professionnel post-opératoire est régulier à 2 semaines lors de la dépose des sutures, à 4 semaines, et à 8 semaines post-opératoire.

La maintenance débute ensuite associant contrôle professionnel et conseils individuels tous les 3 à 4 mois, pendant 3 ans.

Résultats cliniques



Figures 5 a -5 b : Résultats radiographiques (12 mois post-opératoires) du traitement de lésions similaires.

Les résultats cliniques sont appréciés par le sondage à partir du 2^{ème} mois, et par la radiographie long-cône à partir du 6^{ème} mois. On note par le sondage une réduction importante de la profondeur de poche.

Radiographiquement, un remaniement osseux est appréciable tant dans la partie apicale de la lésion que dans le sens mésio-distal.

Les résultats des études cliniques, randomisées, contrôlées (Heijl 1997, Pontoriero, et coll., 1999), des études de cas soit consécutifs, soit de suivi de cas (Heden et coll., 1999, Heden 2000, Sculean et coll., 1999) montrent une réduction significative des profondeurs de poches, un gain significatif d'attache variant de 2,2 mm à 4,6 mm et un gain osseux apprécié radiographiquement compris entre 2 et 3 mm, et pouvant atteindre 70 % du volume de la lésion initiale.

Le traitement de lésions intraosseuses à 1 et 2 parois (Etude clinique randomisée sur des cas-contrôle, Heijl 1997) montre une amélioration significative du gain d'attache et du gain osseux pour les sites traités par Emdogain®, comparés aux sites traités par lambeau.

■ Post-operative follow up-maintenance.

Post-operative brushing advice is adapted so as to avoid the site, to favour clot stability and its secondary maturation. Therefore, only a mouthwash is recommended 3 times a day (0,12 % Chlorhexidine), without brushing (neither toothbrushes, nor interproximal brushes) during the first two weeks. Afterwards, a chlorhexidine based gel is indicated locally before resuming usual brushing with a "surgical" brush during the second month. The post-operative professional control is regular at 2 weeks for the suture removal, at 4 weeks, and at 8 weeks.

Maintenance includes professional control and individual advice every 3 to 4 months, for 3 years.

Clinical results



Figures 5 a -5 b : X-ray results (12 months post-op.) of similarly treated defects.

The clinical results can be evaluated by probing two months post-operatively and by x-ray after 6 months. A large pocket depth reduction can be seen by the probing.

Radiographically, bone changes are present in the apical portion of the defect as well as in the mesio-distally.

The results of clinical, randomised, and controlled studies (Heijl 1997, Pontoriero et al., 1999) and consecutive cases and follow-up studies (Heden et al., 1999, Heden et al., 2000, Sculean et al., 1999) show a significant reduction in pocket depth, a significant new attachment varying from 2.2 mm to 4.6 mm, an osseous gain shown on x-ray between 2 and 3 mm, and a filling of up to 70 % of the initial defect volume.

Treatment of 1 - and 2 - wall intra-osseous defects (clinical randomised case - control study, Heijl 1997) shows a significant improvement in gain of attachment and bone for sites treated by Emdogain® compared with sites treated by full thickness flaps.

Figures 6 : Résultats radiographiques du traitement de lésions proximales mandibulaires associées à des lésions interradiculaires débutantes.

X-ray results of treated mandibular proximal defects associated to small inter-radicular defects.



Figures 6 a et 6b : Dent vivante: Vue avant traitement et 16 mois après traitement.

Vital tooth : View before treatment and 16 months later.

Les niveaux d'attache et le gain osseux radiographique évoluent favorablement sur 8 mois. Cette amélioration se poursuit sur 3 ans et représente pour ces lésions un comblement équivalent à 66 % de la lésion initiale. Pour ces auteurs, les résultats avec Emdogain® sont supérieurs de 30 % par rapport au traitement par lambeau servant de témoin.

