



NOUVELLE FRONTIERE DANS LA CURE DES PATHOLOGIES DENTAIRES

**Rôle des produits naturels :
Acide Hyaluronique, Huile d'arbre à thé et
Méthyl-Sulfonyl-Méthane**



Avant-propos	1
Aspects généraux de l'acide hyaluronique	2
Rôle physiologique de l'acide hyaluronique	2
Propriétés physico-chimiques	3
Biosynthèse et métabolisme	4
Récepteurs spécifiques et protéines liantes	6
Effets biologiques de l'acide hyaluronique	6
L'acide hyaluronique dans la réparation et la régénération des tissus	6
L'acide hyaluronique dans la modulation de la réponse inflammatoire	7
Usage thérapeutique de l'acide hyaluronique	8
L'acide hyaluronique dans le traitement des pathologies dentaires.	9
L'acide hyaluronique dans les soins dentaires	9
La flore bactérienne et les pathologies du parodonte	9
Les agents étiologiques des parodontopathies	10
Facteurs de virulence dans les parodontopathies	11
Rôle de l'acide hyaluronique dans les affections du parodont	12
Une nouvelle approche thérapeutique dans les pathologies dentaires	15
Le rôle de l'Acide Hyaluronique	15
Le rôle de l'Huile d'arbre à thé	15
Le rôle du Méthyl-Sulfonyl-Méthane	17
L'usage clinique de l'Acide Hyaluronique, de l'Huile d'arbre à thé et du Méthyl-Sulfonyl-Méthane	18
Bibliographie	20

NOUVELLE FRONTIERE DANS LA CURE DES PATHOLOGIES DENTAIRES

L'acide hyaluronique est une molécule largement utilisée dans différents secteurs de la médecine. Sa grande biocompatibilité est à l'origine d'un profil de sécurité très élevé. Les études de biochimie et de génétique moléculaire en cours nous éclairent sur le rôle physiologique et étiopathogénique de l'acide hyaluronique.

Nombre de ses effets biologiques ont été mis en évidence et confirmés cliniquement : c'est le cas pour les procédés de cicatrisation et de réparation des tissus. D'autres, pourtant largement utilisés, doivent encore faire leurs preuves. C'est le cas des effets sur les articulations chez les sujets arthrosiques.

L'usage qui en est fait en implantologie utilisant ses effets ostéogènes, est d'un grand intérêt mais devra être confirmé par des études appropriées.

Ses **propriétés biochimiques et pharmacologiques** font de l'acide hyaluronique un produit de grande efficacité et de très grand potentiel pour la pathologie dentaire. Ses **propriétés cicatrisantes et régénératrices** pour le tissu conjonctif sont largement utilisables pour le traitement des atteintes chirurgicales ou traumatiques. Ses **effets anti-inflammatoires et anti-oedémateux**, alliés à sa capacité à former une barrière protectrice, le recommandent pour son efficacité, dans le traitement des affections du parodonte et dans les maladies de la muqueuse buccale comme les stomatites aphteuses.

Mais ce qui ressort de l'analyse de la littérature plus récente est que, contrairement à d'autres secteurs, son usage en pathologie dentaire exige une attention particulière du fait de la présence dans la cavité buccale de micro-organismes opportunistes, dont certains sont hautement virulents et peuvent modifier de manière significative la réponse au traitement par l'acide hyaluronique. L'usage local simultané de principes actifs capables de protéger l'acide hyaluronique de l'agression bactérienne, tels que l'Huile d'arbre à thé et le Méthyl-Sulfonyl-Méthane, peut en améliorer nettement les effets en termes d'efficacité et de durée d'action.

ASPECTS GÉNÉRAUX DE L'ACIDE HYALURONIQUE.

Rôle physiologique de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un des composants essentiels de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif. Découvert d'abord dans l'humeur vitreuse de l'œil⁽¹⁾, sa présence a ensuite été mise en évidence à peu près partout dans l'organisme humain. On le trouve en concentration particulièrement élevée dans la peau, les articulations et les tissus du parodonte. Presque toutes les cellules du corps humain ont la capacité de synthétiser l'acide hyaluronique dès la phase embryonnaire, ce qui implique un rôle fonctionnel dans différents processus biologiques fondamentaux. La quantité totale d'acide hyaluronique dans l'organisme humain est estimée à environ 12 g⁽²⁾ ; dans les conditions physiologiques, il est généralement présent sous forme de hyaluronate de sodium.

Certaines de ses fonctions physiologiques sont attribuables à son rôle dans la matrice extracellulaire. Les chaînes polymères de l'acide hyaluronique s'organisent et se lient aux autres composants en créant une structure réticulaire qui possède trois fonctions principales:

- Créer un échafaudage moléculaire pour maintenir la forme et la tonicité du tissu.
- Fonctionner comme barrière contre la diffusion libre dans le tissu de toxines ou d'agents infectieux. Seules les substances de poids moléculaire suffisamment bas pour pouvoir passer au travers des "mailles" de ce grillage pourront diffuser librement dans le tissu; toutes les substances à poids moléculaire élevé comme les bactéries ou les virus restent donc captives dans la grille. De nombreuses bactéries produisent en réponse des enzymes hydrolasiques comme les collagénases, les métallo-protéinases et les hyaluronidases ; cette dernière classe a pour but de dépolymériser l'acide hyaluronique et d'ouvrir une brèche pour pénétrer et infecter le tissu.
- Réguler l'homéostasie des fluides tissulaires grâce à ses caractéristiques osmotiques.

D'autres fonctions physiologiques de l'acide hyaluronique ont trait à son rôle biologique dans les processus de défense et de réparation des tissus suite à une lésion. Beaucoup de ces effets sont gérés par l'interaction avec des récepteurs spécifiques ou des protéines liantes. Même si bon nombre de ses fonctions font encore l'objet de recherches, au cours des 20 dernières années, plusieurs propriétés biologiques et cliniques ont été mises en évidence, de sorte qu'aujourd'hui, l'acide hyaluronique est largement utilisé en ophtalmologie, rhumatologie, dermatologie, ingénierie tissulaire et plus récemment, en pathologie dentaire et en chirurgie

maxillo-faciale. Ces multiples utilisations viennent du fait que ses fonctions biologiques peuvent être attribuées aussi bien à ses propriétés physico-chimiques qu'aux interactions spécifiques qu'il entretient avec les cellules et avec d'autres composants de la matrice extracellulaire.

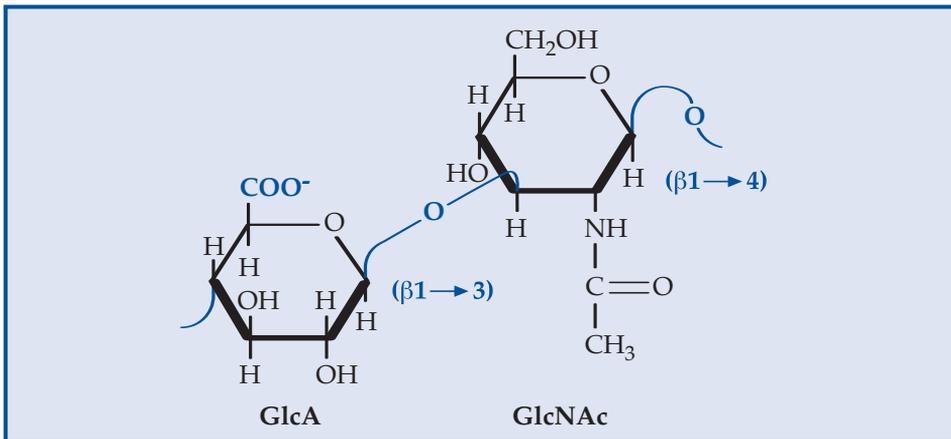
Propriétés physico-chimiques

Chimiquement parlant, l'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane de masse moléculaire comprise entre 2×10^5 et 10×10^6 Da, constitué d'une chaîne polysaccharide non ramifiée résultant

comme une des molécules les plus hygroscopiques présentes dans la nature, car elle est capable d'absorber en eau jusqu'à 1000 fois son propre volume sec.

Du fait de cette hygroscopicité élevée, les solutions d'acide hyaluronique sont extrêmement osmotiques, propriété fortement amplifiée par la présence d'albumine sérique, comme c'est souvent le cas dans la plupart des fluides tissulaires.

Cette propriété a une importance fondamentale, par exemple dans la régulation de l'hydratation des tissus durant les phénomènes inflammatoires



de l'agrégation de milliers d'unités disaccharidiques formées de résidus d'acide glycuronique (GlcA) et de N-acétylglucosamine (GlcNAc).

In vivo tous les groupes carboxyliques sont complètement ionisés, conférant ainsi à la molécule une polarité prononcée et donc, une grande capacité à se lier à d'autres molécules, en particulier à l'eau, au point que l'on peut la considérer

consécutifs à une lésion tissulaire. La création de zones dans lesquelles l'hydratation est augmentée entraîne une fragilisation de l'ancrage des cellules à la matrice extracellulaire, permettant un détachement temporaire qui facilite les processus de migration et de division cellulaire ⁽³⁾.

Les interactions complexes avec l'eau et les autres composants de la matrice

extracellulaire expliquent son rôle clef dans la régulation de l'homéostasie des tissus et des fluides corporels.

