HAL
open science

Les traitements par laser de faible puissance, effets sur la cicatrisation des tissus de la cavité buccale

Jean-Guilhem Perrichet

To cite this version:

Jean-Guilhem Perrichet. Les traitements par laser de faible puissance, effets sur la cicatrisation des tissus de la cavité buccale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01731677

HAL Id: hal-01731677

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731677

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté d'Odontologie

Année 2013 **N° 6504**

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Jean-Guilhem PERRICHET

Né le 6 décembre 1983 à Dijon (21)

LES TRAITEMENTS PAR LASER DE FAIBLE PUISSANCE, EFFETS SUR LA CICATRISATION DES TISSUS DE LA CAVITE BUCCALE

Présentée et soutenue publiquement le mardi 24 septembre 2013

Examinateurs de la thèse :

Pr P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
Dr N. MILLER	Maître de conférence	Juge
Dr E. BÖLÖNI	Assistante Hospitalo Universitaire	Juge
Dr S. GALLINA	Docteur en Chirurgie Dentaire	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté d'Odontologie
Collégium Santé

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI – Pr Francis JANOT - Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mme Mlle	**DROZ Dominique (Desprez)** PREVOST Jacques JAGER Stéphanie JULHIEN-COSTER Charlotte LUCAS Cécile		Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle M.	**FILLEUL Marie Pierryle** GEORGE Olivier BLAISE Claire EGLOFF Benoît		Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. M.	**CLEMENT Céline** JANOT Francis CAMELOT Frédéric		Maître de Conférences* Professeur Contractuel Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle M.	**AMBROSINI Pascal** BISSON Catherine MILLER Neal PENAUD Jacques BÖLÖNI Eszter JOSEPH David		Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences Assistante Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M. M. M. M. M. M. M. Mme	**BRAVETTI Pierre** ARTIS Jean-Paul VIENNET Daniel WANG Christian BALLY Julien BAPTISTA Augusto-André CURIEN Rémi GUILLET Julie		Maître de Conférences Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences* Assistant Assistant Assistant Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	**WESTPHAL Alain** MARTRETTE Jean-Marc YASUKAWA Kazutoyo		Maître de Conférences* Professeur des Universités* Assistant Associé
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. Mlle M.	**ENGELS-DEUTSCH Marc** AMORY Christophe MORTIER Eric BALTHAZARD Rémy PECHOUX Sophie VINCENT Marin		Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant* Assistante Assistant
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. M. Mlle M. M. Mlle Mlle	**DE MARCH Pascal** LOUIS Jean-Paul ARCHIEN Claude SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles MONDON-MARQUES Hélène RIFFAULT-EGUETHER Amélie		Maître de Conférences Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistant Assistante Assistante
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. Mme	**STRAZIELLE Catherine** RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre JAVELOT Cécile (Jacquelin)		Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Associée

souligné : ***responsable de la sous-section*** * temps plein

Mis à jour le 01.10.2012

Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A notre Président et Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'université Henri Poincaré, Nancy 1

Vice Doyen au budget et aux affaires hospitalières

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Université

Responsable de la sous section : Parodontologie

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir présider et diriger cette thèse et d'avoir montré le plus grand intérêt à son élaboration.

Nous vous remercions de l'excellent enseignement que vous nous avez apporté aussi bien théorique que pratique.

Nous vous remercions pour tous les précieux conseils dispensés au long de nos années d'études qui nous ont permis de progresser.

Nous vous prions de trouver dans ce travail toute l'expression de notre gratitude.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Neal MILLER

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur des Sciences Odontologiques

Docteur d'Etat en Odontologie

Maître de Conférence des Universités

Sous section : Parodontologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Nous vous remercions également pour la qualité et la rigueur de l'enseignement que vous nous avez apporté tout au long de notre formation théorique et clinique.

Veuillez trouver à travers ce travail toute l'expression de notre gratitude.

A notre juge,

Madame le Docteur Eszter BÖLÖNI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistante Hospitalo Universitaire

Ancienne Interne en Odontologie

Sous section : Parodontologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Nous vous remercions également pour votre gentillesse, votre disponibilité et la pédagogie dont vous avez fait preuve durant nos années d'études. Veuillez trouver à travers ce travail toute l'expression de notre gratitude.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Sébastien GALLINA

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancien Assistant Hospitalo Universitaire

Sous section : Parodontologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Nous vous remercions également pour votre gentillesse et votre sympathie lors de notre enseignement clinique et théorique ainsi que cette volonté du travail bien fait que vous nous avez transmis.

Veuillez trouver à travers ce travail toute l'expression de notre gratitude.

A mes parents, Florence et Guilhem,

pour votre amour, votre soutien et votre gentillesse,

pour les valeurs que vous m'avez transmises,

parce que je n'en serais pas là sans vous.

A ma famille,

mes frères et sœurs, Marion, Louis, Jules, Roxane, Gaspard, Amélie ; mes beaux parents, Stéphane et Françoise ; mes Grands-Parents ; mes oncles et tantes ; mes cousins…

Quelle tribu ! Je suis heureux d'en faire partie.

A Lisa,

pour tout le bonheur que tu m'apportes.

A mes amis de Dijon,

Maxime, Aurélie, Fabien, Charlotte, Antoine J, Pauline, Antoine C, Marie-Charlotte, Romain, Antoine P, Adeline, Paul, Hyacinthe, François, Clément, Tom, Lucie, Florence, Anne-Marie, Laurène, Julie, Seb, pour tous ces bons souvenirs, et pour tout ceux encore à venir.

A mes amis de la Fac,

Delphine, Cédric, Thomas, Bethsa, Stéphanie, Adrien, Victor, Elodie, Julien, Guillaume, pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Denis et Catherine,

pour votre gentillesse et votre accueil.

Table des matières

1 Généralités 5

1.1 Les tissus de la cavité buccale 5

1.1.1 La muqueuse buccale 5

1.1.1.1 Fonctions 5

1.1.1.2 Organisation anatomique 5

1.1.1.3 Variations histologiques selon la topographie 7

1.1.1.4 Etude histologique 8

1.1.2 Tissus osseux 15

1.1.2.1 Rappels anatomiques 15

1.1.2.2 Structure histologique 16

1.1.2.3 Au niveau de l'articulation temporo mandibulaire 17

1.1.2.4 Os alvéolaire 17

1.2 La cicatrisation 18

1.2.1 La cicatrisation des tissus mous 18

1.2.1.1 Phase vasculaire et inflammatoire 18

1.2.1.2 Phase de réparation tissulaire 20

1.2.1.3 Phase de maturation 21

1.2.1.4 Cas particuliers 22

1.2.2 La régénération du tissus osseux 22

1.2.2.1 Caillot sanguin, angiogenèse 22

1.2.2.2 Origine des cellules participant à la régénération osseuse 23

1.2.2.3 Différenciation des cellules ostéogéniques 24

1.2.2.4 Remaniement osseux 25

1.3 Les lasers 26

1.3.1 Fonctionnement des lasers 26

1.3.1.1 Anatomie d'un dispositif laser 26

1.3.1.2 Principe de fonctionnement 27

1.3.1.3 Les types de lasers 28

1.3.1.4 Classement selon la longueur d'onde 29

1.3.2 Effets des lasers sur les tissus 31

1.3.2.1 Effet photo ablatif 31

1.3.2.2 Effet photo thermique 31

1.3.2.3 Effet thermique de coagulation 31

1.3.2.4 Effet thermique de vasodilatation 31

1.3.2.5 Effets mécaniques des lasers pulsés 31

1.3.2.6 Effets photochimiques 31

1.3.2.7 Effets biostimulants 32

2 Les thérapies laser de faible puissance 33
2.1 Définitions 33
2.1.1 La puissance 33
2.1.2 L'irradiance 33
2.1.3 La fluence 33
2.1.4 Les LLLT 34
2.1.5 Les lasers thérapeutiques 35
2.2 Effets biologiques 36
2.2.1 Première loi de la photobiologie 36
2.2.2 Spectre d'action et fenêtre optique 37
2.2.3 Respiration mitochondriale et ATP 38
2.2.4 Cytochrome C oxydase et libération de monoxyde d'azote 40
2.2.5 Voie de signalisation du monoxyde d'azote 40
2.2.6 Les dérivés réactifs de l'oxygène et la transcription des gènes 41
2.2.7 Réponse cellulaire 42
2.2.8 Réponse tissulaire 44
2.3 Limites 45
2.3.1 La relation biphasique dose-réponse 45
2.3.2 Explications possibles de la relation biphasique dans les LLLT 46
2.3.2.1 Excès de ROS 46
2.3.2.2 Excès de NO 47
2.3.2.3 Activation d'une voie cytotoxique 47
2.4 Conclusion 49
3 Les LLLT et la cicatrisation des tissus mous 50
3.1 Effets 51
3.1.1 La phase vasculaire et inflammatoire 51
3.1.2 La réparation tissulaire 54
3.1.2.1 Les fibroblastes 55
3.1.2.2 Kératinocytes 60
3.1.2.3 Angiogenèse 63
3.1.3 Effets attendus sur l'expérimentation in vivo 66
3.2 Bénéfices 67
3.2.1 Expérimentation animale 67
3.2.2 Etudes cliniques 75
3.2.2.1 Le traitement parodontal et l'inflammation 75
3.2.2.2 La cicatrisation parodontale 82

4 Les LLLT et la cicatrisation des tissus durs 85
4.1 Effets 86
4.1.1 Expérimentation in vitro 86
4.1.2 Expérimentation animale 91
4.2 Bénéfices cliniques 96
4.2.1 Parodonte 96
4.2.2 Implantologie 96
4.2.3 Avulsions dentaires 98
5 Conclusions 101
6 Annexes 105
6.1 Instrumentation spécifique LLLT pour usage extra-buccal et médical 105
6.2 Instrumentation LLLT adaptée un usage intra-buccal 106
7 Table des illustrations 107
8 Bibliographie 109

Introduction

Le mot LASER est l'acronyme de « Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation », c'est-à-dire « Amplification de Lumière par Emission Stimulée de Rayonnement ».

En 1900, Max Planck propose que des échanges d'énergie existent entre la lumière et la matière. C'est ensuite Albert Einstein qui en 1917 dans son célèbre article « l'éther n'existe pas » introduit pour la première fois l'idée que la lumière est constituée de « paquets d'énergie » qui seront par la suite appelés photons en 1923.

Il donne alors naissance à la grande querelle scientifique sur la nature de la lumière, entre la physique de l'optique qui prétend que la lumière est une onde strictement immatérielle et la physique quantique qui pose l'hypothèse de corpuscules d'énergie possédant une masse.

Le physicien pose alors l'hypothèse selon laquelle un atome excité peut émettre un photon d'énergie possédant une longueur d'onde et une direction propre. Il introduira les notions d'émission stimulée et d'amplification de la lumière qui sont les bases théoriques qui donneront naissance au concept de L.A.S.E.R.

La physique quantique établi des bases grâces auxquelles en 1950 Alfred Kastler fera une découverte décisive : le pompage optique ou l'inversion de population qui rend possible la conception du laser. C'est Theodore Maman en 1960 qui conçoit aux Etats Unis le premier laser (laser à rubis), évènement qui va créer une révolution dans le milieu scientifique de l'époque.

En 1965, quelques années seulement après la fabrication des premiers lasers fonctionnels, Endre Mester débute ses recherches sur le sujet. Il se demande si les lasers ne pourraient pas être à l'origine de cancers. Il procède à une expérience sur des souris, il leur rase les poils du dos et les expose à un laser à rubis (694 nm) à une puissance peut élevée. Non seulement les souris exposées ne développent pas de cancer, mais les poils de leur dos repoussent plus rapidement que le groupe témoin. En 1967, il publie « Biostimulatory Effect of the Low Intensity Laser », qui introduit pour la première fois la notion de biostimulation laser.