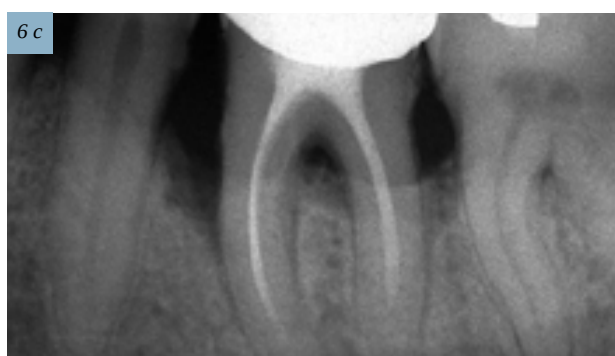
Le suivi sur 12 mois, de 145 lésions intraosseuses à 3 parois traitées par Emdogain®, confirment les résultats significatifs de gain d'attache et de gain osseux; 87 % des lésions montrent un gain d'attache > 2 mm et 68 % des lésions > 4 mm (Heden et coll., 1999, Heden 2000). L'apparition de récessions gingivales est occasionnelle ; celles-ci varient de 0,7 mm à 1,7 mm.

Mellonig et coll.(1999), Sculean et coll. (1999a), Yukna et Mellonig (2000) ont rapporté des résultats cliniques similaires.

The attachment level and the radiographic bone gain evolve over 8 months. This improvement continues over 3 years and represents a filling equivalent to 66 % of the initial defect. The authors conclude here that Emdogain® has a 30% additive effect compared with traditional treatment .

Twelve months follow-up of 145 3-wall intraosseous defects treated by Emdogain® confirms the significant results of bone and attachment gain; 87 % defects show a gain of attachment of > 2 mm and 68 % of the defects > 4 mm (Heden et al., 1999, Heden 2000). The appearance of gingival recessions is rare ; these vary from 0,7 mm to 1,7 mm.

Similar clinical results have been reported by numerous authors (Mellonig et al., 1998; Sculean et al 1999a, Yukna and Mellonig 2000).



Figures 6 c et 6d : Dent dévitalisée : vue avant traitement et à 3 ans post-opératoire : l'ensemble des traitements endodontiques et parodontaux ont permis de regagner de l'attache et de l'os.

Non-vital tooth : view before treatment and 3 years post-op : the endodontic and periodontal treatments combined result in a gain in attachment and bone levels.

Les résultats obtenus avec Emdogain®, sont comparés à ceux obtenus par utilisation de membranes. Le gain d'attache clinique est identique pour les deux techniques, et significativement supérieur à celui obtenu après traitement par lambeau (Sculean et coll., 1999, Pontoriero et coll., 2000).

L'étude de coupes histologiques de racines humaines confirme une néo-formation de ciment continu, fin, adhérent à la surface de la dentine ou du ciment résiduel, avec insertion fonctionnelle de fibres de collagène, et une néo-formation osseuse. Certains auteurs (Sculean et coll., 1999b, Yukna et Mellonig 2000) ont cependant observé la formation de ciment cellulaire sur la surface radiculaire.

The comparison between Emdogain® and membrane treatment shows an identical gain of attachment, and significantly superior to that obtained after treatment by a full thickness flap (Sculean et al., 1999; Pontoriero et al., 2000).

Histologically, the study of block-sections of human roots confirms a new-formation of continuous, fine cementum, adhering to the dentin surface or the former cementum, with the insertion of functional collagen fibres, and new bone formation. Certain authors (Sculean et al., 1999b, Yukna and Mellonig 2000) observed the formation of cellular cementum, more or less adhering to the root surface.

Discussion

Au regard de ces études, l'utilisation des DMA dans le traitement des lésions-intraosseuses permet de regagner significativement toute ou une partie de l'attache perdue par maladie parodontale. Le gain d'attache clinique obtenu semble plus important que celui observé après traitement par lambeau seul. Il est associé à un gain osseux qui évolue sur 3 ans. Ainsi les DMA pourraient représenter un traitement de régénération parodontale.