Ses effets sur l'homéostasie tissulaire justifient par exemple le large usage qui en est fait en rhumatologie^(4, 5, 6): la nature visco-élastique de l'acide hyaluronique présent dans le liquide synovial permet de passer d'une solution à comportement essentiellement visqueux en présence de forces de déformation peu élevées (par exemple pendant la marche), à un comportement presque élastique en présence de forces de déformation importantes (durant la course) atténuant les chocs pendant le mouvement. L'apport d'acide hyaluronique dans les articulations permet ainsi une meilleure capacité de mouvement en réduisant significativement la douleur chez les sujets atteints de formes articulaires dégénératives.

Les caractéristiques visco-élastiques de l'acide hyaluronique en justifient également l'utilisation en ophtalmologie comme lubrifiant, substitut idéal du liquide lacrymal qui s'avère insuffisant ou absent dans certaines conditions pathologiques, ou après des interventions de chirurgie oculaire, ou plus simplement pour faciliter le port de lentilles de contact^(7, 8).

D'un intérêt plus récent sont les effets sur l'homéostasie cellulaire, c'est-à-dire les effets relatifs aux interactions chimiques avec le micro-environnement cellulaire. Les capacités de récupération de radicaux de l'acide hyaluronique

sont maintenant bien connues^(9, 10, 11, 12) comme sont décrits et reconnus ses effets protecteurs face aux attaques d'agents chimiques, de toxines et d'enzymes lytiques grâce aux chondrocytes fibroblastes et synoviocytes. L'acide hyaluronique est également doté d'une activité d'autorégulation qui lui permet de maintenir un environnement adapté à sa propre synthèse physiologique.

Biosynthèse et métabolisme

L'acide hyaluronique est synthétisé à l'intérieur d'une famille de glycosyltransférases liées à la membrane plasmique⁽¹³⁾. La caractérisation génique a permis l'identification de trois iso-enzymes différents, HAS (Hyaluronic Acid Synthetase)1, HAS2 e HAS3. Les études de génétique ont montré, en tout cas lors de l'expérimentation animale, que l'iso-enzyme HAS2 est vital pour le développement dès le stade embryonnaire. Les rôles spécifiques de HAS1 et de HAS3 ne sont pas encore complètement établis, mais certaines études^(14, 15) montrent déjà comment HAS3 est en mesure de synthétiser l'acide hyaluronique de faible poids moléculaire (< 200,000 Da) ; certains éléments récents semblent indiquer que l'acide hyaluronique de faible poids moléculaire active des signaux intracellulaires de manière plus efficace que l'acide hyaluronique de poids moléculaire élevé, en interagissant avec des récepteurs spécifiques^(16, 17). Les iso-enzymes HAS1 et surtout HAS2

produisent de l'acide hyaluronique de poids moléculaire élevé ⁽¹⁵⁾. En se basant sur ces observations, on peut émettre l'hypothèse que HAS2 pourrait jouer un rôle important dans la synthèse de l'acide hyaluronique de poids moléculaire élevé nécessaire à la formation des complexes au niveau de la matrice extracellulaire, et donc dans la formation et le maintien de l'intégrité des tissus. Dans les conditions physiologiques, l'acide hyaluronique se présente sous la forme d'un polymère à haut poids moléculaire d'environ $> 10^6$ Da. Dans un contexte inflammatoire / infectieux, néoplasique ou de destruction tissulaire, on peut mettre en évidence de fortes concentrations d'acide hyaluronique de faible poids moléculaire qui sont le résultat d'activités de synthèse ex novo ou de l'activité d'enzymes hyaluronidases, ou encore dus à l'intervention de processus oxydants qui réduisent la longueur du polymère. C'est ce signal biochimique qui indique que l'homéostasie normale du tissu a été profondément compromise ; il indique la perte momentanée ou chronique de l'intégrité de la structure qui en résulte, et qui expose le système à une agression possible par des substances externes et des bactéries. Le rôle physiologique et pathologique des fragments d'acide hyaluronique de faible poids moléculaire (< 200.000 Da) fait encore l'objet de controverses et est en cours d'étude. En effet, certaines études in vitro ont montré que de tels fragments peuvent favoriser l'expression de gènes

inflammatoires aussi bien parmi les macrophages ⁽¹⁸⁾ que parmi les éosinophiles ⁽¹⁹⁾. D'autres études suggèrent en revanche que l'acide hyaluronique de faible poids moléculaire pourrait avoir certains effets positifs comme de favoriser la migration et la prolifération cellulaire vers les sites où un processus de réparation doit être mis en route. Sur la base de ces observations, les activités biologiques attribuées à l'acide hyaluronique peuvent être mises en relation avec la masse moléculaire ; mais si certaines de ces interactions sont désormais claires - par exemple l'intégrité de la matrice extracellulaire et la viscosité sont liées à un poids moléculaire élevé - d'autres font encore objet de nombreuses études aux résultats parfois contradictoires ⁽²⁰⁾.

Le métabolisme de l'acide hyaluronique est également important dans la morphogénèse et dans l'homéostasie des tissus. On estime qu'environ 1/3 (plus ou moins 5 g) de l'acide hyaluronique serait détruit et remplacé en l'espace d'une journée. Ce remplacement s'effectue pour environ 30% par dégradation métabolique in situ grâce au système réticuloendothélial, et pour le reste, il est transporté dans le flux hématique par les vaisseaux lymphatiques ⁽²¹⁾. Certaines études ont montré comment les ganglions eux-mêmes peuvent cataboliser l'acide hyaluronique ⁽²²⁾. La demi-vie est comprise entre 1,5 et 3 jours. Une fois dans le sang, 85 à 90% est éliminé par

voie hépatique. Le rein extrait environ 10% des fragments métaboliques de l'acide hyaluronique, l'élimination urinaire se situant autour de 1-2%.

Récepteurs spécifiques et protéines liantes

Comme on l'a vu précédemment, l'acide hyaluronique est en mesure d'influencer les fonctions cellulaires en modifiant le macro- et le micro-environnement ; ceci suppose l'existence sur la membrane cellulaire et à l'intérieur de la cellule de récepteurs de structures protéiques appelées hyaloadhérines, capables de reconnaître de manière spécifique l'acide hyaluronique ⁽²³⁾.

La première Hyaloadhérine de membrane reconnue ⁽²⁴⁾ a été désignée par le sigle RHAMM (Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility) ; par la suite a été identifié le CD44, reconnu comme le premier récepteur "intégral" de l'acide hyaluronique. De plus, l'acide hyaluronique se lie aux molécules d'adhésion intercellulaire ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule 1) ⁽²⁵⁾. D'autres familles de hyaloadhérines ont été identifiées mais leur rôle dans la transmission des signaux intercellulaires n'a pas encore été bien défini ⁽²⁶⁾.

CD44 est largement répandu dans l'organisme et considéré comme le principal récepteur de surface de l'acide hyaluronique ^(28,29). L'interaction entre l'acide hyaluronique et CD44 est impliquée dans de multiples processus physiologiques qui comprennent:

l'adhésion cellule-cellule, l'adhésion cellule-substrat, la migration, la prolifération et l'activation cellulaire, le maintien de l'homéostasie locale de l'acide hyaluronique, le retrait et la dégradation de l'acide hyaluronique ⁽³⁰⁾. La Hyaloadhérine RHAMM est présente à la surface de la cellule où elle joue un rôle capital en favorisant la migration cellulaire, comme dans le cas des fibroblastes ou des macrophages ⁽³¹⁾, mais aussi à l'intérieur de la cellule où elle semblerait jouer un rôle déterminant dans le maintien de la structure du cytosquelette ⁽³²⁾.

La molécule ICAM-1 était à l'origine considérée comme un récepteur métabolique pour l'acide hyaluronique ⁽³³⁾. Aujourd'hui, elle est considérée comme une molécule d'adhésion abondamment répartie sur les cellules endothéliales, les macrophages et autres types cellulaires capables de se lier avec l'acide hyaluronique. Le complexe ainsi formé régule l'interaction intercellulaire, par exemple entre les endothéliocytes et les leucocytes, au cours des processus inflammatoires ^(34, 35).

Effets biologiques de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique dans la réparation et la régénération des tissus

La littérature compte de nombreuses d'études soutenant le rôle multi-factoriel de l'acide hyaluronique dans les

processus physiologiques de réparation et de régénération tissulaire consécutifs à des lésions de diverses origines ^(36, 37). Les processus de réparation des tissus (cicatrisation) débutent par une première phase de coagulation par arrêt du saignement ; vient ensuite une phase de migration et de prolifération des cellules qui représente le premier temps d'organisation de la nouvelle matrice extracellulaire par dépôt de l'acide hyaluronique nouvellement formé, puis par interaction avec le collagène ^(38, 39). Ce rôle fondamental dans les processus de guérison, par exemple dans le cas des blessures, est évident si l'on considère que la réponse physiologique initiale à une lésion tissulaire prévoit la formation d'une matrice temporaire extrêmement riche en acide hyaluronique et en fibrine ^(39, 40).

Une matrice extracellulaire riche en acide hyaluronique est considérée comme un environnement très favorable à la migration et à la prolifération cellulaire. En effet, il a été démontré que le détachement des fibroblastes de la matrice et le début du processus de mitose nécessitent une concentration accrue en acide hyaluronique ^(41, 42). Ceci est dû au fait que les caractéristiques physico-chimiques de l'acide hyaluronique permettent la création d'un micro-environnement extrêmement riche en eau qui permet à la fibrine de coaguler de façon bien plus souple et plus facilement colonisable par les cellules (fibroblastes) qui doivent

construire le tissu en voie de formation ^(43,44).