Dès lors, les traitements à l'aide de laser de bas niveau (LLLT) vont éclore (polyarthrite rhumatoïde, arthrose, tendinopathies, troubles articulaires, calvitie), mais ils restent controversés en médecine traditionnelle, et des recherches sont toujours en cours pour déterminer s'il existe un effet démontrable.

1 Généralités

1.1 Les tissus de la cavité buccale

(9, 13, 58)

1.1.1 La muqueuse buccale

C'est la muqueuse qui revêt la paroi interne des lèvres et la cavité buccale ; elle est en continuité avec la peau à la jonction vermillon, versant externe des lèvres. Elle se poursuit en arrière avec la muqueuse digestive (pharynx) et respiratoire (larynx).

Elle est revêtue d'un épithélium malpighie non ou peu kératinisé. Elle est perforée par les dents au niveau des gencives et contracte ainsi une jonction étanche avec la dent.

1.1.1.1 Fonctions

Elle assure la protection des tissus profonds contre les compressions et abrasions provoquées par les forces mécaniques mises en jeu dans la mastication, également contre les nombreux micro-organismes saprophytes de la cavité buccale.

Elle a une fonction sensorielle assurée par de nombreux récepteurs à la température, au tact, à la douleur disséminés dans la muqueuse.

La protection de cette muqueuse buccale est régie par le système immunitaire local (organes lymphoïdes, lymphocytes et plasmocytes) qui capte, par la production d'anticorps, le matériel étranger sous forme de complexes immuns. Elle est de plus assurée par la salive qui humidifie en permanence la bouche et y déverse son immunoglobuline A (IGA) sécrétoire et ses facteurs bactériostatiques (lysozyme, lactoferrine).

1.1.1.2 Organisation anatomique

On y distingue deux portions :

- le vestibule externe bordé par les lèvres et les joues ;
- la cavité buccale, séparée du vestibule par l'alvéole avec les dents et la gencive.

En haut, la muqueuse revêt le palais dur et le palais mou ; en bas, elle tapisse le plancher buccal et la base de la langue; en arrière, elle est limitée par les piliers du voile et les amygdales qui la séparent du pharynx. En fonction de ses relations avec les structures osseuses ou musculaires sous-jacentes, on y individualise plusieurs territoires :

- Les lèvres, riches en muscles stries (en particulier l'orbiculaire), ont un versant exo buccal cutané et un versant interne muqueux riche en glandes salivaires accessoires (siège

électif de la biopsie de ces dernières). Entre les deux, existe une zone transitionnelle rouge, le vermillon ou zone de Klein ;

- La muqueuse jugale est séparée du muscle buccinateur par un tissu conjonctif et adipeux abondant avec de nombreuses glandes salivaires accessoires ;
- La langue, organe très différencié, intervient non seulement dans la fonction du gout mais aussi dans la parole et la mastication. La muqueuse y repose sur une musculeuse constituée de faisceaux inter croisés en tous sens. Sur son dos, elle présente de nombreuses papilles dont on distingue trois variétés :
- Les papilles filiformes sont dispersées sur toute la surface et confèrent au dos de la langue son aspect râpeux ;
    - les papilles fongiformes, plus grosses, sont intriquées aux précédentes mais prédominent sur les bords de la langue ;
    - les papilles caliciformes ou circumvallées, très apparentes, sont alignées le long du sulcus terminalis. Elles forment le V lingual et limitent le foramen caecal ;
    - les papilles foliées, situées dans la région postérieure et sur les bords, de forme irrégulière, sont constituées de tissu lymphoïde.

La muqueuse de la face ventrale de la langue, en revanche, d'aspect lisse, est dépourvue de papilles. Elle se poursuit avec celle du plancher buccal. Langue et plancher sont réunis sur la ligne médiane par le frein de la langue ;

- le plancher de la bouche : la muqueuse y revêt les glandes sublinguales. Elle présente deux saillies, les caroncules sublinguales, qui sont obliques d'arrière en avant et dessinent un V dont le sommet est situé sur la ligne médiane. Sur ces saillies s'abouchent les nombreux canaux excréteurs des glandes sublinguales ;
- les gencives : à ce niveau, la muqueuse circonscrit le collet des dents et recouvre l'os alvéolaire auquel elle est étroitement fixée. Entre face externe de la gencive et muqueuse jugale, se creuse le sillon vestibulaire ;
- le palais dur : la muqueuse y est étroitement amarrée au tissu conjonctif et au plan osseux sous-jacent et est sillonnée de plis transversaux ;
- le palais mou, situé en arrière du précèdent, est revêtu d'une muqueuse mince.

1.1.1.3 Variations histologiques selon la topographie

La muqueuse buccale, de type malpighien, ressemble à la peau, mais en diffère par l'absence d'annexes (bulbes pileux, glandes sudoripares, glandes sébacées) et le petit nombre de mélanocytes. De plus, elle tire son originalité d'une humidification permanente par la salive que secrètent les nombreuses glandes salivaires accessoires qui lui sont annexées et du turnover très rapide des cellules de son épithélium (25 jours au lieu de 50 à 75 jours pour l'épiderme). On peut décrire trois types de muqueuse buccale en fonction de leur topographie (Figure 1):

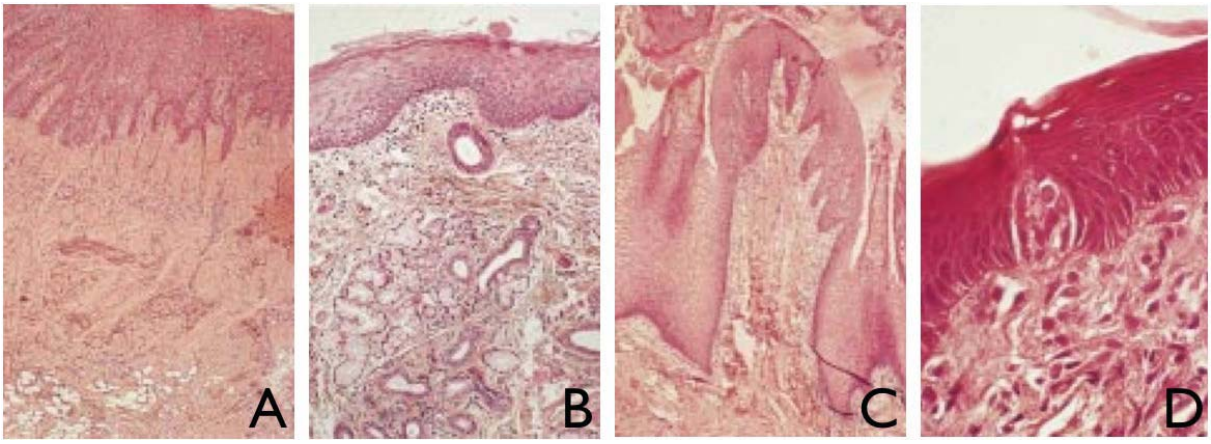


Figure 1. (A) Muqueuse masticatrice (palais) : kératinisation en surface ; crêtes épithéliales s'invaginant dans un chorion dense, fibreux. H&E × 40.
(B) Muqueuse bordante (lèvre inférieure) : pas de crêtes épithéliales au niveau de la basale ; chorion lâche hébergeant une glande salivaire accessoire. H&E × 160
(C) Muqueuse spécialisée (dos de la langue) : papille fongiforme. H&E × 40
(D) Muqueuse du dos de la langue : corpuscule du gout enchâssé dans l'épithélium. H&E × 100.

- la muqueuse masticatrice qui tapisse gencives et palais dur, aide à la compression mécanique des aliments. Kératinisée en surface, solidement amarrée aux structures osseuses sous-jacentes (palais et os alvéolaire), elle présente des crêtes épithéliales longues s'invaginant profondément dans le tissu conjonctif, riche en fibres collagènes ;
- la muqueuse bordant, revêtant le versant muqueux des lèvres, joues, plancher et face ventrale de la langue, palais mou, est flexible. Elle se laisse distendre par les aliments. Non kératinisée en surface, elle ne présente que des crêtes épithéliales basales peu accusées. Son chorion, très vascularisé, est connecté aux muscles sous-jacents par une sous-muqueuse de texture lâche ;
- la muqueuse spécialisée, cantonnée au dos de la langue, est kératinisée comme les muqueuses masticatrices. De plus, elle est pourvue de papilles intervenant dans la fonction gustative (papilles filiformes, fongiformes, caliciformes, bourgeons du gout).

1.1.1.4 Etude histologique

La muqueuse buccale est constituée d'un épithélium malpighien et d'un tissu conjonctif dénommé lamina propria ou chorion. La base de l'épithélium présente des irrégularités avec des crêtes épithéliales entourant des papilles conjonctives. Entre épithélium et conjonctif, se situe la membrane basale, mesurant 1 à 2 µm d'épaisseur. Il n'existe pas de limite nette entre muqueuse et sous-muqueuse. Dans de nombreuses régions (joues, lèvres, palais mou), une couche de graisse avec des glandes salivaires, des vaisseaux et des nerfs, sépare la muqueuse de l'os ou des muscles sous- jacents. Celle-ci correspond à la sous-muqueuse. Ailleurs (gencives, palais dur), cette sous-muqueuse manque et la muqueuse est directement attachée au périoste du squelette sous-jacent. Cette attache, non élastique, est dénommée mucopérioste. Les glandes salivaires accessoires sont situées dans le chorion ou plus profondément. Des nodules de tissu lymphoïde avec cryptes bordées par un épithélium, sont dispersés dans la muqueuse buccale. Les plus gros, postérieurs, forment les amygdales linguale, palatine et pharyngée (ils constituent l'anneau de Waldeyer). Les plus petits sont ubiquitaires (palais mou, face ventrale de la langue, plancher). Tous ces organes, intervenant dans diverses réactions immunologiques, jouent un rôle essentiel dans la lutte contre les infections de la bouche.

1.1.1.4.1 Epithélium

Il forme une barrière entre cavité buccale et tissus profonds. De type malpighien (Figure 2), il est constitué de plusieurs couches de cellules étroitement attachées les unes aux autres, appelées kératinocytes. Comme dans la peau, l'intégrité de cet épithélium est maintenue grâce au renouvellement permanent des cellules par l'intermédiaire des divisions mitotiques des assises profondes et de la migration vers la surface des cellules ainsi formées qui remplacent régulièrement les cellules vieillies et desquamées. Ainsi, peut-on distinguer dans l'épithélium une double population de cellules : les cellules germinales, capables de se diviser et de produire constamment de nouvelles cellules ; les cellules en maturation qui se différencient progressivement vers la surface. Outre ces cellules épithéliales, on trouve également des cellules dendritiques particulières (cellules de Langerhans et mélanocytes) ainsi que quelques cellules de Merkel.

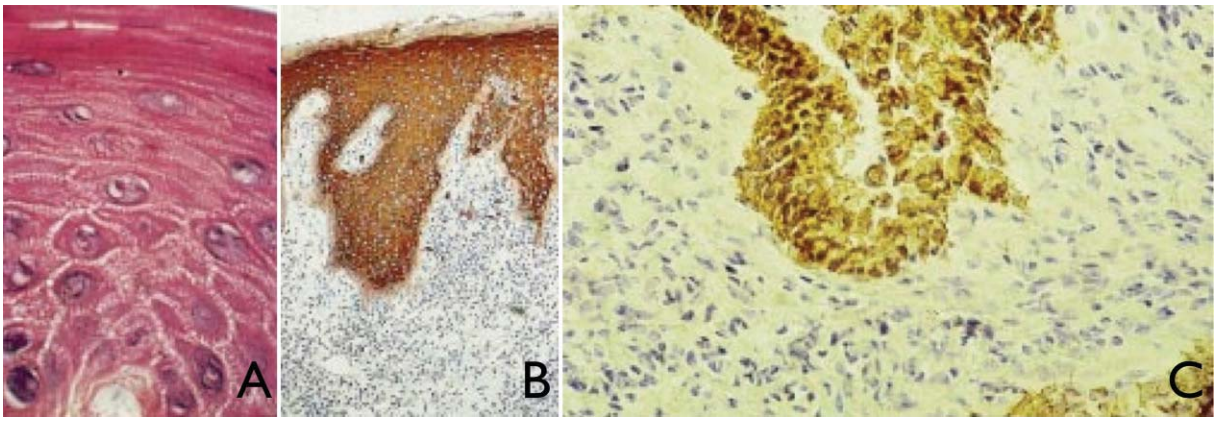


Figure 2. (A) Epithélium malpighien kératinisé en surface (gencive) : kératinocytes polygonaux, régulièrement stratifiés, avec espaces clairs intercellulaires renfermant des traits parallèles (épines). H&E × 300.
(B) Epithélium malpighien : présence de cytokératine dans toute l'épaisseur de l'épithélium. Immunohistochimie. Anticorps anti-KL1. × 220.
(C) Epithélium malpighien : présence de cytokératine dans les couches basale et supra basale. Immunohistochimie. Anticorps CAM2. x 220.