Ces protéines ont prouvé in vitro et in vivo leur efficacité. La tolérance des DMA a été testée (Zetterström et coll., 1997). L'utilisation des DMA sur un grand nombre de sujets n'induit ni réactions secondaires, allergiques ou immunologiques et aucune contamination prionique.

Les différences observées dans les résultats s'expliquent par le faible nombre de sites (Mellonig 1999) un temps d'observation court (allant de 6-8 mois à 36 mois).

Comme pour toute chirurgie par lambeau, la morphologie et la profondeur de la lésion initiale, la localisation du site traité (maxillaire ou mandibulaire, dents antérieures ou dents postérieures) le contrôle préalable de l'infection parodontale, la stabilité du caillot, la réinfection possible par la plaque ainsi que la réponse de l'hôte, sont des facteurs qui déterminent l'amplitude de la nouvelle attache obtenue (Pontoriero et coll., 1999). Cependant, selon l'analyse de régression de Heden (1999), Heden et coll., (2000), seuls l'importance de la récession gingivale post-opératoire, la présence de saignement au sondage lors de la maintenance et le tabac influencent le résultat en terme de gain d'attache.

Discussion

The conclusion of these studies is that the use of DMA in the treatment of intra-osseous defects allow significant gain of all or part of the attachment lost by periodontal disease. The gain of attachment is greater than that observed after conventional treatment. It is associated with pocket depth reduction and an osseous gain that evolves over 3 years. DMA can be considered as a periodontal regeneration treatment.

These proteins have proved their efficiency in vitro and in vivo. DMA tolerance has been tested (Zetterström et al., 1997). The use of DMA in a large number of subjects does not lead to either secondary reaction, allergic, prionic or immunologic reactions.

The differences observed in the results are explained by the small number of sites (Mellonig 1999) and a short observation time (from 6-8 months to 36 months).

The initial defect morphology and depth, the location of the treated site (maxilla or mandible), the preliminary periodontal infection control, the clot stability, possible re-infection by plaque as well as the host response could be the determining factors for the amount of new attachment (Pontoriero et al., 1999). However, according to Heden (1999) and Heden et al., (2000) regression analysis only the amount of gingival recession post-operatively, the presence of bleeding on probing during maintenance and the influence of tobacco influence the gain of attachment result.

Les résultats histologiques confirment la formation d'une nouvelle attache et d'un nouvel os. L'observation de l'apparition de nouvelles fibres de collagène insérées dans ce ciment d'une part et dans l'os d'autre part confirme le rôle des DMA dans la promotion de la cémentogenèse et la régénération parodontale.

La littérature confirme qu'il n'existe pas de différence significative entre les résultats de la régénération tissulaire guidée et par Emdogain®, en ce qui concerne le gain d'attache (Sculean et coll., 1999). Mais avec les DMA, la chirurgie semble plus rapide, le matériau est d'utilisation facile, les risques de complications sont diminués et les résultats esthétiques sont meilleurs compte-tenu du peu de récessions. Des quadrants peuvent être traités en une seule séance et les indications sont élargies aux lésions multiples, circonférentielles et aux surfaces radiculaires particulières.

Histological results confirm the formation of a new attachment and new bone. The observation of new functionally collagen fibres inserted into this cementum on the one side and into the bone on the other side confirms the role of DMA in the promotion of the cementogenesis and periodontal regeneration.

The literature confirms there is no significant difference between guided tissue regeneration and Emdogain®, with regards to the gain of attachment (Sculean et al., 1999). But however surgery seems faster with the DMA and is easy to use. The risks of having complications are less and the aesthetic results are better as there are less recessions. Several quadrants can be treated in the same session and the indications include multiple defects, circumferential and special root surfaces.