On a émis l'hypothèse qu'au cours du processus inflammatoire consécutif à une blessure, l'acide hyaluronique, par son interaction spécifique avec les récepteurs (CD44, ICAM-1, RHAMM) présents sur les fibroblastes et sur les cellules endothéliales ^(45, 46, 47), stimule des facteurs nécessaires aux phases successives du processus de guérison: ce sont des facteurs de croissance, cytokines (TNF- α , IL-1 \leq , IL-8) ^(48,49), eicosanoïdes ⁽⁵⁰⁾. Ces facteurs favorisent à leur tour la production d'acide hyaluronique ⁽⁵⁰⁾ et ont une action stimulante sur la migration des cellules inflammatoires, celle des fibroblastes et des cellules endothéliales dans la zone blessée.

L'acide hyaluronique et la modulation de la réponse inflammatoire

La lésion tissulaire suite à un phénomène inflammatoire, dans les premiers stades de la régénération, s'accompagne également d'une forte production d'acide hyaluronique due à une augmentation de production de la part des fibroblastes ou des chératinocytes ou bien à l'augmentation de l'apport sanguin induit par la vasodilatation réactive sur les sites concernés par le processus inflammatoire ^(51, 52).

L'acide hyaluronique remplit de nombreuses fonctions à ces premiers stades de l'inflammation:

- Il module les liquides extracellulaires

- déterminant la formation de l'œdème;
- Il régule les phénomènes de migration cellulaire dans la zone de la lésion ⁽⁵³⁾;
 - Il empêche l'intrusion d'une série d'enzymes lithiques produits par les cellules pro-inflammatoires endogènes à proximité immédiate de la lésion ^(9,54).
 - Il réduit la réponse inflammatoire par élimination des facteurs inflammatoires produits par les cellules, comme les radicaux libres ^(10,11,55).

Usage thérapeutique de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique trouve une large application en dermatologie par sa grande affinité avec la peau. De nombreuses études cliniques ont recommandé son utilisation dans diverses préparations cutanées à but préventif, en radiothérapie par exemple ⁽⁵⁶⁾, ou à but curatif, en vertu de ses propriétés cicatrisantes au cours des processus réparateurs des blessures, lésions, ulcères et escarres, et des ulcères d'origine diabétique ⁽⁵⁷⁾.

L'application de l'acide hyaluronique exogène ou de biomatériaux à base d'acide hyaluronique dans la guérison de blessures de différentes origines ⁽⁵⁸⁾, a obtenu un large consensus dans de nombreuses disciplines médicales et même en cas de blessures chroniques ⁽⁵⁹⁾. L'acide hyaluronique comme composant naturel des tissus joue un rôle vital dans le maintien du bon fonctionnement des matrices extracellulaires, en permettant

le transport de substances nutritives et en favorisant la prolifération et la migration des fibroblastes et des kératinocytes durant la phase de ré-épithélisation ^(30,39).

Certaines études antérieures ont également démontré que lors de la phase de remodelage durant les processus de cicatrisation, de grandes concentrations d'acide hyaluronique peuvent réduire le dépôt de collagène et donc diminuer la formation de cicatrices fibreuses ^(60,61).

L'usage clinique de l'acide hyaluronique s'est énormément développé dans d'autres secteurs ; ainsi, l'apport intra articulaire d'acide hyaluronique ⁽⁶²⁾ est utilisé depuis plusieurs années en pratique clinique pour le traitement des douleurs du genou en cas d'arthrose ^(63,64) et son usage s'est étendu aussi à d'autres articulations, dont les articulations temporo-mandibulaires ⁽⁶⁵⁾.

L'acide hyaluronique est également utilisé dans l'opération de la cataracte, comme substance capable de protéger l'endothélium cornéen du traumatisme mécanique associé à cette opération ^(6,67). L'acide hyaluronique est utilisé aussi dans les interventions de kératoplastie, dans l'approche chirurgicale du décollement de la rétine et des traumatismes oculaires, ainsi que dans l'opération de résection oculaire ⁽⁶⁸⁾. Plus récemment, il est devenu un composant essentiel des larmes artificielles dans le traitement du syndrome de sécheresse oculaire ^(69,70).

L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LE TRAITEMENT DES PATHOLOGIES DENTAIRES

L'acide hyaluronique dans les soins dentaires

Même si des études préliminaires sont apparues dans les années 70, ce n'est qu'au cours des dernières années que l'utilisation de l'acide hyaluronique en pathologie dentaire et en chirurgie maxillo-faciale a subi une forte accélération ; ceci est dû à son rôle particulièrement important dans les processus de réparation des tissus et de cicatrisation post-opératoires et à son rôle dans les processus inflammatoires aigus et chroniques des tissus parodontaux, ainsi qu'à son utilisation croissante dans les processus de régénération osseuse, à la fois dans les interventions d'implantologie et dans les suites d'extractions dentaires.

La flore bactérienne et les pathologies du parodonte

L'utilisation de l'acide hyaluronique dans les soins dentaires nécessite certaines observations préliminaires car la cavité buccale constitue un écosystème formé d'habitats très différents entre eux. Elle se caractérise également par une dynamique élevée due à l'élimination et à la réintroduction continues de bactéries et d'aliments. La flore microbienne de la cavité buccale est, avec celle du tractus intestinal, l'une

des plus riches et des plus complexes de tout notre organisme et la bouche est peuplée de micro-organismes opportunistes parfaitement adaptés à cet environnement. Les bactéries habitent ce site depuis la naissance jusqu'à la fin de nos jours. Plus de 300 espèces peuvent coloniser la bouche, et chez un même individu il est possible d'en mettre en évidence en moyenne 150 à 200 ^(71, 72). Ceci montre bien que chaque modification de la muqueuse buccale, qu'elle soit d'origine physiologique ou pathologique, interagit obligatoirement avec la flore bactérienne résidente.

Bien entendu, le régime alimentaire et les conditions physiques personnelles sont des facteurs qui contribuent à influencer l'écosystème buccal, mais localement les facteurs les plus importants sont la salive et le liquide crévulaire, la présence de la plaque, les conséquences d'interventions odontostomatologiques ainsi que l'hygiène buccale.

La salive forme une "pellicule secondaire" dont la composition en sels minéraux, glycoprotéines et enzymes devrait limiter l'activité cariogène de certaines bactéries en maintenant le pH entre 6 et 8. Les zones acides comme la plaque sont difficilement atteintes par la salive et le nombre élevé de bactéries et des produits qu'elles métabolisent ont une influence notable sur le degré d'acidité.

Le liquide crévulaire s'écoule à travers l'épithélium dans le sillon gingival ; sa composition chimique est très semblable

à celle du sérum: albumine, gammaglobulines, IgG, IgM, IgA et cellules du système immunitaire.

La production de liquide crévicaire augmente au cours des processus inflammatoires et des maladies du parodonte et peut dans ce cas s'enrichir d'acides gras et d'enzymes d'origine bactérienne comme les métalloprotéinases et les hyaluronidases qui, en dépolymérisant les chaînes d'acide hyaluronique, favorisent l'infiltration des micro-organismes dans les tissus, entraînant la surinfection.

La plaque dentaire a été définie comme une accumulation de cellules microbiennes, non minéralisée, qui adhère fortement à la surface des dents. Elle est composée d'une matrice organique dérivée des glycoprotéines salivaires et des produits microbiens extracellulaires. De par sa nature, elle ne peut être éliminée par de simples manipulations mécaniques comme le lavage avec une brosse à dents et du dentifrice, il est donc nécessaire d'effectuer régulièrement une intervention odontostomatologique pour l'enlever.

Au sein du biofilm supragingival normal, la charge bactérienne est faible⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾, les espèces Gram-positives prédominent et les Gram-négatives sont rares. Dans ces conditions de normalité et en l'absence de facteurs de risque, le développement d'un biofilm non contenant des pathogènes oraux est combattu avec succès par l'organisme.

L'introduction d'agents étiologiques

bactériens spécifiques détruit cet équilibre et on assiste à une augmentation anormale et pathologique du biofilm avec une charge bactérienne très élevée^(106;108) et à la formation de la plaque. Les parodontopathies les plus fréquentes comme la gingivite et la parodontite se développent par accumulation croissante de la plaque et connaissent donc une pathogénèse infectieuse⁽⁷³⁾.

Les agents étiologiques des parodontopathies

Parmi les 300 espèces (et plus) qui constituent la population microbienne de la cavité buccale, 10 à 30 peuvent être considérées comme participant à l'étiologie des parodontopathies⁽⁷⁴⁾.

L'infection est presque toujours basée sur une flore polymicrobienne à l'intérieur de laquelle de puissantes synergies pathogènes peuvent enclencher des processus difficiles à reproduire in vitro. En résumé, les micro-organismes les plus probablement pathogènes identifiés récemment sont:

- L'*Actinobacillus actinomycetemcomitans* doté d'une puissante faculté d'agrégation avec d'autres micro-organismes provoquant l'augmentation évidente de la masse bactérienne du biofilm. Un autre facteur de virulence est sa capacité à libérer vers les espaces extracellulaires des vésicules riches en enzymes à activité cytotoxique, qui détruisent les tissus et produisent une grande quantité d'éléments

nutritifs pour d'autres pathogènes. Une autre caractéristique aggravante de l'*A. actinomycetemcomitans* est sa capacité à pénétrer et à survivre à l'intérieur des cellules du conjonctif gingival, de l'épithélium buccal et des kératinocytes ^(75, 76). Cette importante observation peut être étendue à *Porphyromonas gingivalis* ⁽⁷⁷⁾ et peut être aussi à *Bacteroides forsythus* qui complètent la liste des agents les plus pathogènes responsables des parodontopathies par bactéries comme le *S. aureus* et le *S. pyogenes* dont la capacité de survivance intracellulaire est connue.