1.1.1.4.1.1 Kératinocytes

1.1.1.4.1.1.1 Aspect histologique

Il varie selon que se produit en surface une kératinisation ou non.

Dans les zones kératinisées se superposent les couches suivantes :

- le stratum germinatum (couche basale ou germinative) repose sur la membrane basale. Les cellules, cubiques ou cylindriques, ont un gros noyau très chromophile. Elles sont disposées en une ou deux assises. Elles sont le siège de nombreuses mitoses ;
- le stratum spinosum (ou couche squameuse) est composé de cellules polygonales ou arrondies accrochées les unes aux autres par des ponts linéaires correspondant aux desmosomes ;
- le stratum granulosum (ou couche granuleuse) est formé de cellules aplaties renfermant dans leur cytoplasme de fines granulations de kératohyaline ;
- le stratum corneum (ou couche kératinisée) est constitué de fines squames acidophiles de kératine. Au sein de cette couche persistent souvent quelques noyaux résiduels pycnotiques, ou des espaces clairs représentant l'emplacement de noyaux dégénérés. Cet aspect caractérise la parakératose.

Dans les zones non kératinisées, la couche granuleuse est absente. Les cellules conservent jusqu'en surface un noyau rond et leur cytoplasme renferme un glycogène abondant. Le degré de différenciation des kératinocytes peut être évalué par immunohistochimie, les cellules à cytokératine à poids moléculaire élevé sont visibles dans les cellules différenciées, les cytokératines à faible poids moléculaire sont visibles dans les cellules jeunes (Figure 2).

1.1.1.4.1.2 Aspect structurel

Les cellules germinatives sont attachées à la membrane basale par des hémidesmosomes. Leur cytoplasme renferme de nombreux organites communs à toute cellule (mitochondries, lysosomes, appareil de Golgi, ribosomes). Leur noyau est pourvu de plusieurs nucléoles. On y observe les structures propres aux cellules épithéliales de souche malpighienne (tonofilaments, desmosomes).

Dans les zones kératinisées, les cellules, au fur et à mesure qu'elles migrent en surface, s'enrichissent en tonofilaments, groupés en faisceaux épais. Ceux-ci appartiennent à la classe des filaments intermédiaires. Ils sont constitués de protéines synthétisées par les ribosomes ; ils ont l'aspect de longs filaments de 8 nm de diamètre et se groupent en faisceaux de tonofibrilles. Les desmosomes assurent la cohésion entre les cellules (Figure 3). Dus à des modifications spécialisées des membranes cellulaires, ils sont situés en regard d'un épaississement intracellulaire (plaque d'attache des tonofilaments, constituée d'une protéine, la desmoplakine).

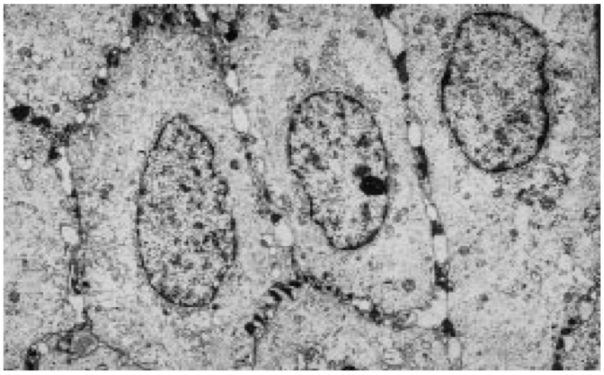


Figure 3. Kératinocytes : présence de nombreux desmosomes dans les espaces intercellulaires. Microscopie électronique à transmission × 4 500.

La couche granuleuse contient des mottes de kératohyaline et disposées au contact des tonofilaments De plus s'observent des corps de Odland (kératinosomes). Ces organites de petite taille contiennent comme les lysosomes des phosphatases acides mais également des phospholipides. Formes dans le Golgi, ils sont extrudés dans l'espace intercellulaire où ils forment des masses lamellaires avant de se désintégrer. Ils représentent ainsi une barrière physiologique à la pénétration d'eau dans la couche profonde de l'épithélium.

La couche cornée est constituée de plusieurs couches de cellules kératinisées aplaties en bandes opaques (Figure 4) avec disparition des organites et du noyau et rupture des desmosomes, ce qui permet la desquamation cellulaire.

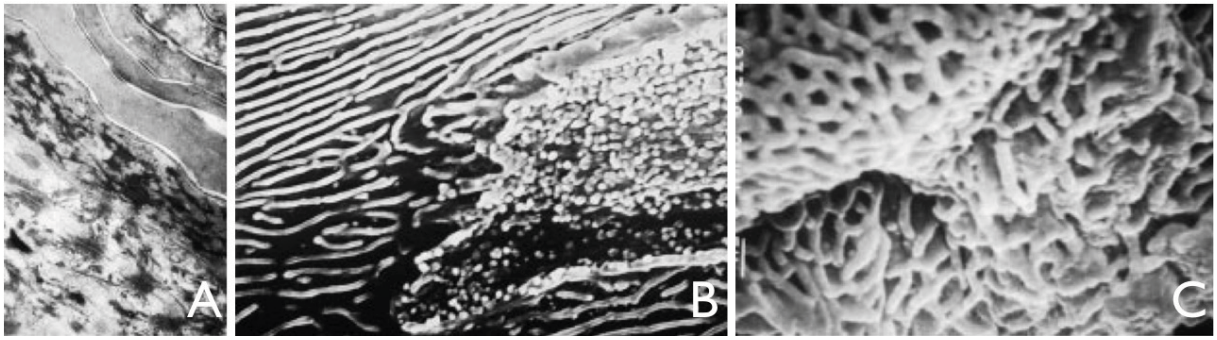


Figure 4. (A) Surface d'un épithélium kératinisé : squames opaques sans organites ni noyau. Au-dessous, kératinocytes de la couche granuleuse avec mottes opaques de kératohyaline. MEB × 60 000.
(B) Surface d'une muqueuse buccale non kératinisée : kératinocyte avec stries parallèles ou curvilignes saillantes ; sur la face inférieure, microvillus nombreux. MEB × 4 000.
(C) Surface d'une muqueuse buccale kératinisée : stries saillantes anastomosées, circonscrivant des cavités en « nid d'abeille ». MEB × 6 000.

Dans les zones non kératinisées, les tonofilaments peu nombreux sont disposés sans groupement en faisceaux de tonofibrilles. Les grains de glycogène sont nombreux.

La surface de l'épithélium dessine une mosaïque de cellules polyédriques de 30 à 50 nm de diamètre, limitées par des bords nets mais minces correspondant aux lames terminales. La face supérieure de ces cellules est parcourue par des rides (Figure 4). Ces rides s'anastomosent et limitent des logettes en « nid d'abeille » lorsque survient une kératinisation (Figure 4).

1.1.1.4.1.3 Mélanocytes

Nés de la crête neurale ectodermique, ils migrent dans l'épithélium buccal comme dans la peau pendant l'embryogenèse. Situés dans l'assise basale de l'épithélium, ils secrètent la mélanine, pigment brunâtre, ce sont des cellules entoilées, dendritiques, qui, à l'inverse des kératinocytes, sont dépourvues de desmosomes et de tonofilaments. Dans leur cytoplasme s'édifient les prémélanosomes (grains ronds) puis les mélanosomes (ronds et striés longitudinalement) renfermant la mélanine.

1.1.1.4.1.4 Cellules de Langerhans

Proches parentes des macrophages, elles naissent dans la moelle osseuse et migrent dans l'épithélium en même temps que les mélanocytes pendant la vie embryonnaire. Elles siègent dans la région supra basale de l'épithélium. Ces cellules, globuleuses, ont un cytoplasme clair, abondant et un noyau allongé. Dépourvues de desmosomes, elles ont de multiples prolongements arborescents qui s'insinuent entre les kératinocytes (cellules dendritiques) et contractent des rapports avec les lymphocytes T intraépithéliaux.

L'histoenzymologie y démontre des activités ATPasiques (ATP : adénosine triphosphate) et estérasiques non spécifiques sur la membrane cellulaire. Ces cellules renferment des organites pathognomoniques, les corps de Birbek (bâtonnets ou raquettes à manche strié) (Figure 5). Le rôle immunologique de ces cellules est fondamental. Elles reconnaissent le matériel antigénique qui pénètre dans l'épithélium et présentent cet antigène aux lymphocytes T. Ceux-ci activent d'autres clones cellulaires (lymphocytes B et macrophages) et mobilisent leur sous-groupe T8 cytotoxique vers la cible antigénique. La fraction T4 de ces lymphocytes T active les lymphocytes B qui se transforment en plasmocytes.

Figure 5. Cellule de Langerhans : corps de Birbeck en « raquette » à manche strié surmonté d'une vésicule claire. Microscopie électronique à transmission × 60 000.

1.1.1.4.2 Cellules de Merkel

Sans doute dérivées de la crête neurale, elles sont situées dans l'assise basale de l'épithélium. On les observe dans la gencive et le palais. Ce sont des cellules rondes, sans prolongements dendritiques. Elles peuvent posséder quelques tonofilaments, voire quelques desmosomes. Elles renferment dans leur cytoplasme des granules de catécholamines. Elles joueraient un rôle sensoriel en libérant un transmetteur aux fibres nerveuses adjacentes.

1.1.1.4.2.1 Cellules inflammatoires

Ce sont surtout des lymphocytes, rarement des polynucléaires.

1.1.1.4.3 Jonction épithélium-chorion

La lame basale, où les papilles conjonctives alternent avec les crêtes épithéliales, est une zone fondamentale dans les échanges épithélioconjonctifs. Hautement organisée, on y distingue :

- La lamina dense, couche de matériel granulo filamenteux de 50 nm d'épaisseur, parallèle à la membrane basale cellulaire épithéliale, mais séparée d'elle par la lamina lucide. Elle contient du collagène IV (Figure 6);

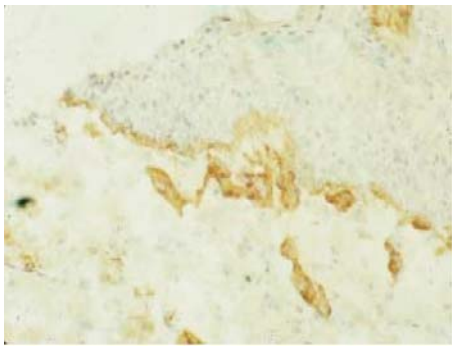


Figure 6. Présence de collagène IV sur la lamina lucida et la paroi des vaisseaux. Immunohistochimie. Anticorps anticollagène IV. Grossissement × 160.

- La lamina lucida, de 45 nm d'épaisseur, est une zone claire avec de légères condensations en regard des hémidesmosomes de la membrane cellulaire. Elle renferme des glycoprotéines, en particulier de la laminine ;
- Les fibrilles d'ancrage (anchoring fibrillae), sont insérées dans la lamina dense. Elles émanent de fibrilles collagènes qui s'entremêlent à la lamina dense pour former une attache flexible.