Emdogain						
Auteurs		LIO (n sites)	Reduction prof poches	Gain D'attache	Gain Osseux	Suivi (mois)
HELL	1997	27	3.1 mm	2.2mm	2.6mm	36 mois
SCULEAN	1999	16	3.8mm	3.1mm		8 mois
HEDEN	1999	145	5.2mm	4.6mm	2.9 mm	12 mois
PONTORIERO	1999	10	4.4mm	3.0mm		12 mois
SCULEAN	1999	32	4.4mm	3.0mm		8 mois
HEDEN	2000	72	4.7mm	4.2mm	3.1mm	12 mois

Figure 7 : Résultat d'études cliniques du traitement de lésions intraosseuses.

Clinical study results of intra osseous defect treatment.

Le mode d'action des DMA est encore étudié à ce jour. Les DMA influent la migration, l'adhésion, la prolifération et l'activité de synthèse des fibroblastes (Gestrelus et coll., 1997). Plus précisément, les DMA améliorent la prolifération des cellules desmodontales, la production protéique et la formation de nodules minéraux in vitro.

Par ailleurs, Emdogain®, ne contient pas de facteurs de croissance spécifiquement associées aux fonctions décrites. Ni IL1 β , TNF, TGF β , GM-CSF ne sont identifiées dans les DMA. Il est cependant légitime de s'interroger sur la nature et la fonction des ces dérivés de la matrice amélaire : Peut-on considérer les DMA comme des facteurs de croissance sachant qu'il s'agit de composés protéiques capables de modifier le comportement cellulaire des fibroblastes desmodontaux jusqu'alors au repos et quiescents ?

The mode of action of DMA is still under study. DMA clearly influences the migration, proliferation and synthesis activity of fibroblasts (Gestrelus et al., 1997). More exactly, DMA improves the proliferation of desmodontal cells, protein and collagen production and the formation of in vitro mineral nodules.

Also, Emdogain® does not contain growth factors specifically associated with these functions. Neither IL1 β , TNF, TGF β , nor GM-CSF are identified in DMA. It is however justifiable to wonder about the nature and the function of these enamel matrix derivatives: Can one consider DMA as a mixture of growth factors, knowing that it is a protein compound capable of modifying cellular behaviour in desmodontal fibroblasts that were in repose and quiescent ?

Ou s'agit-il des facteurs de transduction qui par le biais d'interactions matrice-cellules permettent d'induire un comportement cellulaire positif responsable pour les cellules desmodontales indifférenciées d'une régénération parodontale en un site lésé ?

Ainsi les dérivés de la matrice amélaire pourraient protéger localement l'action des facteurs de croissance.

Or is it a transduction factor that by means of an interactive matrix induces a positive cellular behaviour responsible for undifferentiated desmodontal cells at the defect site?

One can wonder if the enamel matrix by-products are not protecting the growth factor action locally.

Conclusion

En Conclusion, les DMA (Emdogain®) sont une alternative de traitement pour régénérer le système d'attache détruit par infection parodontale. Cette technique prend place dans un plan de traitement parodontal après contrôle de l'infection initiale et la certitude d'un contrôle de plaque individuel efficace. Les résultats d'études cliniques concluent à un gain d'attache, et osseux qui s'établit sur 3 ans. De nombreuses études sont encore nécessaires pour décrire les interactions entre la matrice et les cellules indifférenciées, à l'origine des événements précis et séquencés dans le temps permettant la régénération du ciment, de l'attache et de l'os alvéolaire.

In conclusion, DMA (Emdogain®) is an alternative possible treatment to regenerate the attachment system destroyed by periodontal infection. These techniques take place in a periodontal treatment plan after initial infection control and the certainty of an effective individual plaque control. Numerous studies are still necessary to clarify the possible interactions between the matrix and the undifferentiated cells, both at the origin of these precise events and after sequences in time that allow for attachment and alveolar bone regeneration.

Remerciements

Sincères remerciements à J.M.Dersot et P. Lemaître.

Nous remercions vivement le Docteur Marion Guy Grand et Marlène Dos Santos pour leur aide dans la rédaction de cet article.