Il est probable que la permanence des pathogènes dans l'environnement intracellulaire pourrait être la base biologique de l'évolution vers la chronicité avec exacerbations fréquentes de toutes les maladies parodontales.

- Le *Porphyromonas gingivalis* est un germe Gram-négatif en forme de bâton, immobile, sans capsule, non saccharolytique et anaérobie ; il fait partie du groupe des Bactéroides qui produisent le pigment noir caractéristique de la plaque.

On trouve dans ce groupe d'autres micro-organismes comme le *Prevotella intermedia*, le *Bacteroides forsythus*, le *Fusobacterium nucleatum*, le *Streptococcus mutans* (fortement mis en cause dans la formation de caries), le *Streptococcus sobrinus*, le *Streptococcus salivarius*, le *Streptococcus sanguis* et certains Lactobacilles.

Facteurs de virulence dans les parodontopathies

Les micro-organismes sont capables de produire des facteurs de virulence chimiques assez différents qui déclenchent l'apparition de processus fortement inflammatoires, donc localement accompagnés de taux élevés d'anticorps spécifiques.

C'est la synergie entre les bactéries et ces processus qui constitue le mécanisme de plus grande virulence.

Les composés qui facilitent l'agrégation des bactéries sont en particulier les IgA et les glycoprotéines ; la masse bactérienne non agrégée est plus facilement éliminable. Les facteurs agrégants sont extrêmement importants puisque dans la cavité buccale les masses bactériennes co-agrégées puis collées aux surfaces représentent le premier pas vers la formation de la plaque. L'adhésion des micro-organismes aux épithéliums et aux dents est due à des structures bactériennes, à des produits extracellulaires et à des composants de la pellicule secondaire (salive).

S. mutans produit par exemple un polymère extracellulaire, le glucane, qui est pratiquement insoluble dans l'eau et joue un rôle très important comme médiateur de l'adhésion de *S. mutans* aux autres micro-organismes. Parmi les autres agents d'adhésion on trouve la fibronectine et certaines glycoprotéines salivaires, surtout lorsque la quantité de salive est faible.

Les facteurs de virulence comprennent

également différentes exotoxines produites par les Gram+ et certaines endotoxines produites par les Gram-: L'A. actinomycetemcomitans produit par exemple la leucotoxine cytotoxique dirigée contre les monocytes et le LPS toxique pour les macrophages.

Les bactéries libèrent également de nombreux produits qui exercent une activité enzymatique sur les tissus: phospholipase A, lécithinase, phosphatase, neuraminidase etc.

Un rôle particulier est joué par les collagénases, les metalloprotéinases et les hyaluronidases: elles sont actives sur la matrice extracellulaire du tissu conjonctif. Le collagénase par exemple est capable de rompre les fibres de collagène, les hyaluronidases (hyaluronate liase), comme déjà indiqué, dépolymérisent l'acide hyaluronique de l'épithélium gingival en réduisant sa viscosité et en facilitant la diffusion des micro-organismes dans les tissus.

Les hyaluronidases sont présentes dans presque toutes les espèces procaryotes et eucaryotes alors que, contrairement à l'enzyme produit par les bactéries⁽⁷⁸⁾, la hyaluronidase humaine est présente dans l'organisme sous différentes isoformes⁽⁷⁹⁾ qui rendent plausible une localisation et des effets spécifiques. Historiquement on appelle la hyaluronidase "facteur de diffusion" (spreading factor)^(80,81) car elle augmente la capacité de diffusion des toxines grâce à l'hydrolyse de l'acide hyaluronique. L'enzyme hyaluronidase a suscité récemment un grand intérêt par sa

présence dans de nombreuses conditions pathologiques^(82, 83), dont certains processus infectieux. Par exemple on a démontré que les formes les plus virulentes de S. pneumoniae sont celles qui présentent la plus forte production de hyaluronidase⁽⁸⁴⁾, c'est pourquoi on a émis l'hypothèse que l'inhibition de la hyaluronidase pourrait être un facteur important dans le contrôle de l'invasion pneumococcique.

Les hyaluronidases produites par les bactéries de la plaque peuvent donc représenter un important facteur de virulence qui intervient directement sur l'épithélium gingival et sur son principal composant structural: l'acide hyaluronique.

La dépolymérisation de l'acide hyaluronique, causée par la hyaluronidase de la flore microbienne de la plaque altère en profondeur la structure du tissu conjonctif gingival, favorisant l'infiltration des bactéries, instaurant ainsi le processus infectieux à la base des parodontopathies.

Rôle de l'acide hyaluronique dans les affections du parodonte

Ses effets biologiques, qui vont de l'activité anti-inflammatoire aux effets anti-oedémateux, cicatrisants et régénérateurs, sont en train d'imposer progressivement l'usage de l'acide hyaluronique exogène dans le domaine des maladies dentaires aussi bien en cabinet qu'en chirurgie maxillo-faciale⁽⁸⁵⁾.

Le rôle thérapeutique de l'acide hyaluronique dans la parodontopathie a été amplement traité et discuté par certaines revues ^(86, 87) qui soulignent son rôle important dans le rétablissement de la structure et de la fonctionnalité tissulaire dans les cas de gingivites de différentes origines, ainsi que dans la régénération et la réparation consécutives aux opérations chirurgicales.

L'acide hyaluronique, utilisé après l'intervention dentaire, a généralement montré un effet thérapeutique et prophylactique significatif, réduisant la rougeur et l'inflammation de la muqueuse marginale et de la papille inter-dentaire, avec une réduction significative de l'indice de saignement du sillon gingival, et un excellent degré de tolérance et d'acceptation de la part des patients.

Ces dernières années ont été publiées de nombreuses autres recherches sur son efficacité ; certaines d'entre elles ont même inclus des sujets atteints de formes chroniques de parodontopathie.

Plus récemment, ces effets ont été confirmés par une étude en double aveugle ⁽⁸⁸⁾ conduite sur 50 patients atteints de gingivite causée par la plaque et traités localement par un gel à base d'acide hyaluronique. Après 3 semaines de traitement, on a obtenu une amélioration significative de tous les indices d'inflammation (indice de plaque proximale, indice de Turesky, indice de saignement) et la réduction simultanée des enzymes pro-inflammatoires comme

les lysozymes et les peroxydases.

Les effets anti-inflammatoires de l'application d'acide hyaluronique ont été également confirmés par un essai clinique contrôlé par placebo, conduit sur 60 patients atteints de gingivite ⁽⁸⁹⁾. Les paramètres cliniques évalués indiquaient une réduction significative du saignement au niveau du sillon gingival, de la papille et une réduction du fluide crévulaire ; toutefois, aucune modification de l'indice de plaque n'a été mise en évidence dans cette étude.

Les études conduites sur des sujets atteints de parodontopathie chronique ont confirmé son efficacité sur les aspects inflammatoires de la maladie, mais ne sont pas exhaustives en ce qui concerne les effets de l'acide hyaluronique sur l'évolution de la maladie.

Dans une autre étude récente ⁽⁹⁰⁾ conduite sur 20 sujets atteints de périodontie chronique, l'application d'acide hyaluronique simultanément au retrait mécanique de la plaque bactérienne a confirmé une nette amélioration de l'inflammation avec réduction du fluide crévulaire ; il n'y a pas eu de modification de l'indice de plaque ni de la présence de pathogènes comme *A. actinomycetemcomitans* ou *P. gingivalis*.

A l'inverse, lors d'une étude en double aveugle conduite sur 28 patients atteints de maladie inflammatoire chronique du périodonte ⁽⁹¹⁾ on a mis en évidence l'efficacité de l'application locale d'acide hyaluronique de poids moléculaire

élevé. Les recherches histopathologiques et immunohistochimiques ont mis en évidence chez les sujets traités avec le gel à base d'acide hyaluronique, une réduction significative de l'indice de prolifération de l'épithélium gingival et de l'infiltrat chronique au niveau de la lamina propria.

Ces différences pourraient ne pas être surprenantes car, durant ces processus inflammatoires chroniques, l'intégrité structurelle de l'épithélium est perdue (avec une atteinte du parodonte) à cause des effets négatifs sur les composants de la matrice extracellulaire, en particulier au niveau de la structure moléculaire de l'acide hyaluronique. En effet, certaines études cliniques ont montré une dépolymérisation de la structure de l'acide hyaluronique dans les processus inflammatoires chroniques du tissu gingival ^(92, 93).

Un effet de ce type a été attribué en première instance à l'action des enzymes produits par les bactéries ⁽⁹⁴⁾ qui, par leur prolifération et leur virulence font évoluer les pathologies parodontales vers la chronicité.

Dans les tissus parodontaux minéralisés, comme l'os alvéolaire, il existe des mécanismes réparateurs semblables à ceux décrits ci-dessus pour les tissus non minéralisés. En effet, le périodonte représente un système unique, où le tissu épithélial, les tissus minéralisés et non-minéralisés se complètent au niveau de la jonction dent-gencive ⁽⁹⁵⁾. Le maintien de l'intégrité de cette jonction

est essentiel pour prévenir la dégradation des tissus parodontaux sous-jacents (ligament parodontaux et os alvéolaire). Comme pour la régénération épithéliale, la réparation post-lésionnelle du tissu minéralisé commence par une première phase inflammatoire suivie de granulation, remplacées ensuite par une phase de production d'un cal osseux minéralisé provisoire ⁽⁹⁶⁾. Ce cal osseux subit successivement des processus de chondrogenèse, d'ossification endochondrale et de remodelage. Ceci a été confirmé par une étude expérimentale conduite sur des rats que l'on a amputés de fragments de pulpe dentaire. Leur traitement à l'acide hyaluronique pendant deux jours a favorisé le recouvrement des surfaces de la blessure par un coagulat de fibrine et de cellules inflammatoires, et après une semaine de traitement on a observé une différenciation des fibroblastes et des odontoblastes qui au bout de deux semaines ont formé des couches régénérantes de dentine ⁽⁹⁷⁾.