Tous les échanges entre conjonctif et épithélium se font par l'intermédiaire de cette membrane basale. Celle-ci sert d'attache aux kératinocytes et contrôle leur différenciation et leur renouvellement. Elle intervient également comme un filtre sélectif.

1.1.1.4.4 Lamina proprio ou chorion

C'est le tissu conjonctif qui sert de support à l'épithélium. On le divise en deux zones :

- Superficielle (papilles associées aux crêtes épithéliales) ;
- Profonde, avec arrangement des fibres collagènes en réseau.

Dans la zone superficielle, les fibres collagènes sont fines et entourées d'anses capillaires nombreuses. Dans la zone réticulaire, les fibres collagènes sont groupées en faisceaux épais, tendant à se disposer parallèlement à la surface.

Ce chorion renferme des fibroblastes, des vaisseaux sanguins, des nerfs, des fibres enchâssées dans une substance fondamentale amorphe et des cellules participant aux défenses immunitaires (lymphocytes, plasmocytes, monocytes, macrophages).

1.1.1.4.4.1 Cellules

1.1.1.4.4.1.1 Fibroblastes

Ce sont les cellules les plus nombreuses. Ils élaborent à la fois la substance fondamentale et les fibrilles collagènes. Ce sont des cellules fusiformes (Figure 7) ou étoilées avec de nombreux prolongements cytoplasmiques parallèles aux fibres collagènes. Leur noyau

renferme un ou plusieurs nucléoles. Ils ont un appareil de synthèse très développé (ergastoplasme granulaire où s'édifient les précurseurs des fibres collagènes, appareil de Golgi (Figure 7). Ils possèdent des filaments intermédiaires de vimentine et synthétisent divers types de collagène (I, III, IV). En microscopie à balayage, ce sont des cellules allongées, tapissées d'un grillage de fibres collagènes (Figure 7). Le rôle des fibroblastes est fondamental pour le maintien de l'intégrité de la muqueuse. Ils interviennent dans la cicatrisation où ils se multiplient par division. Ils peuvent acquérir des fonctions « contractiles » (myofibroblastes avec filaments d'actine) dans certaines cicatrisations.

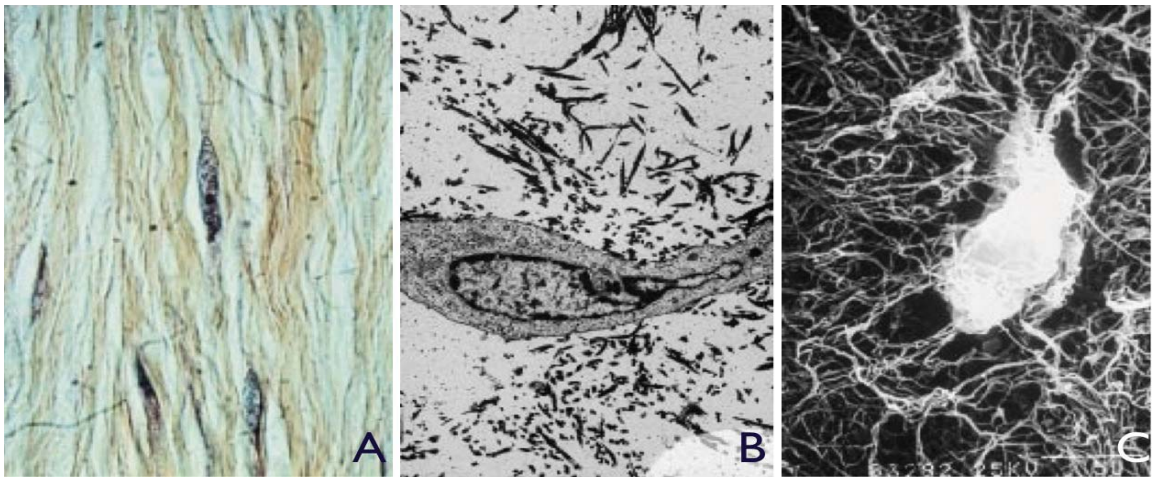


Figure 7. (A) Fibroblastes allongés au sein de fibres de collagènes disposées parallèlement. H&E x 160.
(B) Fibroblaste et fibrilles collagènes périphériques. Coloration argentique. ME à transmission × 4 000.
(C) Fibroblaste entouré de fibres collagènes. MEB × 3 000.

1.1.1.4.4.1.2 Mastocytes

Ce sont de grandes cellules rondes ou ovales à petit noyau central avec nombreux grains foncés intra cytoplasmiques contenant de l'héparine et de l'histamine.

1.1.1.4.4.1.3 Cellules immunocompétentes diverses

Les macrophages (ou histiocytes, phagocytes), ils contiennent de nombreuses vésicules (lysosomes) entourées d'une membrane qui renferment des enzymes hydrolytiques en particulier des phosphatases acides.

Ces cellules assurent la phagocytose des tissus nécroses, accroissent l'antigénicité avant présentation aux lymphocytes et stimulent la prolifération fibroblastique dans la cicatrisation. À ces macrophages, s'associent des lymphocytes B, des lymphocytes T et leurs sous-groupes T4 helpers et T8 cytotoxiques, des plasmocytes secrétant des immunoglobulines IGA, IgG, IgM.

1.1.1.4.4.2 Fibres et substance fondamentale

On distingue deux types de fibres collagènes et élastiques, enrobées dans une substance fondamentale riche en protéoglycanes, acide hyaluronique, protéines dérivées du sérum. Le collagène est essentiellement de type I avec du collagène de type IV dans la lame basale. Les fibres élastiques sont enrobées dans une élastine formée de glycoprotéines et de micro fibrilles. En microscopie optique, elles sont colorées par l'orcéine de Weigert.

1.1.1.4.4.3 Vaisseaux

Ils sont entourés d'une membrane basale à travers laquelle se font les échanges entre tissu conjonctif et cellules endothéliales. Ils peuvent être marqués par l'anticorps antifacteur VIII et la phosphatase alcaline (Figure 8). Ils participent activement à la cicatrisation. Ils peuvent se multiplier sous l'influence d'un facteur angiogénique dans certaines conditions, en particulier dans les cancers où ils contribuent à l'édification du stroma.

Figure 8. Vaisseaux du chorion. Phosphatases alcalines + histoenzymologie × 40.

1.1.2 Tissus osseux

1.1.2.1 Rappels anatomiques

Les maxillaires constituent la majeure partie du squelette de la face :

- Le maxillaire inferieur, ou mandibule, est pourvu d'une branche horizontale médiane et de deux branches montantes droite et gauche. Celles-ci présentent à leur extrémité supérieure deux apophyses : le coroné et le condyle. Le condyle s'articule avec l'os temporal (articulation temporomandibulaire) ;
- Le maxillaire supérieur (ou massif facial), de structure beaucoup plus complexe, apparait creusé sur la ligne médiane des fosses nasales. Il forme le plancher de l'orbite en haut. Il présente deux cavités sinusiennes latérales, les sinus maxillaires.

Ces deux pièces osseuses ont en commun, en regard des gencives, un os particulier, l'os alvéolaire où sont enchâssées les dents.

1.1.2.2 Structure histologique

Le corps de ces deux pièces squelettiques comporte, comme dans tout os de membrane, une corticale où prédominent les processus d'ostéoformation et de modelage de l'os, une spongieuse où la résorption osseuse prépondérante crée une structure trabéculaire autour d'espaces médullaires larges (Figure 9).

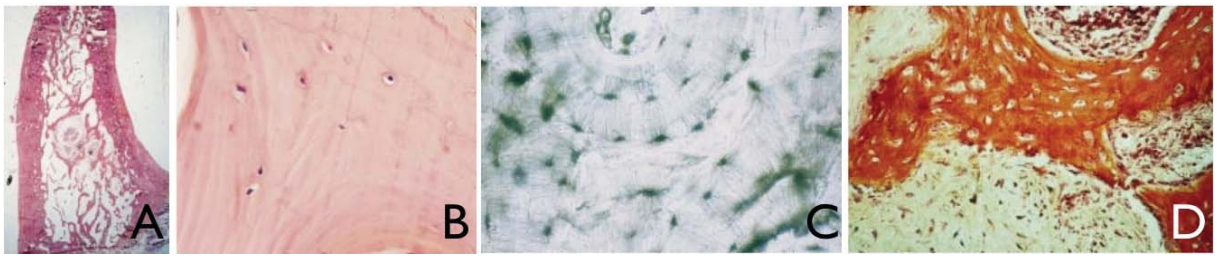


Figure 9. (A) Mandibule. Section perpendiculaire au rebord alvéolaire. Os compact constituant les deux corticales : os spongieux au centre. H&E × 60.
(B) Os compact : canaux de Havers avec ostéocytes. H&E × 160.
(C) Os compact : tissu osseux non décalcifié traité par usure : lamelles concentriques avec ostéocytes en périphérie d'un canal de Havers. × 160.
(D) Os spongieux : travée osseuse creusée de logettes ostéocytaires et lacunes de moelle osseuse. H&E × 240.

Physiologiquement, le périoste, gaine collagène riche en fibroblastes, sépare la corticale des tissus mous. Il produit, sur sa face interne, une matrice protéique qui se minéralise secondairement par cristaux d'hydroxyapatite (ossification périostée). Cette ossification primaire subit un remodelage par l'intermédiaire des canaux de Havers qui, disposés autour de vaisseaux, édifient des lamelles osseuses concentriques (ossification endostale). Parallèlement, la résorption osseuse, également permanente, s'effectue selon deux mécanismes :

- Les cellules multinucléées (myéloplaxes), qui creusent des logettes de résorption (lacunes de Howship) à la périphérie de la substance osseuse ;
- Les ostéocytes qui lysent la paroi de leurs logettes (ostéolyse périostéocytaire).

Le cortex, formé d'os compact, est recouvert d'un mince tissu fibreux, le périoste. On y trouve les canaux de Havers, espaces circulaires, entourés de 6 à 12 lamelles osseuses concentriques séparées par des lignes d'apposition et peuplées de couronnes d'ostéocytes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La spongieuse est constituée de trabécules bordées d'ostéoblastes et creusées de logettes contenant des ostéocytes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Ces travées, dont la trame fibrillaire est régulière avec fibres parallèles bien visibles en lumière polarisée, délimitent les lacunes de moelle osseuse adipeuse et hématopoïétique.

1.1.2.3 Au niveau de l'articulation temporo mandibulaire

Le cartilage articulaire fait suite à l'étui périostique. Dans cette articulation de type diarthrosique, chaque extrémité osseuse possède un capuchon de cartilage hyalin. La capsule qui les entoure comporte une tunique fibreuse, matelassée par les tendons et aponévroses avec, à son contact, des corpuscules proprioceptifs et une tunique interne, la synoviale, lubrifiant par sa sécrétion mucoprotéique les surfaces articulaires.

1.1.2.4 Os alvéolaire

Situé sous la gencive des deux maxillaires, l'os alvéolaire est creusé d'alvéoles dans lesquelles s'implantent les racines dentaires (Figure 10). Il appartient au parodonte, constitué en dedans par le cément de la racine dentaire et en haut par la gencive. Entre cément et os alvéolaire sont tendus les faisceaux collagènes du ligament périodontal qui s'implantent à l'intérieur de l'os alvéolaire comme dans le cément par leurs fibres de Sharpey.