Demande de tirés à part :

Aurore BLANC

25, boulevard Jean Jaures 92100 Boulogne

- ARAUJO MG., LINDHE J.
GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 1998;**25**:524-530.
- BOOSHARDT D., SCHROEDER H.E.
Cementogenesis reviewed. A comparison between human premolars and rodent molars. *Anat rec.*1996;**245**:267-292.
- BLOMLÖF J., BLOMLÖF L., LINDSKOG S.
Smear layer removal and collagen exposure after non-surgical root planning followed by etching with an EDTA gel preparation. *J Periodontol* 1996;**67**:841-845.
- GARRETS.
Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol* 1996;**1**:621-666.
- GESTRELIUS S., ANDERSSON C., LIDSTROM D.
In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 1997;**24**: 685-692.
- HAMMARSTROM L.
Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* 1997;**24**:658-668.
- HAMMARSTROM L., ALATLI I., FONG CD.
Origins of cementum *Oral Dis* 1996;**2**:63-69.
- HAMMARSTROM L., HEIJLL., GESTRELIUS S.
Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol* 1997;**24**:669-677.
- HEDEN G., WENNSTRÖM J., LINDHE J.
Periodontal tissue alterations following Emdogain® treatment of periodontal sites with angular bone defects. *J Clin Periodontol* 1999 **26**:855-860.
- HEDEN G.
A case report study of 72 consecutive Emdogain- treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after one year. *Int J Periodont Restor Dent* 2000; **20**:127-139.
- HEIJLL., HEDEN G., SVARDSTROM G., OSTGREN A.
Enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;**24** :705-714.
- HEIJLL.
Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 1997;**24**:693-696.
- HERITIER M.
Experimental induction of cementogenesis on the enamel of transplanted mouse tooth germs. *Arch Oral Biol* 1982;**27**:87-97.
- LINDSKOG S., HAMMARSTRÖM L.
Formation of intermediate cementum III: 3H-tryptophane and 3-proline uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro. *J Craniofac Gen Develop Biol* 1982;**2**:172-177.
- MELCHER AH.
On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976;**47**:256-260.
- MELLONIG JT.
Utilisation des protéines dérivées de la matrice extra-cellulaire de l'émail en chirurgie parodontale reconstructrice : études clinique et histologique. *Rev Int Parodont Dent Rest* 1999;**19**:9-19.
- NYMAN S., LINDHE J., KARRING T., RYLANDER H.
New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Periodontol* 1982;**9**:290-296.
- PONTORIERO R, WENNSTRÖM J, LINDHE J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 1999;**26**:833-840.
- SCULEAN A, REICH E, CHIANTELLE G, BRECX M.
Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain®). A report of 32 cases. *Int J Periodont Rest Dent* 1999a;**19**:157-16.
- SCULEAN A, DONOS N, BLAES A, LAUERMANN M, REICH E, BRECX M
Comparaison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split mouth study. *J Periodontol* 1999b;**70**:255-262.
- SLAVKIN HC. - Towards a cellular and molecular understanding of periodontics : cemento genesis revisited. *J Periodontol* 1976;**11**:331-338.
- SLAVKIN H.C., BRINGAS P., BESSEM C. - Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long term organ culture of mouse mandibular first molars using serum less, chemically defined medium. *J Periodontol Res* 1988;**23**:28-40.
- VAN der PAW MT, VAN DEN BOS T, EVERTS V, BEERSTEN W.
Enamel matrix -derivated proteins stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol* 2000;**71**:31-43.
- WILSON T.G.
Periodontal regeneration enhanced. Clinical applications of enamel Matrix Proteins. *Quintess Pub Co, inc.* 1999.Berlin.
- YUKNAR., MELLONIG T.
Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. *J Periodontol* 2000;**71**:752-759.
- ZETTERSTRÖM O, ANDERSSON C , ERIKSSON L, FREDRIKSSON A, FRISKOPPI, HEDEN G.
Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;**24** :697-704.