L'utilisation de l'acide hyaluronique dans la régénération du tissu osseux tant durant les procédés reconstructeurs que post-extractifs est une autre aire d'emploi potentiel de ce bio matériau qui suscite un grand intérêt. Aujourd'hui les effets ne sont pas encore entièrement bien connus ⁽⁹⁸⁾ et des recherches cliniques plus approfondies sont encore nécessaires.

L'utilisation de l'acide hyaluronique suscite un grand intérêt dans les

stomatites aphteuses, une affection pénible qui afflige une partie significative de la population. Grâce à ses propriétés physico-chimiques de barrière, il permet une protection de la zone lésée en la mettant à l'abri de l'agression de substances irritantes et du pH de la cavité buccale. Ceci permet une réduction des symptômes douloureux et pénibles et accélère le processus de cicatrisation et de guérison. Les effets de l'application de l'acide hyaluronique dans les cas de stomatite aphteuse ont été récemment confirmés par certaines études cliniques ^(99,100).

UNE NOUVELLE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DANS LES PATHOLOGIES DENTAIRES

Le rôle de l'Acide Hyaluronique

Les preuves cliniques ont désormais confirmé l'efficacité des applications d'acide hyaluronique dans les processus de cicatrisation et de régénération tissulaire alors que pour le traitement des parodontopathies, de nombreuses preuves cliniques confirment clairement l'efficacité sur les cas aigus ; pour les évolutions chroniques de la maladie une confirmation ultérieure par des essais cliniques portant sur des échantillons plus importants est encore nécessaire.

Cependant l'écosystème microbien de la cavité buccale et le rôle fondamental

de la plaque bactérienne dans la genèse des gingivites et des parodontites réduisent progressivement les effets biologiques de l'acide hyaluronique (aussi bien endogène qu'administré de façon exogène), dans un contexte de souffrance du tissu gingival ou de la muqueuse buccale ; en effet celle-ci est constamment exposée à l'agression bactérienne ; dans la pratique clinique on utilise donc fréquemment des antibiotiques pour réduire le caractère pathogène de la flore bactérienne. L'administration presque exclusivement par voie systémique des antibiotiques limite malheureusement leur efficacité locale ^(101, 102).

L'intérêt des interventions directes dans la cavité buccale, qui soignent et conservent l'homéostasie propre du tissu gingival tout en protégeant l'acide hyaluronique des agressions bactériennes est donc évident. L'application d'acide hyaluronique exogène avec des antibactériens locaux, aux principes actifs capables de réduire l'adhésivité ou la pénétration des bactéries, peut représenter une approche thérapeutique importante et innovatrice, cliniquement plus efficace que le traitement par l'acide hyaluronique seul.

Le rôle de l'huile d'arbre à thé (Tea Tree Oil, TTO)

Dans ce sens, la médecine naturelle nous offre de nombreux principes actifs dont certains se sont révélés aussi efficaces que les produits de synthèse.

Un exemple évident est représenté par l'huile essentielle de Melaleuca Alternifolia connue aussi comme Tea Tree Oil (TTO), l'huile d'arbre à thé, dont les effets bactériostatiques sont bien connus et appréciés^(103, 104), au point qu'il est devenu l'antibiotique naturel par excellence.

L'activité antibactérienne et germicide de l'huile de Melaleuca s'applique aussi aux bactéries anaérobies au niveau de la cavité buccale^(105, 106, 107).

En particulier, Hammer KA et al⁽¹⁰⁸⁾, ont évalué l'efficacité antibactérienne in vitro du TTO sur 161 espèces de micro-organismes présents dans la cavité buccale avec des taux de MIC et MBC entre 0,003% et 2,0%. Ces effets ont été récemment confirmés par Takarada K et al⁽¹⁰⁹⁾. Ils mettent en évidence que le TTO, parmi les nombreuses huiles essentielles testées, présente la plus forte activité antibactérienne contre les micro-organismes parodontopathiques et cariogènes. En particulier, le TTO réduit l'adhésivité du *S. mutans* et de manière encore plus spécifique, inhibe l'adhésivité du *Porphyromonas gingivalis*. Cox et al^(110, 111) ont effectué des recherches en pratiquant des mesures de la densité optique des suspensions microbiennes et en utilisant le microscope électronique pour identifier le mécanisme d'action de l'huile essentielle de Melaleuca. Les conclusions indiquent que les différents composants de l'huile pénètrent dans la paroi ou dans les membranes lipophiles des bactéries, causant la rupture des parois avec perte du

cytoplasme.

L'emploi du TTO dans certaines affections de la cavité buccale est plus récente. Les études in vitro^(106, 112) utilisant un collutoire ou un gel à base de TTO en avaient confirmé l'efficacité contre l'*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, le *Fusobacterium nucleatum* et le *Porphyromonas gingivalis*. Le *Streptococcus mutans* et le *Prevotella* étaient par contre moins sensibles.

Dans une étude clinique portant sur 30 sujets, Groppo et al⁽¹¹³⁾ ont comparé l'efficacité antibactérienne du TTO, de la Chlorexydine et de l'extrait d'ail sur les micro-organismes pathogènes de la cavité buccale. Le TTO présentait le spectre d'action le plus large et maintenait ses effets pendant plus de 2 semaines. Même la compliance (goût, sensation de brûlure, mauvaise haleine) était favorable au TTO par rapport à la Chlorexydine et à l'extrait d'ail. Deux études récentes^(114, 115) ont confirmé l'efficacité du TTO sur la formation de la plaque dentaire et dans les gingivites chroniques. En particulier, Soukoulis S et al⁽¹¹⁵⁾, dans une étude en double aveugle sur groupes parallèles, ont traité 49 sujets atteints de gingivite chronique. Les patients ont été répartis en trois groupes expérimentaux: TTO gel, Chlorexydine gel et placebo. Les produits étaient étalés avec une brosse à dents et ont été évalués: indice d'inflammation gingival, indice de saignement et indice de plaque. Les résultats obtenus indiquaient que le TTO réduisait significativement l'indice d'inflammation

gingival et l'indice de saignement mais l'indice de plaque restait inchangé.

Toutes ces études indiquent que des gels ou des collutoires contenant le TTO peuvent être des adjuvants utiles dans la thérapie des parodontopathies.

L'association de l'acide hyaluronique et du TTO peut donc s'avérer importante pour l'efficacité de cet extrait naturel sur les micro-organismes parodontopathiques comme le *Porphyromonas gingivalis* (cause principale de la périodontite et de la gingivite), l'*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (responsable de la formation de la plaque), le *Fusobacterium nucleatum*, le *Streptococcus mutans* et le *Streptococcus sobrinus*.

Le rôle du Méthyl-Sulfonyl-Méthane

L'efficacité de l'acide hyaluronique peut être augmentée par une réduction de la dépolymérisation, ce qui contribuerait à mieux protéger son intégrité structurelle.

Comme on l'a déjà vu, l'intérêt pour le rôle des hyaluronidases comme facteurs de virulence des bactéries pathogènes a stimulé la recherche afin de mettre en évidence des substances physiologiques ou d'origine naturelle qui puissent interagir avec cet enzyme: il est plausible que l'inhibition spécifique des hyaluronidases bactériennes puisse empêcher les bactéries pathogènes de dépolymériser l'acide hyaluronique, qu'il soit d'origine endogène ou exogène,

préservant ainsi son intégrité structurelle avec pour conséquence le maintien des effets biologiques protecteurs, anti-inflammatoires, cicatrisants, et régénérateurs sur les tissus du parodonte. Certaines molécules connues comme l'héparine, le gossypol, l'acide glycyrrhizique, l'aurothiomalate de sodium ⁽¹¹⁶⁾, avaient en effet montré une activité inhibitrice intéressante sur certaines isoformes de hyaluronidases humaines, mais aucune n'était efficace contre les hyaluronidases bactériennes. Certains travaux préliminaires avaient émis l'hypothèse que l'activité bactériostatique de la Vitamine C (IC₅₀ 32 mM) pouvait être liée à sa capacité à inhiber de manière compétitive les hyaluronidases bactériennes ⁽¹¹⁷⁾.