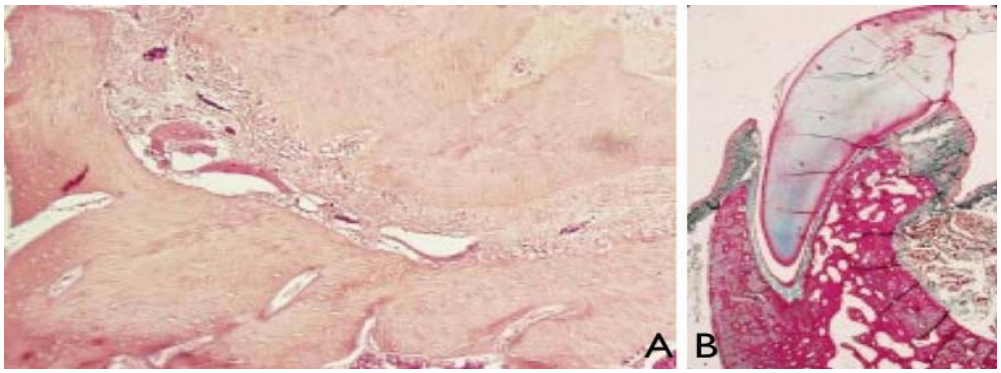


Figure 10. (A) Os alvéolaire : section perpendiculaire avec dent enchâssée dans la loge alvéolaire ; lamina dura à gauche ; os spongieux à droite. H&E × 40
(B) Os alvéolaire : lamina dura à droite ; à gauche, cément radiculaire ; entre les deux, quelques faisceaux collagènes et vaisseaux du ligament périodontal. H&E x 240.

Cet os est constitué d'une mince lame d'os compact (lamina dura) (Figure 10). Ce tissu haversien est formé de lamelles enroulées concentriquement autour de petites cavités. Il s'y produit en permanence des phénomènes d'ostéoformation et d'ostéodestruction intenses lui conférant souvent un aspect « pagétoïde ». Ce remodelage explique l'adaptation aux phénomènes mécaniques que subissent les dents :

- Sous l'effet d'une pression, il se produit une résorption osseuse ;
- Sous l'effet d'une traction, il apparait une ostéogenèse.

Il conditionne également la pratique de traitements orthodontiques. L'os spongieux de soutien est constitué de lamelles osseuses grêles et de lacunes conjonctives larges contenant la moelle osseuse.

1.2 La cicatrisation

1.2.1 La cicatrisation des tissus mous

(1, 21, 36, 98, 111, 123, 138)

1.2.1.1 Phase vasculaire et inflammatoire

1.2.1.1.1 Etape vasculaire

La plaie met à nu le sous endothélium vasculaire, ce qui va provoquer l'adhésion plaquettaire par l'intermédiaire du facteur de Willebrand (glycoprotéine de la famille des intégrines) pour former le clou plaquettaire, qui est fragile.

La thrombine, le collagène extra vasculaire, les débris cellulaires, le contenu cytoplasmique, les micro-organismes contribuent à l'activation des plaquettes du caillot.

Les récepteurs GPIIb et GPIIIa des plaquettes s'associent et cet ensemble va se lier au fibrinogène. Ce complexe est le support de l'agrégation.

Le fibrinogène est une protéine plasmatique soluble synthétisée dans le foie qui sert de substrat à l'action de la thrombine qui la transforme en fibrine.

Les plaquettes activées vont ensuite libérer le contenu de leurs granules (sérotonine, ADP, thromboxane A2, Ca2+, fibronectine, facteur de Von Willebrand), changer de forme, s'agréger et avoir une activité pro-coagulatoire en transformant leur surface. La sérotonine a un effet vasoconstricteur.

- L'adénosine di phosphate provoque l'attraction, l'agrégation et l'activation plaquettaire.
- Le thromboxane A2, dérivé des phospholipides de la membrane plaquettaire, permet à la fois la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire.
- Le calcium permet l'adhésion et l'agrégation des plaquettes.
- Le fibrinogène permet l'agrégation plaquettaire.

L'extravasation sanguine va apporter de nombreuses protéines : fibrinogène, fibronectine, fibronectine, thrombine, thrombospondine, facteur de Willebrand pour aboutir à la formation du caillot de fibrine. Les facteurs de croissance libérés dans la plaie ("*platelet-derivated growth factor*" (PDGF), le "*basic fibroblast growth factor*" (bFGF) et le "*transforming growth factor α et β*" (TGFα, β)) sont responsables de la migration et de l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages, qui vont lutter contre l'infection, nettoyer la plaie et jouer un rôle nutritionnel local.

1.2.1.1.2 Etape inflammatoire

Il se produit une phase de vasoconstriction rapide afin d'opérer une hémostase immédiate, puis une vasodilatation qui se traduit par une augmentation du lumen des vaisseaux sanguins, ce qui diminue la pression artérielle localement et par l'écartement des jonctions desmosomiales des cellules endothéliales, permettant aux cellules circulantes d'affluer sur le site de la plaie.

Cette vasodilatation est induite par plusieurs facteurs dont l'histamine, certains dérivés du complément (C3a et C5a) et les prostaglandines

Les neutrophiles et les monocytes sont attires dans la plaie non seulement par les facteurs libérés par les plaquettes, mais également par des peptides bactériens, des facteurs du complément et des produits de dégradation de la fibrine.

Les polynucléaires neutrophiles sont les premiers leucocytes présents dans la plaie, ils libèrent des enzymes protéolytiques comme l'élastase et des collagénases qui vont favoriser la pénétration des cellules dans la plaie. Ils assurent également la détersion des lésions et une action anti-infectieuse locale.

Les monocytes se fixent sur les cellules endothéliales et migrent dans la plaie d'une façon similaire à celle des neutrophiles. Une fois dans le milieu tissulaire, ils se différencient en macrophages vont adhérer aux protéines de la matrice extracellulaire.

Les macrophages jouent un rôle anti- infectieux et de détersion locale grâce à leurs capacités de phagocytose, ils participent également au remodelage matriciel. Ils sont, comme les plaquettes, une source essentielle de cytokines pro inflammatoires dont "*l'insulin growth factor 1*" (IGF1), le "*transforming growth factor β*" (TGFβ), le "*tumor necrosis factor α*" (TNFα) et le "*platelet-derivated growth factor*" (PDGF). Ces substances amplifient la réponse inflammatoire et stimulent la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et plus généralement la formation du tissu de granulation.

Entre 48 et 72 heures après l'apparition de la plaie, les macrophages y prédominent, présents en nombre supérieur à celui des neutrophiles. Vers le 5e, 7e jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant.

1.2.1.2 Phase de réparation tissulaire

1.2.1.2.1 Formation du tissu de granulation

Elle dure 10 à 15 jours et correspond à la prolifération des fibroblastes, à l'angiogenèse et à la synthèse de la matrice extracellulaire. Cette phase est largement dépendante des cytokines.

La migration des fibroblastes dans la plaie est précoce (48h), favorisée par l'expression sur la membrane des fibroblastes de récepteurs de la famille des intégrines pour les composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, vitronectine, collagène, etc.). La migration et la prolifération des fibroblastes sont sous la dépendance des cytokines produites par les plaquettes et les macrophages, notamment IGF1, EGF, TNFα, TGFβ et PDGF, mais également par les fibroblastes eux-mêmes.

Les fibroblastes synthétisent une nouvelle matrice extracellulaire composée au début principalement de collagène III immature, remplacé progressivement par du collagène I, de fibronectine, de protéoglycanes (acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, héparane sulfate).

Ils participent également au remodelage matriciel en produisant des enzymes protéolytiques dont les métalloproteinases (collagénase ou MMP-1, gelatinase ou MMP-2), favorisant aussi la migration cellulaire dans la matrice.

La matrice sert également de réservoir de facteurs de croissance qui s'adsorbent sur les héparane sulfates.

1.2.1.2.2 Angiogenèse

La migration des cellules endothéliales s'effectue à partir des vaisseaux sains les plus proches. Elle est stimulée par l'hypoxie tissulaire de la plaie et facilitée par les MMP dégradant la matrice extracellulaire. La prolifération endothéliale est stimulée par VEGF et CTGF, puis la formation du lumen des vaisseaux et la maturation par l'angiopoïétine. Angiostatine : facteur anti angiogénique

L'angiogenèse aboutit à la formation d'un réseau vasculaire indifférencié (bourgeon charnu) visible vers le cinquième jour.

La contraction de la plaie contribue à rapprocher les berges et est étroitement lié à la formation du tissu de granulation. Cette contraction est due à la transformation de certains fibroblastes en myofibroblastes capables de se contracter.

1.2.1.2.3 Epithélialisation

La réépithélialisation se déroule en plusieurs phases : la migration des cellules épithéliales à partir des berges ou des annexes, leur multiplication, puis la différenciation de l'épiderme ainsi reformé. La synthèse de la jonction dermo épidermique est concomitante grâce aux interactions derme épiderme. Les kératinocytes migrent sur les composants matriciels (fibronectine, collagène I et IV, thrombospondine). Lorsque la plaie est fermée par une monocouche de kératinocytes, ceux-ci arrêtent leur migration, se multiplient et se différencient. Ce n'est qu'ensuite que se produit la colonisation de l'épiderme par les cellules de Langerhans et les mélanocytes.

1.2.1.3 Phase de maturation

Le remodelage de la matrice extracellulaire passe par une phase inflammatoire et proliférative durant jusqu'à deux mois après la fermeture de la plaie, suivie par une phase de régression qui peut persister jusqu'à deux ans. Peu à peu, le tissu de granulation se raréfie en fibroblastes, une structure collagénique plus dense apparait, tandis que le réseau vasculaire s'organise. Le remodelage matriciel va accroitre la résistance de la cicatrice de façon considérable, jusqu'à 80 à 9O% de sa force finale vers la sixième semaine. La fibronectine et l'acide hyaluronique sont progressivement remplacés par les collagènes, les fibres élastiques et les glycoaminoglycanes (dermatane sulfate, chondroïtine 4 sulfate). Les collagénases (métalloprotéinases) et leurs inhibiteurs ("tissue inhibitors of metalloproteinases" ou TIMP), les protéases synthétisées par les fibroblastes, les poly-nucléaires et les macrophages principalement, interviennent de façon importante dans les phénomènes de remodelage matriciel. L'âge, les forces de tension, la pression influencent la synthèse et l'organisation des molécules de collagène. Les cicatrices sont néanmoins, dans tous les cas, moins résistantes et moins élastiques, en partie à cause d'un certain déficit en élastine.

1.2.1.4 Cas particuliers

1.2.1.4.1 Cicatrisation chez le fœtus

Chez le fœtus, pendant les deux premiers tiers de la gestation, la cicatrisation cutanée est rapide, sans tissu de granulation ni signe inflammatoire restituant une peau “sans cicatrice”.

1.2.1.4.2 Cicatrisation chez le sujet âgé

La cicatrisation chez les sujets âgés semble caractérisée par une diminution de la réponse inflammatoire et de la prolifération des fibroblastes. Le ralentissement de la synthèse du collagène, de l’angiogenèse et de l’épithélialisation peuvent être dus à une diminution des capacités cellulaires à produire et à répondre aux facteurs de croissance. La synthèse et la dégradation du collagène sont moindres chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, mais le collagène semble mieux organisé, restituant une cicatrice souvent moins visible que chez le sujet jeune et exceptionnellement hypertrophique.

1.2.2 La régénération du tissus osseux

Contrairement à beaucoup de tissus, la réparation osseuse se fait par régénération plutôt que par cicatrisation. L’os est remplacé par un os remodelé plutôt que par une cicatrice fibreuse. Ce processus régénératif nécessite trois évènements :

- Recrutement : migration des cellules ostéoprogénitrices vers le site de réparation.
- Modulation : activation et différenciation de cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes.
- Ostéoconduction : formation d'un échafaudage tridimensionnel sur lequel les ostéoblastes déposent de l'os nouveau.

1.2.2.1 Caillot sanguin, angiogenèse

Immédiatement après l’effraction osseuse, une cascade d'évènements est déclenchée et commence par la formation du caillot sanguin. Le caillot de fibrine incorpore des protéines plasmatiques (thrombospondine, vitronectine, fibronectine), des molécules issues de plaquettes comme le PDGF (platelet derived growth factor) et par des éléments cellulaires vasculaires et vasculaires. De façon quasi concomitante, des macrophages et des fibroblastes synthétisent des collagènes et protéoglycanes qui sont incorporées dans le caillot et forment le tissu cicatriciel de granulation. Le caillot sanguin a en plus de son rôle structural, une fonction de régulation et de signalisation pour le recrutement des cellules ostéogéniques par la présence de molécules bioactives. Des glycoprotéines comme la fibronectine et la thrombospondine, présentes dans le caillot, ont des propriétés adhésives, chémotactiques et mitogènes pour les fibroblastes et autres cellules. Le caillot sanguin est également un

réservoir de facteurs de croissance et de différenciation, notamment de PDGF, de TGF-bêta (transforming growth factor beta), de BMP (bone morphogenic protein), d'IGF (insulin growth factor) et de FGF (fibroblast growth factor), assurant l'activation, la multiplication et la différenciation des cellules ostéogéniques. Des cellules inflammatoires qui secrètent des cytokines comme l'interleukine (IL) 1 et l'IL2 jouent un rôle important dans les premières phases de la régénération osseuse.

Certains de ces facteurs de croissance ou cytokines sont également impliqués dans l'angiogenèse. Elle débute par le bourgeonnement d'un capillaire à partir d'un vaisseau préexistant. Des précurseurs de cellules endothéliales, ou angioblastes, sont activés par des facteurs angiogéniques. Le VEGF (vascular endothelial growth factor) semble jouer un rôle clef en stimulant la migration et la prolifération des angioblastes.

Dans un second temps, les cellules endothéliales et les cellules de l'infiltrat inflammatoire vont éliminer le caillot par transformation du plasminogène en plasmine.

La lyse du caillot ainsi que la néo vascularisation va permettre l'arrivée de nouvelles cellules par l'action chimiotactique et mitotique des cytokines ; pour former un infiltrat cellulaire cicatriciel qui va combler la plaie osseuse.

Parallèlement à cette phase, une différenciation d'ostéoclastes est observée.

1.2.2.2 Origine des cellules participant à la régénération osseuse

Plusieurs sources de cellules à potentiel ostéogénique sont présentes dans le parodonte profond et peuvent participer à la régénération de l'os alvéolaire :

- Le périoste, qui recouvre les corticales, contient des ostéoblastes, des préostéoblastes et des cellules ostéoprogénitrices.
- Les péricytes, cellules situées dans le dédoublement de la membrane basale qui entoure l'endothélium des capillaires, présentent des potentialités ostéogéniques.
- Le ligament alvéolo-dentaire, ou desmodonte.
- Les espaces endostés de l'os alvéolaire.
- Des cellules desmodontales multipotentes sont susceptibles de se différencier respectivement en ostéoblastes, cémentoblastes ou fibroblastes.
- Les tissus conjonctifs périphériques, mais dans une moindre mesure.

1.2.2.3 Différenciation des cellules ostéogéniques

Le support osseux périphérique ainsi que la néovascularisarion vont permettre une organisation de cet infiltrat cellulaire cicatriciel et son évolution vers un tissu de réparation ostéogénique. Cette maturation se fait grâce aux cytokines libérées par la matrice extra cellulaire, les propres cellules de l'infiltrat cellulaire et les cellules endothéliales.

Il faut noter que, contrairement à l'étape vasculaire qui est non site-spécifique, cette étape est cellulaire et site-spécifique, mais l'état actuel des connaissances ne permet pas de dresser une chronologie précise des événements.

Une cascade d'interactions va contrôler les évènements cellulaires accompagnant la migration et la différenciation des ostéoblastes. Les différents facteurs de croissance précédemment évoques permettent l'engagement des cellules souches dans la voie ostéogénique. Les cellules doivent ensuite migrer vers le site cicatriciel en réponse à un gradient chimique. Cette chémotaxie, est régulée par des molécules présentes dans le caillot sanguin. Une action séquentielle et combinatoire de facteurs de signalisation va permettre aux cellules progénitrices de se différencier en ostéoblastes métaboliquement actifs. Les cellules ostéoblastiques sont caractérisées par l'expression de facteurs comme les TGF-bêta, les BMP2, 4 et 6, les IGF1 et 2, le PDGF, la phosphatase alcaline, l'ostéocalcine et un certain nombre de molécules matricielles osseuses. L'activation des cellules ostéoprogénitrices par les BPM présentes dans le site de réparation est un évènement majeur dans la différenciation des ostéoblastes. Les cellules capables de répondre au signal BMP sont soit des cellules ostéogéniques déterminées, soit des cellules inductibles comme les péricytes.

A l'échelle cellulaire, des phases intermédiaires ont été décrites, amenant à la formation d'un tissu hybride (entre tissus osseux et cartilagineux), mais ces réactions mènent toujours à la mise en place d'un tissu à compétence ostéogénique.

La différenciation des cellules ostéogéniques en ostéoblastes actifs conduit à la formation d'une matrice stéroïde qui va se minéraliser pour former un os immature sans trabéculations, un tissu osseux de comblement non fonctionnel.

1.2.2.4 Remaniement osseux

La fonctionnalité du tissu osseux provient de l'établissement d'une architecture trabéculaire et corticale qui va permettre de résister aux contraintes mécaniques auxquelles ce tissu est soumis et de sa capacité à s'adapter à de nouvelles contraintes.

Le tissu osseux de comblement ostéoïde formé précédemment est anarchique, l'organisation des trabécules, leur nombre, leur orientation, leur taille, n'est pas fonction des contraintes mécaniques auxquelles il sera très rapidement soumis, mais ont été aléatoirement déterminé par la proximité d'un espace médullaire, d'une surface osseuse, ou par une néo vascularisation amenant localement un nombre plus important de cellules souches.

Pour parvenir à une harmonie entre l'architecture des traboules et les contraintes mécaniques, le tissu osseux doit être remanié.

1.3 Les lasers

1.3.1 Fonctionnement des lasers

Le mot LASER est un acronyme anglo-saxon signifiant Light Amplification by Stimulated Emission of Radiations, soit en français : Amplification de Lumière par Emission Stimulée de Radiations.

La lumière est constituée d'ondes électromagnétiques, caractérisées par leur longueur d'onde et leur phase. La longueur d'onde correspond à la couleur de la lumière. Ainsi, une lumière constituée d'ondes de la même longueur d'onde, est dite monochromatique.

La lumière émise par un laser est cohérente, toutes les ondes ont la même phase.

- Cohérence chromatique : Photons d'une seule longueur d'onde
- Cohérence spatiale : Photons émis dans une seule direction
- Cohérence temporelle : Photons de même phase

1.3.1.1 Anatomie d'un dispositif laser

Un laser est composé de 4 organes principaux (Figure 11)

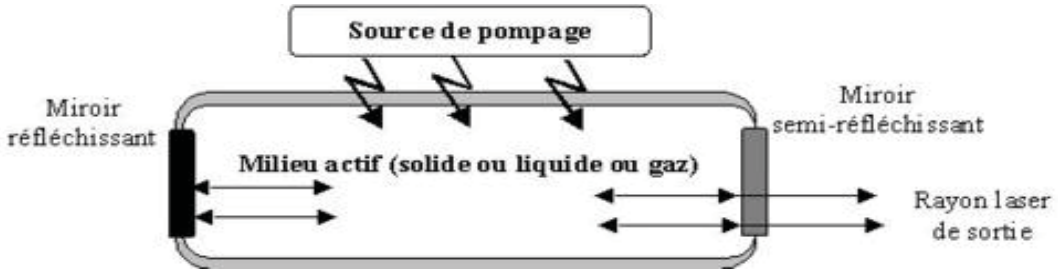


Figure 11. Organes principaux d'un dispositif laser

- Le milieu actif du laser : il est composé des atomes que l'on va venir exciter (ou pomper). Ce milieu peut être solide, liquide ou gazeux.
- Une source de pompage : elle permet d'exciter les atomes du milieu actif en injectant de l'énergie. Cette source peut être d'origine électrique ou lumineuse (un autre laser par exemple).
- Un miroir qui réfléchit tous les photons incidents.
- Un miroir semi-réfléchissant qui laisse passer entre 1% et 10% des photons incidents et réfléchit le reste du rayonnement.

1.3.1.2 Principe de fonctionnement

Le milieu actif est excité par la source de pompage externe. Les électrons des atomes sont excités (absorption), puis émettent un photon en se désexcitant (émission spontannée), qui va à son tour pouvoir exciter un autre atome (émission stimulée) (Figure 12). Pour obtenir une amplification, on doit faire en sorte que le maximum d'atomes soit excité pour qu'ils puissent provoquer le maximum d'émissions stimulées car les atomes non-excités sont susceptibles de faire une absorption de photons qui va à l'encontre de l'amplification. On dit qu'il doit y avoir une inversion de population (il doit y avoir plus d'atomes excités qu'au repos).

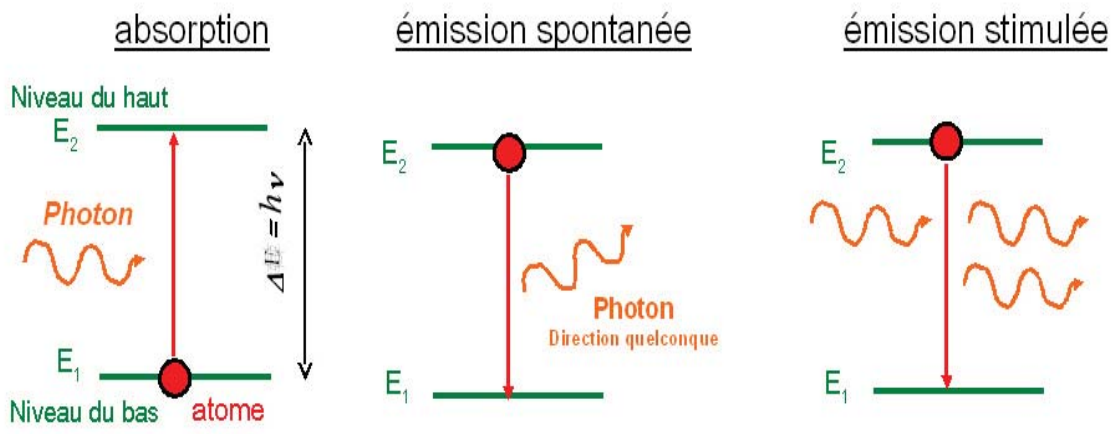


Figure 12. Absorption et émission des photons

Une partie des atomes excités se désexcite provoquant un faible rayonnement de photons cohérents, puis, grâce aux miroirs, le rayonnement est réfléchi et est amplifié par effet cascade. Le rayonnement oscille dans le milieu actif qui constitue alors une cavité. Une faible partie du rayonnement est émis vers l'extérieur par le miroir semi-réfléchissant sous forme de rayon laser exploitable.