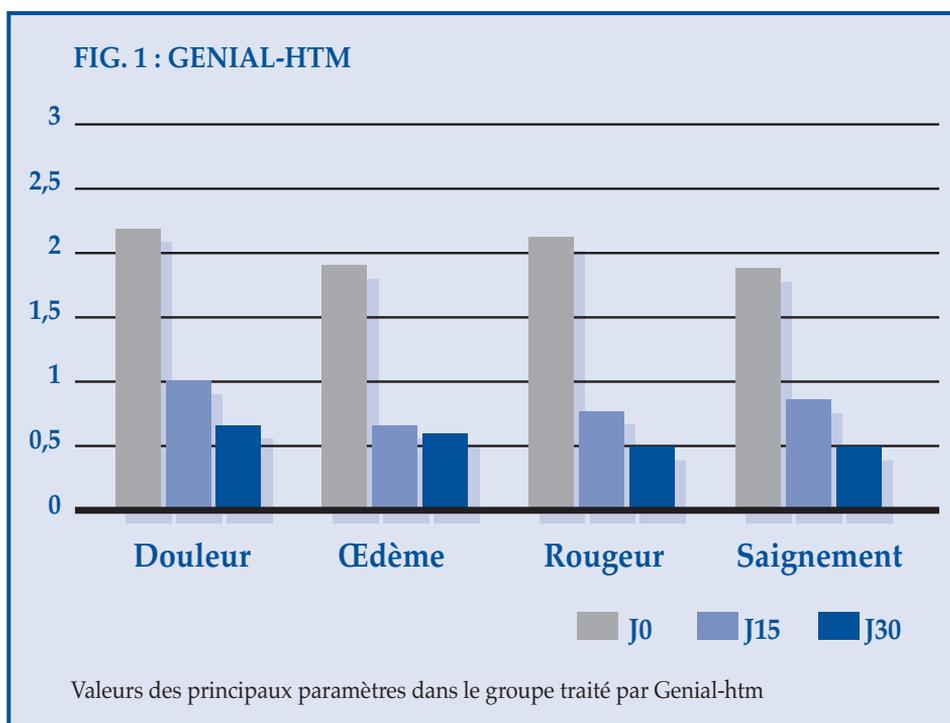
Une étude récente a mis en évidence, pour la première fois, les effets inhibiteurs du Méthyl-Sulfonyl-Méthane (MSM) sur la hyaluronidase bactérienne. Le MSM est une substance d'origine naturelle dont on connaît les effets antalgiques ⁽¹¹⁸⁾ mis en évidence également dans certaines études cliniques ^(119, 120, 121). Il est capable de protéger de façon spécifique l'acide hyaluronique à poids moléculaire élevé de la dépolymérisation induite par la hyaluronidase bactérienne avec une valeur d'IC₅₀ de 3,5 mM ⁽¹²²⁾.

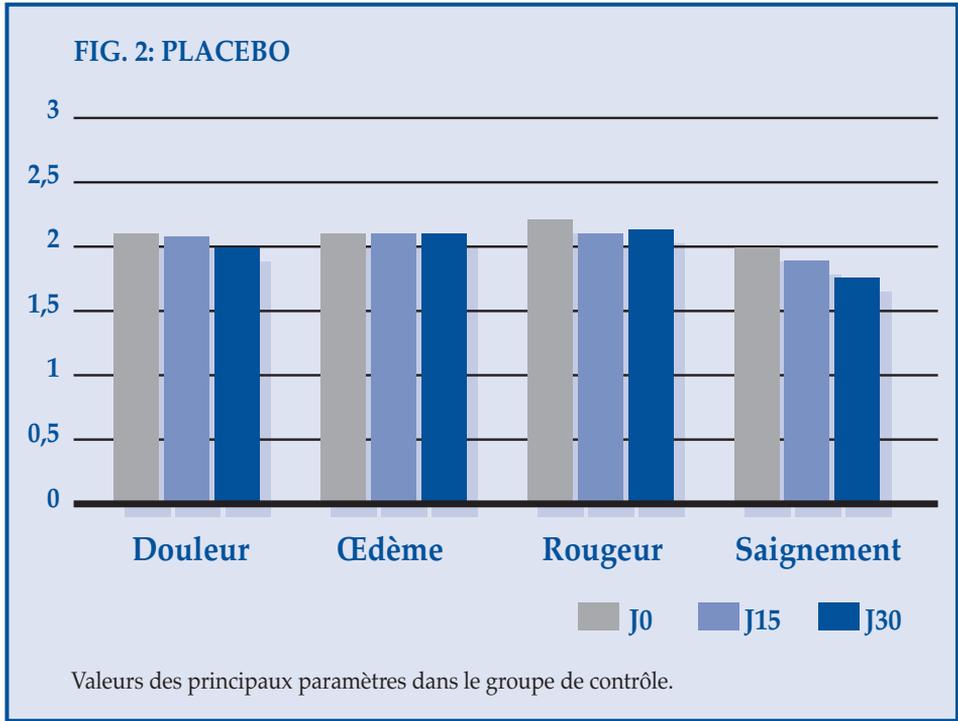
L'usage clinique de l'Acide Hyaluronique, de l'Huile d'Arbre à Thé et du Méthyl-Sulfonyl-Méthane

Ces résultats ont été confirmés cliniquement par une étude récente conduite avec un dispositif médical nouveau, grâce auquel on a testé l'efficacité de l'acide hyaluronique à poids moléculaire élevé en association avec l'huile d'arbre à thé et le MSM⁽¹²³⁾, sous forme de gel bioadhésif spécifique pour la muqueuse orale et gingivale.

Les brillants résultats cliniques, (Fig. 1 et Fig. 2) obtenus par l'utilisation de cette association sur patients affectés de différentes pathologies parodontales, confirment les bénéfices cliniques de la présence concomitante de TTO (avec ses effets bactériostatiques sur les agents pathogènes de la cavité buccale) et du MSM (avec sa capacité d'inhibition spécifique des hyaluronidases bactériennes).

Les deux principes actifs à travers mécanismes différents peuvent réduire





la pathogénicité des bactéries de la cavité buccale et concourir à potentialiser en manière synergique

les effets réparateurs et anti-inflammatoires de l'acide hyaluronique dans les pathologies parodontales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Meyer, K., and Palmer, J.
J. Biol. Chem. 1934; 107, 629-634
2. Laurent, TC. et al.
Hyaluronan in human cerebrospinal cord.
Acta Neurol Scand. 1986; 94: 194-206
3. Culp LA, Murray BA, Rollins BJ.
Fibronectin and proteoglycan as determinants of cell-substratum adhesion.
J Supramol Struct 1979;11:401-27
4. Tasciotoaglu F, Oner C.
Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis.
Clin Rheumatol. 2003 May;22(2):112-7.
5. Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I.
Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee.
Semin Arthritis Rheum. 2003 Apr;32(5):310-9.
6. Ghosh P, Guidolin D.
Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent?
Semin Arthritis Rheum. 2002 Aug;32(1):10-37.
7. Balasz EA. Sodium hyaluronate in viscosurgery. In: Healon (sodium hyaluronate): a guide to its use in ophthalmic surgery. New York: J. Wiley & Sons, 1983:5-28
8. Balasz EA. The viscoelastic intercellular matrix and control of cell function by hyaluronan.
In: The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hyaluronan and its Derivatives.
London: Portland Press, 1998:185-204
9. Presti D, Scott JE.
Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH·) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass.
Cell Biochem Funct 1994;12:281-8
10. Cortivo R, Brun P, Cardarelli L, O'Regan M, Conconi MT, Radice M, Abatangelo G.
Antioxidant effects of hyaluronan and its alpha-methyl-prednisolone derivative in chondrocyte and cartilage cultures.
Sem Arthritis Rheum 1996;26:492-501
11. Moseley R, Walker M, Waddington RJ, Chen WY: Comparison of the antioxidant properties of wound dressing materials, carboxymethylcellulose, hyaluronan benzyl ester and hyaluronan, towards polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species.
Biomaterials 2003;24:1549-1557
12. Trommer H, Wartewig S, Bottcher R, Poppl A, Hoentsch J, Ozegowski JH, Neubert RH: The effects of hyaluronan and its fragments on lipid models exposed to UV irradiation. Int J Pharm 2003;254:223-234.
13. Spicer, A. P., and J. A. McDonald. 1998. Characterization and molecular evolution of a vertebrate hyaluronan synthase gene family.
J. Biol. Chem. 273: 1923-1932
14. Brinck, J., and Heldin, P.
Exp. Cell Res. 1999; 252, 342-351
15. Itano, N., Sawai, T., et al J.
Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties
Biol. Chem. 1999; 274, 25085-25092
16. Camenisch, T. D., and McDonald, J. A.
Am. J. Respir. Cell Mol. Biol 2000; 23, 431-433
17. Lokeshwar, V. B., and Selzer, M. G.
J. Biol. Chem. 2000; 275, 27641-27649
18. Noble, P. W., Lake, F. R., Henson, P. M., and Riches, D. W.
J. Clin. Invest. 1993; 91, 2368-2377
19. Ohkawara, Y., Tamura, G., Iwasaki, T., Tanaka, A., Kikuchi, T., and Shirato, K.
Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000; 23, 444-451
20. Todd D. Camenisch and John A. McDonald
Hyaluronan Is Bigger Better?
Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., Volume 23, Number 4, October 2000 431-433
21. Fraser, J. R., T. C. Laurent, and U. B. Laurent. 1997.
Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover.
J. Intern. Med. 242: 27-33
22. Fraser JRE et al
Turnover and metabolism of hyaluronan in
The biology of Hyaluronan
Ciba Foundation Symposium 143 1989:41-59
23. Tammi M., Anthony J. Day, and Eva A. Turley
Hyaluronan and Homeostasis: A Balancing Act - J. Biol. Chem., February 15, 2002; Vol. 277, Issue 7, 4581-4584,

24. Turley, E. A.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982; 108, 1016- 1024
25. Day, A. J., and Prestwich, G. D.
J. Biol. Chem 2001; 277, 4585-4588
26. Banerji, S., Ni, J., Wang, S. X., Clasper, S., Su, J., Tammi, R., Jones, M., and Jackson, D. G. -
J. Cell Biol. 1999; 144, 789-801;
27. Huang, L., Grammatikakis, N., Yoneda, M., Banerjee, S. D., and Toole, B. P.
J. Biol. Chem. 2000; 275, 29829-29839;
28. Culty M, Miyake K, Kincade PW, Silorski E, Butcher EC, Underhill C.
The hyaluronate receptor is a member of the CD44 (H-CAM) family of cell surface glycoproteins.
J Cell Biol 1990;111:2765-74.;
29. Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, Underhill CB, Seed B.
CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate.
Cell 1990;61:1303-13
30. Kaya G, Stamenkovic I, Vassalli P, Jorcano JL, Rodriguez I.
Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation.
Genes Dev 1997;15:996-1007
31. Entwistle, J., Hall, C. L., and Turley, E. A.
J. Cell. Biochem. (1996) 61, 569-577
32. Assmann, V., Jenkinson, D., Marshall, J. F., and Hart, I. R.
J. Cell Sci. (1999) 112, 3943-3954;
33. Laurent C, Hellström S, Stenfors LE.
Hyaluronic acid reduces connective tissue formation in middle ears filled with absorbable gelatin sponge: an experimental study.
Am J Otolaryngol 1986; 7:181-6
34. Makgoba MW, Sanders ME, Luce GEG, Dustin ML, Springer TA, Clark EA, Mannoni P, Shaw S.
ICAM-1: definition by multiple antibodies of a ligand for LFA-1 dependent adhesion of B, T and myeloid cells. Nature 1988;331:86-8.
35. Kishimoto TK, Larson RS, Corbi AL, Dustin ML, Staunton DE, Springer TA.
The leukocyte integrins.
Adv Immunol 1989;46:149-82
36. Robson MC et al.
Wound Healing: Biological features and approaches to maximize healing trajectories
Curr Probl Surg 2001;38:72-140;
37. Hakkinen L et al.
Cell biology of gingival wound healing.
Periodontology 2000 200024:127-52
38. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD.
A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing.
J Theoret Biol 1986;11:219-34.
39. Oksala O, Salo T, Tammi R, Häkkinen H, Jalkanen M, Inki P, Larjava H.
Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing.
J Histochem Cytochem 1995;43:125-35
40. Weigel PH, Frost SJ, McGary CT, LeBoeuf RD.
The role of hyaluronic acid in inflammation and wound healing.
Int J Tiss React 1988;10:355-65.,
41. Brecht M, Mayer U, Schlosser E, Prehm P.
Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis.
Biochem J 1986;239:445-50. -
42. Mian N.
Analysis of cell-growth-phase-related variations in hyaluronate synthase activity of isolated plasma-membrane fractions of cultured human skin fibroblasts.
Biochem J 1986;237:333-42.
43. Toole BP.
Proteoglycans and hyaluronan in morphogenesis and differentiation.
In: Hay ED, editor.
Cell Biology of Extracellular Matrix (Second Edition). New York: Plenum Press, 1991:305-41.
44. Toole BP.
Hyaluronan in morphogenesis.
J Intern Med 1997;242:35-40.
45. Hall CL, Wang C, Lange LA, Turley EA.
Hyaluronan and the hyaluronan receptor RHAMM promote focal adhesion turnover and transient tyrosine kinase activity.
J Cell Biol 1994;126:575-88,;
46. Wang C, Thor AD, Moore DH, Zhao Y, Kerschmann R, Stern R, Watson PH, Turley EA.
The overexpression of RHAMM, a hyaluronan-binding protein that regulates

- rassignalling, correlates with overexpression of mitogen-activated protein kinase and is a significant parameter in breast cancer progression.
Clin Cancer Res 1998;4:567-76.
47. Hall CL, Lange LA, Prober DA, Zhang S, Turley EA.
pp60(c-src) is required for cell locomotion regulated by the hyaluronan receptor RHAMM.
Oncogene 1996;13:2213-24.
 48. Kobayashi, H., Terao, T.:
Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts.
American Journal of Physiology (1997), 276, CI 15 PC 1 159.
 49. Werner S Grose R
Regulation of wound healing by growth factors and cytokines.
Physiol Rev 2003;83:835-70
 50. Mohamadzadeh M, DeGrendele H, Arizpe H, Estess P, Siegelman M.
Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion.
J Clin Invest 1998;101:97-108
 51. Larjava, H., Heino, A., Kahati, V.-M., Krusius, T., Vuorio, E.:
Characterization of one phenotype of human periodontal granulation tissue fibroblast.
Journal of Dental Research (1989), 68, 20-25.
 52. Bertolami, C.N., Messadi, D.V.:
The role of proteoglycans in hard and soft tissue repair.
Critical Reviews in Oral Biology and Medicine (1994), 5, 311-337
 53. Wisniewski HG, Hua JC, Poppers DM, Naime D, Vil_ek J, Cronstein BN.
TNF/IL-1-inducible protein TSG-6 potentiates plasmin inhibition by inter-_inhibitor and exerts a strong anti-inflammatory effect in vivo.
J Immunol 1996;156:1609-15
 54. Fraser JRE, Laurent TC. Hyaluronan.
In: Comper WD, editor.
Extracellular Matrix, Volume II: Molecular Components and Interactions.
The Netherlands: Harwood Academic Publishers, 1996:141-99.
 55. Fukuda, K., Tanaka S., Kumano, F, Asada, S., Oh, M., Ueno, M., Takayama, M.:
Hyaluronic acid inhibits interleukin-I-induced superoxide anion in bovine chondrocytes.
Inflammation Research (1997), 46, 114-117
 56. Liguori Guillemain C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J.:
Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronid acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy.
Radiother Oncol 1997;42:155-161.
 57. Vazquez JR, Short B, Findlow AH, Nixon BP, Boulton AJ, Armstrong DG:
Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds.
Diabetes Res Clin Pract 2003;59:123-127.
 58. Price RD, Myers S, Leigh IM, Navsaria HA
The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence.
Am J Clin Dermatol. 2005;6(6):393-402.
 59. Anderson I.
The properties of hyaluronan and its role in wound healing.
Prof Nurse 2001 Dec;17(4):232-5
 60. Longaker, M.T., Chui, E.S., Adzick, N.S., Stem, M., Harrison, M.R., Stem, R.:
Studies in foetal,wound healing. 5. A prolonged presence of hya-luronic acid characterizes foetal wound fluid.
Annals of Surgery (1991), 213, 292-296,
 61. West, D.C., Shaw, D.M., Lorenz, P., Adzick, N.S., Longaker, M.T.:
Fibrotic healing of adult and late gestation foetal wounds correlates with increased hyaluronidase activity and removal of hyaluronan.
International Journal of Biochemical Cell Biology (1997), 29, 201-210
 62. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE.
Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review
Clin Orthop Relat Res. 2007 Feb;455:113-22
 63. Bellamy N, et al
Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee.
Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19; (2):CD005321;
 64. Tasciotoaglu F, Oner C. Et al.
Five-year clinical experience with the use of hyaluronic acid in osteoarthritis.
Riabilitazione 1996: 29: 17-25.

65. Shi Z, Guo C, Awad M.
Hyaluronate for temporomandibular joint disorders.
Cochrane Database Syst Rev. 2003; (1):CD002970.
66. Caporossi, A., Baiocchi. S., Sforzi. C., Frezzotti, R. Heaton GV versus Heaton in demanding cataract surgery.
J Cataract Refractive Surg 1995; 21: 710-713.
67. Colin, J., Renard. G., Ullern. M Lablache Combiér. M., Richard. C. Trinquand, C. Prospective comparison of the effects of Biovisc registered and Healon registered on endothelial cell loss and intraocular pressure in post-cataract surgery.
J Fr Ophtalmol 1995; 18: 356-363.
68. Osher, R.H., Cionni. R.J., Cohen. J.S. Reforming the fiat anterior chamber with Healon.
J Cataract Refractive Surg 1996; 22: 411-415.
69. Hamano T, Horimoto, K, Lee, M., Komemushi, S. Sodium Hyaluronate eyedrops enhance tear film stability.
Jpn J Ophtalmol 1996; 40: 62-65
70. Horwath, J., et al
Treatment of the dry eye syndrome with hyaluronate eye drops
Spektrum Augenheilkd 1995; 9: 215-217
71. Socransky SS, Haffajee AD.
Evidence of bacterial etiology: a historical perspective.
Periodontol 2000. 1994 Jun;5:7-25.;
72. Kornman K.
The microbiologic etiology of periodontal disease
Compend Contin Educ Dent. 1986; Suppl 7:S173-5, S178.
73. Socransky SS, Haffajee AD.
The nature of periodontal diseases.
Ann Periodontol. 1997 Mar;2(1):3-10
74. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS.
Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions.
Periodontol 2000. 1997 Jun;14:216-48.
75. Meyer DH, Lippmann JE, Fives-Taylor PM
Invasion of epithelial cells by Actinobacillus actinomycetemcomitans. A dynamic, multistep process.
Infect Immun (1996). 64:2988-2997;
76. Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ
Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Tannerella forsythensis are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells.
J Dent Res. 2005 Jan;84(1):59-63..
77. Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A
Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells.
Infect Immun (1995). 63:3878-3885
78. Kreil, G.
Hyaluronidases – a group of neglected enzymes.
Protein Sci. (1995), 4, 1666-16669
79. Csoka, T. B., Frost, G. I., Wong, T., and Stern, R.
FEBS Lett. (1997) 417, 307-310
80. Li, S., Kelly, S. J., Lamani, E., Ferraroni, M., and Jedrzejewski, M. J.
EMBO J. 2000; 19, 1128-1140;
81. Jedrzejewski, M. J.
Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2000; 35, 221-251
82. Slevin M, Krupinski J, Gaffney J, Matou S, West D, Delisser H, Savani RC, Kumar S
Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways.
Matrix Biol. 2007 Jan;26(1):58-68.
83. Lin, G., and Stern, R.
Cancer Lett. 2001; 163, 95-101
84. Rollend, K., Marois, C., Siquier, V., Cattier, B., and Quentin, R.
J. Clin. Microbiol. (1999) 37, 1892-1898
85. Frenkiel S, Desrosiers MY, Nachtigal D.
Use of hylan B gel as a wound dressing after endoscopic sinus surgery
J Otolaryngol 2002 Aug;31 Suppl 1:S41-4
86. X. Rabasseda
The role of Hyaluronic acid in the management of periodontal disease
Drugs of Today 2000, vol 36 Suppl C: 1-20
87. Moseley R, Waddington RJ, Embery G.
Hyaluronan and its potential role in periodontal healing.
Dent Update. 2002 Apr;29(3):144-8
88. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Gocke R.
Treatment of gingivitis with hyaluronan.
J Clin Periodontol 2003 Feb;30(2):159-164
89. Pistorius A, Martin M, Willershausen B,