(Figure 13)

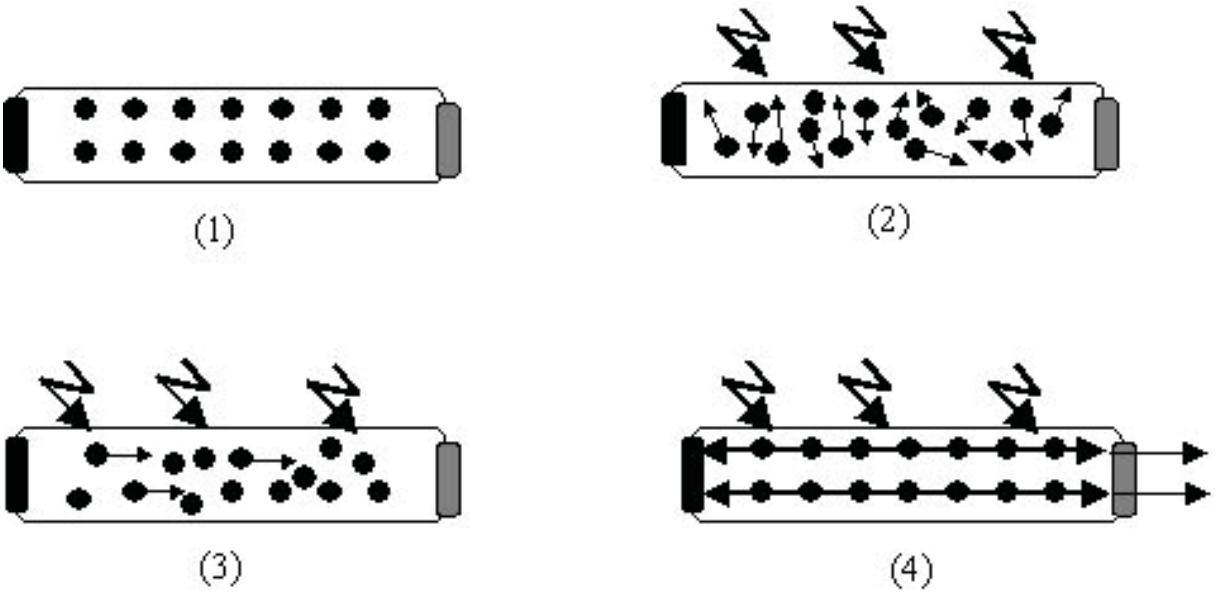


Figure 13. 1 - Le milieu actif est au repos.
2 - Le milieu actif est excité par une source de pompage externe. Il se produit une inversion de population.
3 - Une partie des atomes excités se désexcite provoquant un faible rayonnement de photons cohérents.
4 - Grâce aux miroirs, le rayonnement est réfléchi et est amplifié, le rayonnement oscille dans le milieu actif qui constitue une cavité. Une faible partie du rayonnement est émis vers l'extérieur par le miroir semi-réfléchissant sous forme de rayon laser exploitable.

1.3.1.3 Les types de lasers

On peut séparer les lasers selon leur mode de fonctionnement, le type de milieu actif qu'ils utilisent, la source d'énergie extérieure du pompage, leur longueur d'onde

1.3.1.3.1 Classement selon le mode de fonctionnement

Il existe deux modes de fonctionnement distincts :

- Soit la source de pompage donne de l'énergie au milieu actif en permanence pour réciter les atomes désexcités par émission stimulée. On obtient alors un rayon laser continu à la sortie.
- Soit la source de pompage fonctionne de manière pulsée. Pendant un pulse, un rayon laser très bref est produit, la durée peu aller de quelques femto secondes (millionième de milliardième de secondes) à quelques millisecondes. Ce mode de fonctionnement permet la création de rayons laser très brefs et plus puissants.

1.3.1.3.2 Classement selon le mileu actif

Les lasers cristallins (à solide, ou ioniques)

Ils utilisent des milieux solides, tels que des cristaux ou des verres, comme milieu d'émission, qui ne constitue qu'une matrice, qui est dopé par un ion, qui est le milieu actif du laser, comme Ndr (néodyme), Yb (ytterbium), Pr (praséodyme), Er (erbium), Tm (thulium), Ti (titane), Cr (chrome).

Les lasers à gaz

Le mile actif est un gaz contenu dans un tube en verre ou en quartz

Helium-Neon

Dioxyde de carbone

Les lasers liquides (à colorant)

Rhodamine, Curarine, Xanthène

Les diodes laser (ou laser à semi conducteur)

Arséniure de gallium (GaAS)

1.3.1.3.3 Classement selon la source d'énergie

- Une décharge électrique (ex: LASER CO2)
- Un flash lumineux très intense (ex: LASER Nd:YAG)
- Une réaction chimique
- Un courant électrique

1.3.1.4 Classement selon la longueur d'onde

Elle dépend du milieu actif, les plus utilisés en odontologie émettent dans le visible (Argon, KTP) et infra rouge (Diodes, Nd :YAG, Nd :YAP, Er :YAG, CO2) (Tableau 1).

Nom du laser	Type	Longueur d'onde
Er:Glass	Solide	1540 nm
Cr:Forsterite	Solide	1150-1350 nm
HeNe	Gazeux	1152 nm
Argon	Gaz-Ion	1090 nm
Nd:YAP	Solide	1080 nm
Nd:YAG	Solide	1064 nm
Nd:Glass	Solide	1060 nm
Nd:YLF	Solide	1053 nm
Nd:YLF	Solide	1047 nm
InGaAs	Semiconducteur	980 nm
Krypton	Gaz-Ion	799.3 nm
Cr:LiSAF	Solide	780-1060 nm
GaAs/GaAlAs	Semiconducteur	780-905 nm
Krypton	Gaz-Ion	752.5 nm
Ti:Sapphire	Solide	700-1000 nm
Ruby	Solide	694 nm
Krypton	Gaz-Ion	676.4 nm
Krypton	Gaz-Ion	647.1 nm
InGaAlP	Semiconducteur	635-660 nm
HeNe	Gazeux	633 nm
Ruby	Solide	628 nm
HeNe	Gazeux	612 nm
HeNe	Gazeux	594 nm
Cu	Vapeur de métal	578 nm
Krypton	Gaz-Ion	568.2 nm
HeNe	Gazeux	543 nm
DPSS	Semiconducteur	532 nm
Krypton	Gaz-Ion	530.9 nm
Argon	Gaz-Ion	514.5 nm
Cu	Vapeur de métal	511 nm
Argon	Gaz-Ion	501.7 nm
Argon	Gaz-Ion	496.5 nm
Argon	Gaz-Ion	488.0 nm
Argon	Gaz-Ion	476.5 nm
Argon	Gaz-Ion	457.9 nm
HeCd	Gaz-Ion	442 nm
N2+	Gazeux	428 nm
Krypton	Gaz-Ion	416 nm
Argon	Gaz-Ion	364 nm (UV-A)
XeF	Gazeux (excimer)	351 nm (UV-A)
N2	Gazeux	337 nm (UV-A)
XeCl	Gazeux (excimer)	308 nm (UV-B)
Krypton SHG	Gaz-Ion/BBO crystal	284 nm (UV-B)
Argon SHG	Gaz-Ion/BBO crystal	264 nm (UV-C)
Argon SHG	Gaz-Ion/BBO crystal	257 nm (UV-C)
Argon SHG	Gaz-Ion/BBO crystal	250 nm (UV-C)
Argon SHG	Gaz-Ion/BBO crystal	248 nm (UV-C)
KrF	Gazeux (excimer)	248 nm (UV-C)
Argon SHG	Gaz-Ion/BBO crystal	244 nm (UV-C)
Argon SHG	Gaz-Ion/BBO crystal	238 nm (UV-C)
Argon SHG	Gaz-Ion/BBO crystal	229 nm (UV-C)
KrCl	Gazeux (excimer)	222 nm (UV-C)
ArF	Gazeux (excimer)	193 nm (UV-C)

Tableau 1 : Classements des lasers selon leur longueur d'onde

1.3.2 Effets des lasers sur les tissus

Le rayonnement laser, quand il touche les tissus peut être soit réfléchi, soit transmis, soit diffusé, soit absorbé qui est l'effet le plus utilisé dans les applications cliniques.

L'absorption survient lorsqu'il existe une concordance entre la longueur d'onde du rayonnement et le spectre d'absorption de la molécule constituant le tissu visé. Autrement dit, l'absorption est fonction de la longueur d'onde du rayon laser, de l'eau et des chromophores contenus dans les tissus (substance absorbant la lumière dans les tissus).

L'absorption va se traduire de différentes manières (112):

1.3.2.1 Effet photo ablatif

Appelé aussi effet bistouri, il varie en fonction de l'absorption dans l'eau de la longueur d'onde. Les lasers CO2 et Er:YAG ont de bons résultats.

1.3.2.2 Effet photo thermique

Entre 75 et 85°C, les cellules des tissus meurent.

1.3.2.3 Effet thermique de coagulation

Entre 55 et 70°C, la protéine plasmatique est dénaturée, ce qui entraine une augmentation de la viscosité sanguine.

1.3.2.4 Effet thermique de vasodilatation

Il intervient quand la température est inférieure à 50°C.

1.3.2.5 Effets mécaniques des lasers pulsés

Ils forment des ondes de choc.

1.3.2.6 Effets photochimiques

Cet effet est du à l'activation d'une substance par le rayonnement, qui va induire des réactions d'oxydo-réduction dont l'accepteur d'énergie est l'oxygène. Le transfert de l'énergie photonique à l'oxygène permet des réactions de photo oxydation et la production d'oxygène singulet, qui est un puissant bactéricide. Cette réaction est à l'origine de tous les effets bactéricides constatés en thérapie photo dynamique, en particulier le protocole H_2O_2 et laser (113)

Cette action se situe sous la limite des effets visibles, et est donc plus efficace avec des lasers peut absorbés en surface.

1.3.2.7 Effets biostimulants

En fonction des doses appliquées, on rencontrerait les effets biologiques suivants (29):

- Stimulation des cellules de la régénération et de la revascularisation
- Accélération de l'ostéo intégration implantaire
- Effets anti-inflammatoires et antioedémateux
- Stimulation du système immunitaire
- Amélioration de la micro vascularisation
- Augmentation du transport membranaire des cellules
- Augmentation de la production d'énergie cellulaire
- Relaxation de la tension musculaire - Myorelaxation
- Accélération de la cicatrisation gingivale et osseuse – Régénération tissulaire
- Diminution de l'oxydation cellulaire
- Effets antalgiques par diminution des douleurs post-opératoires
- Stimulation de la synthèse d'ADN et d'ARN
- Activation mitochondriale
- Activation des fibroblastes en myofibroblastes
- Détoxification par activation des radicaux libres

2 Les thérapies laser de faible puissance

Les phénomènes de bio stimulation ont été observés la première fois en 1967 par **Endre Mester** (85), quelques années après l'invention des premiers lasers fonctionnels. Il mena une expérience sur des souris, pour savoir si les rayonnements lasers pouvaient provoquer un cancer. Il rasa les poils de leur dos, et exposa l'un des groupes à un laser à Ruby (694nm) de faible puissance. Non seulement le groupe de souris exposé au laser ne développa pas de cancer, mais les poils de leur dos repoussèrent plus rapidement que ceux du groupe témoin, il nomma cette découverte « Laser Bio stimulation ».

2.1 Définitions

2.1.1 La puissance

Quantité d'énergie par unité de temps fournie d'un système à un autre.

Unité : Watt (W)

2.1.2 L'irradiance

Parfois appelée densité de puissance, ou densité d'énergie (qui n'est pas approprié).

Puissance d'un rayonnement électromagnétique par unité de surface.

Unité : Watt/centimètre carré (W/cm2)

Elle est fonction de :

- La puissance réglée sur le laser,
- La surface d'impact, qui dépend de la fibre choisie et de sa position par rapport aux tissus.

2.1.3 La fluence

Intégrale de l'irradiance sur un intervalle de temps donné, autrement dit, l'énergie délivrée par unité de surface. Souvent appelée dose délivrée.

Unité : Joules/centimètre carré (J/cm2)

Elle est fonction :

- De l'irradiance
- Du temps d'application

2.1.4 Les LLLT

L'absence de consensus fait que l'on rencontre dans la littérature plusieurs dénominations, pouvant correspondre, ou non, aux thérapies laser de faible puissance :

- LLLT Low Level Laser Therapy, ou Low Level Laser-Light Therapy, ou Low Reactive-Level Laser Therapy, ou Low Level Laser Treatment (thérapies laser de bas niveau).