- Rockmann P.
The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy.
Quintessence Int. 2005 Jul-Aug;36(7-8):531-8.
90. Xu Y, Hofling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervoe-Storm PM.
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. 2004 Aug;75(8):1114-8.
91. Mesa FL, 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
92. Bartold, P.M., Page, R.C.:
The effect of chronic inflammation on gingival connective tissue proteoglycans and hyaluronic acid.
Journal of Oral Pathology (1986), 15, 367-374.
93. Embery, G. et al
The metabolism of proteoglycans and glycosaminoglicans in inflamed human gingival.
J Periodont Res 1979; 14: 512-519
94. Tipler, LS., Embery , G
Glycosaminoglican-depolymerizing enzymes produced by anaerobic bacteria isolated from the human mouth.
Arch Oral Biol 1985; 30: 391.
95. Aukhil, I
Biology of wound healing
Periodontol 2000; 2000: 22: 44-50
96. LeBecuf, R.D., Gregg, R., Weigel, P.H., Fuller, G.M.:
The effects of hyaluronic acid on the conversion of fibrinogen to fibrin and on fibrin gel structure.
Journal of Cell Biology (1985), 101, 340
97. Sasaki, T., Kawamata-Kido, H.,
Providing an environment for reparative dentine induction in amputated molar pulp by high molecular-weight hyaluronic acid
Arch Oral Biol (1997); 1995: 209-219.
98. Engstrom PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, Engstrom GN.
The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing.
J Periodontol. 2001 Sep;72(9):1192-200.
99. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA.
The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration.
J Oral Pathol Med. 2006 Sep;35(8):461-5.
100. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtulla al-KF, Russell AL, Eckert GJ.
Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997 Oct;84(4):356-61.
101. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC
Systemic anti-infective periodontal therapy.
A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003 Dec;8(1):115-81.;
102. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS
Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results.
J Clin Periodontol 2007 Mar;34(3):243-53
103. Carson CF, Hammer KA, Riley TV.
Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties.
Clin Microbiol Rev. 2006 Jan;19(1):50-62.
104. Harkenthal M, Reichling J, Geiss HK, Saller R.
Comparative study on the in vitro antibacterial activity of Australian tea tree oil, cajuput oil, niaouli oil, manuka oil, kanuka oil, and eucalyptus oil.
Pharmazie. 1999 Jun;54(6):460-3.
105. Shapiro S, Meier A, Guggenheim B.
The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria.
Oral Microbiol Immunol. 1994 Aug;9(4): 202-8.
106. Kulik E, Lenkeit K, Meyer J
Antimicrobial effects of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on oral microorganisms
Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2000;110(11): 125-30.,
107. LJ Walsh et al
The antimicrobial effects of an essential oil on selected oral pathogens
Periodontology 1987; 8: 11-15.

108. Hammer KA, Dry L, Johnson M, Michalak EM, Carson CF, Riley TV. Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in vitro *Oral Microbiol Immunol.* 2003 Dec;18(6):389-92
109. Takarada K, Kimizuka R, Takahashi N, Honma K, Okuda K, Kato T. A comparison of the antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens. *Oral Microbiol Immunol.* 2004 Feb;19(1):61-4
110. Cox SD, Mann CM, Markham JL, Bell HC, Gustafson JE, Warmington JR, Wyllie SG. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J Appl Microbiol.* 2000 Jan;88(1):170-5. ;
111. Carson CF, Mee BJ, Riley TV. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jun;46(6):1914-20
112. Bagg J, Jackson MS, Petrina Sweeney M, Ramage G, Davies AN. Susceptibility to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil of yeasts isolated from the mouths of patients with advanced cancer *Oral Oncol.* 2006 May;42(5):487-92
113. Groppo FC, Ramacciato JC, Simoes RP, Florio FM, Sartoratto A. Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms. *Int Dent J.* 2002 Dec;52(6):433-7
114. Saxer UP, Stauble A, Szabo SH, Menghini G. Effect of mouthwashing with tea tree oil on plaque and inflammation *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2003;113(9):985-96.,
115. Soukoulis S, Hirsch R. The effects of a tea tree oil-containing gel on plaque and chronic gingivitis. *Aust Dent J.* 2004 Jun;49(2):78-83.
116. Isoyama T et al. Differential selectivity of hyaluronidase inhibitors toward acidic and basic hyaluronidases *Glycobiology* 2006 16(1):11-21
117. Li, S., Taylor, K. B., Kelly, S. J., and Jedrzejewski, M. J. *J. Biol. Chem.* (2001) 276, 15125-15130
118. Jacob, S.W. The miracle of MSM: the natural solution for pain. G.P. Putnam's Sons, New York, 1999, p.4-233.
119. Ameye LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther.* 2006 Jul 19;8(4):R127
120. Fleck CA. Managing ichthyosis: a case study. *Ostomy Wound Manage.* 2006 Apr;52(4):82-6, 88, 90,
121. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Mar;14(3):286-94.
122. Ebert C. Activity study of inhibition of hyaluronidase by MSM *Dpt of Pharmaceutical Science University of Trieste Italy* Data on File 2007.
123. Ziola M. Evaluation of efficacy and tolerability of a new gingival gel (Genial-htm) in the treatment of gingival inflammations: a placebo-controlled clinical study. *U.O. Odontostomatology, S: Martino Hospital Genova - Italy* Data on File 2006.

Acide Hyaluronique, Tea Tree Oil, MSM

Gingivites:

lésions

inflammations

saignements
gingivaux

Genial-htm est un dispositif médical contenant de l'acide hyaluronique à haut poids moléculaire, Tea Tree Oil et MSM (Metilsulfonilmetan) présentés sous la forme d'un gel frais et délicat, sans colorants, étudié et testé cliniquement pour une compatibilité idéale avec les gencives et la muqueuse orale.

- L'**acide hyaluronique** est le glycosaminoglycan physiologiquement le plus fréquent dans la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs en général, et dans les gencives et les tissus périodontiques en particulier, où il joue un rôle multifactoriel dans les processus de réparation des tissus et de cicatrisation après une affection inflammatoire. Son efficacité s'exerce à travers de plusieurs mécanismes: il interagit avec le collagène pour stabiliser la matrice extracellulaire, module les liquides extracellulaires en contrôlant la formation de l'œdème, contrôle les phénomènes de migration cellulaire qui ont un rôle important dans la résolution des processus inflammatoires et dans la cicatrisation.
- Le **Tea Tree Oil** est l'huile essentielle titrée de *Melaleuca alternifolia*, dont on connaît l'action inhibitrice des principaux microorganismes périodontopathiques.
- Le **MSM** est une substance naturelle présente dans les végétaux et, physiologiquement, dans l'organisme humain; il intervient dans la formation de protéines comme le collagène, qui contribue, avec l'acide hyaluronique, à la normalisation du processus de cicatrisation. De cette façon, de nouvelles protéines structurales sont liées aux fibres qui n'ont pas subi de lésion et sont déjà présentes pour la reconstruction des tissus à proximité d'une blessure ou d'une incision chirurgicale.

Ceci limite la formation des cicatrices et, en conséquence, la douleur qui peut en dériver.

En cas de souffrance du tissu gingival ou de la muqueuse orale (comme lors gingivites aiguës ou chroniques ou de périodontites), la composante endogène de l'acide hyaluronique apparaît réduite et particulièrement pauvre. Un rôle important dans cette réduction est joué par des bactéries présentes dans la bouche qui, dans les maladies parodontales, s'attaquent aux tissus gingivaux en déclenchant ainsi un processus de désagrégation de la structure interne.

En conséquence, comme cela a été démontré par des études cliniques, un apport au niveau des gencives d'acide hyaluronique exogène à haut poids moléculaire est essentiel pour favoriser la réparation des tissus pendant le processus de cicatrisation ou pendant des événements inflammatoires ou traumatiques. Son action est renforcée par la présence du Tea Tree Oil et du MSM. La triple action des composantes présentes dans Genial-htm contribue de façon complète à protéger et maintenir sous contrôle le milieu de la muqueuse lésée ou enflammée, accélérant ainsi le processus de cicatrisation et la résolution de l'évènement inflammatoire ou traumatique. La formulation de Genial-htm a été obtenue en utilisant une matrice hydrocellulosique et co-polymérique pour obtenir une bonne bio-adhésion à la muqueuse orale et gingivale même en conditions de sécrétion salivaire normales, formant ainsi une excellente barrière de protection de la zone lésée ou enflammée. Cet effet, exclusivement local, est particulièrement utile par exemple en cas d'ulcère d'aphteux quand une barrière protectrice peut soulager la douleur induite par le contact avec la salive ou avec des agents irritants