  LLLT est le terme le plus utilisé.
- Laser Biostimulation, Laser PhotoBiostimulation, Laser PhotoBiomodulation, sont aussi utilisés.
- LPLT Low Power Laser Therapy (thérapies laser basse puissance) ; est moins utilisé.
- LELI Low Energy Laser Irradiation ; est très peu utilisé.
- LPLI Low Power Laser Irradiation ; est très peu utilisé.
- PDT PhotoDynamic Therapy ; n'est pas une LLLT à proprement parler, car repose sur l'utilisation de composants photosensibles. Sa variante aPDT, repose sur l'utilisation de composant photosensibles avec une action antimicrobienne.
- Laser Therapy Ce terme regroupe toutes les techniques mettant en œuvre un laser, sans tenir compte des puissances mises en œuvre.
- Light Therapy ou Phototherapy, qui regroupe tous les traitements faisant appel à l'exposition à la lumière naturelle ou à des longueurs d'ondes spécifiques.

Les LLLT reposent sur une technique de bio stimulation tissulaire à l'aide d'un laser ou de LED avec des paramètres très variables suivants les études :

- Leur puissance peut délivrer entre 10 et 500mW
- Leur irradiance est comprise entre 5 mW/cm2 et 5 W/cm2
- Leur longueur d'onde est comprise entre 600 et 1000 nanomètres
- Leur fluence est comprise entre 0,05 et 20 J/cm2.
- Leur utilisation n'entraine pas d'augmentation de la température des tissus.

2.1.5 Les lasers thérapeutiques

En ce qui concerne l'instrument laser proprement dit , on retrouve les termes de « laser thérapeutique » qui est le plus souvent utilisé, mais aussi « laser de faible niveau », « laser de faible puissance ».

Le terme «laser doux » a été utilisé pour les différencier des « lasers durs », mais on peut aussi les utiliser pour des chirurgies sur des tissus mous, ce terme n'est pas approprié.

Plusieurs désignations différentes sont apparues, comme « laser MID» et «laser médical ».

Le « Laser Biostimulant » est un autre terme, avec l'inconvénient que l'on peut aussi donner des doses inhibitrices.

Un nom impropre est « laser basse énergie ». L'énergie transférée à un tissu est le produit de la puissance de sortie du laser et de la durée du traitement, c'est pourquoi un « laser à basse énergie », sur une longue période de temps, peut effectivement émettre une grande quantité d'énergie.

Les lasers les plus utilisés dans les LLLT :

- GaAs 904 nm
- GaAIAs 780-808-890 nm
- InGaAIP 630-700 nm
- He-Ne 633 nm

2.2 Effets biologiques

2.2.1 Première loi de la photobiologie

La photobiologie est définie par l'American Society for Photobiology en ces termes :

« La photobiologie est généralement définie comme intégrant tout les phénomènes biologiques impliquant des radiations non ionisantes. Il est reconnu que les réponses photo biologiques sont le résultat de changements physiques et/ou chimiques induits dans un système biologiques par des radiations non ionisantes »

Les radiations non ionisantes sont divisées en trois groupes :

- Les rayons ultraviolets (longueur d'onde de 200 à 400 nm)
- Les rayons visibles (longueur d'onde de 400 à 800 nm)
- Les rayons infra-rouges (longueur d'onde de 800 à 1000 nm)

La première loi de la photobiologie dit : pour qu'un rayonnement non ionisant ait un effet sur un système biologique, il faut que les photons soient absorbés par des bandes d'absorption électroniques d'un photo accepteur moléculaire ou chromophores (134).

Un chromophore est une molécule (ou une partie de celle-ci) comportant une alternance de doubles de simples liaisons moléculaires, créant un nuage électronique délocalisé pouvant entrer en résonnance avec un rayonnement incident et ainsi l'absorber. On peut en distinguer deux principaux types :

- Les systèmes à liaison pi (exemples : beta-carotène, rétinol)
- Les complexes métalliques, autour d'un métal de transition (chlorophylle, hémoglobine, hémocyanine, cytochrome c oxydase(60)).

Dans les systèmes biologiques, les chromophores peuvent servir à la détection de la lumière (photorécepteur) ou à l'absorption de l'énergie lumineuse (photosynthèse).

2.2.2 Spectre d'action et fenêtre optique

Pour parler des effets absorbés des lasers, il convient d'impliquer les propriétés optiques des tissus. On peut parler d'une fenêtre optique à propos des tissus biologiques, c'est à dire d'un spectre de longueurs d'ondes qui va effectivement pénétrer de façon maximale les tissus.
Cette fenêtre est comprise entre 650 et 1200 nm de longueur d'onde. Au delà de 1200 nm, l'eau va absorber toute l'énergie, et en dessous de 650 nm, l'hémoglobine et la mélanine.
De fait, les traitements LLLT utilisent des longueurs d'ondes rouges et proches infra-rouges (600 à 1100 nm) (62) (Figure 14).

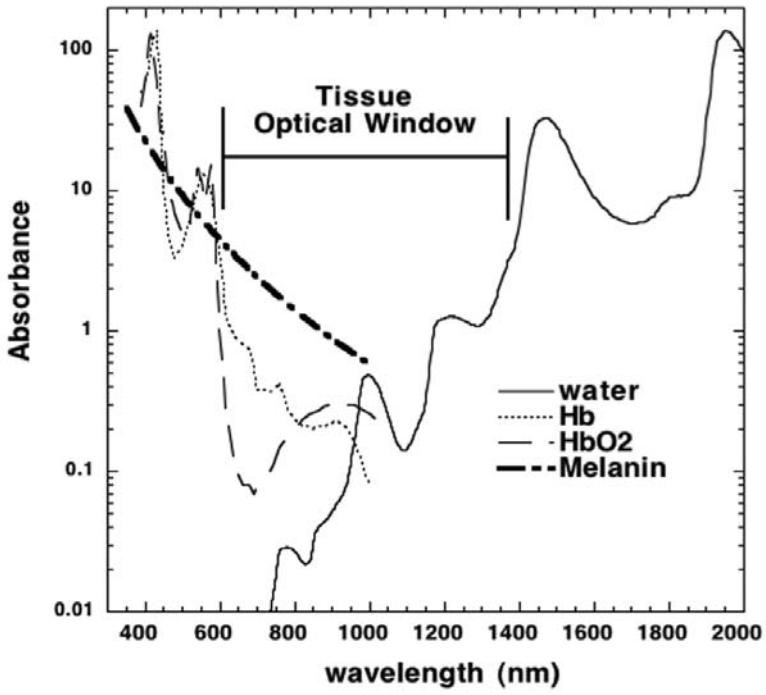


Figure 14. Les spectres d'absorption des principaux chromophores dans les tissus vivants, sur une échelle logarithmique, montrant la fenêtre optique où la lumière visible et proche infrarouge peut pénétrer profondément dans les tissus.

La photothérapie est caractérisée par sa capacité à induire des effets photo biologiques dans les cellules. Un spectre d'action précis est nécessaire pour déterminer les photo-accepteurs, et donc déterminer les mécanismes cellulaires. Le spectre d'action montre quelle longueur d'onde est la plus efficace lors d'une réaction chimique spécifique (63). Le fait que l'on puisse associer des spectres d'action à des réponses cellulaires permet de confirmer la première loi de la photobiologie.

2.2.3 Respiration mitochondriale et ATP

Les mitochondries jouent un rôle important dans la fabrication d'énergie et le métabolisme. On les décrit souvent comme les « centrales cellulaires ».

La phosphorylation oxydative :

C'est une voie métabolique qui utilise l'énergie libérée par l'oxydation des nutriments pour la production d'adénosine triphosphate (ATP). Cette voie est utilisée par presque tous les organismes aérobies (Figure 15).

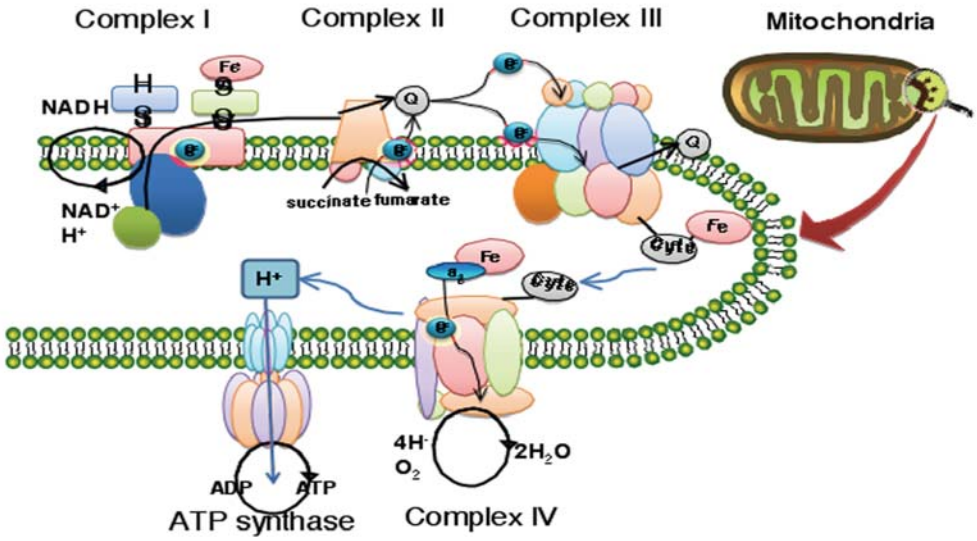


Figure 15. La chaîne respiratoire mitochondriale, constituée de cinq complexes de protéines membranaires : NADH déshydrogénase (Complexe I), succinate déshydrogénase (Complexe II), cytochrome C réductase (Complexe III), cytochrome C oxydase (Complexe IV), et ATP synthase (Complexe V).

Au cours de la phosphorylation oxydative, des électrons sont transférés de molécules réductrices (provenant du cycle de Krebs) vers des oxydants tels que l'oxygène au cours de réactions d'oxydoréduction. Ce sont ces réactions redox qui libèrent de l'énergie, utilisée pour former des molécules d'ATP. Ces réactions sont réalisées par une série de cinq complexes protéiques (le cytochrome c oxydase fait partie du complexe IV) situés dans la membrane interne des mitochondries.

L'énergie libérée par la circulation des électrons le long de la chaîne respiratoire sert à pomper des protons à travers la membrane mitochondriale et générer un potentiel électrochimique de membrane et un gradient de pH à travers cette membrane. Les protons qui retournent à l'intérieur passent à travers le canal ionique de l'ATP synthase, enzyme complexe dotée d'une unité rotative fonctionnant comme un rotor qui utilise l'énergie chimiosmotique de ces protons pour permettre la phosphorylation d'une molécule d'ADP en ATP.

Le mécanisme des LLLT au niveau cellulaire est attribué à l'absorption par des composants de la chaine respiratoire de lumière monochromatique visible ou proche infra rouge (59) (Figure 16).

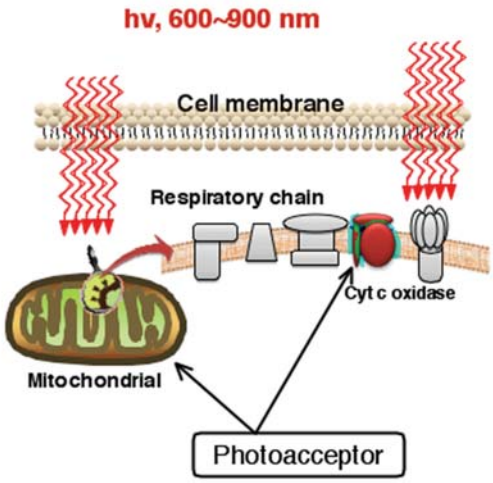


Figure 16. Schéma montrant l'absorption de la lumière rouge et proche infrarouge par les photo accepteurs localisées dans la chaîne respiratoire mitochondriale

Des études sur l'exposition à un laser HeNe et d'autres sources lumineuses de mitochondries issues de cellules de foies de rat ont montré une augmentation du potentiel électrochimique, une augmentation de la synthèse d'ATP (100), une augmentation de la synthèse d'ARN et de protéines, une augmentation de la consommation d'oxygène (43) (Figure 17).

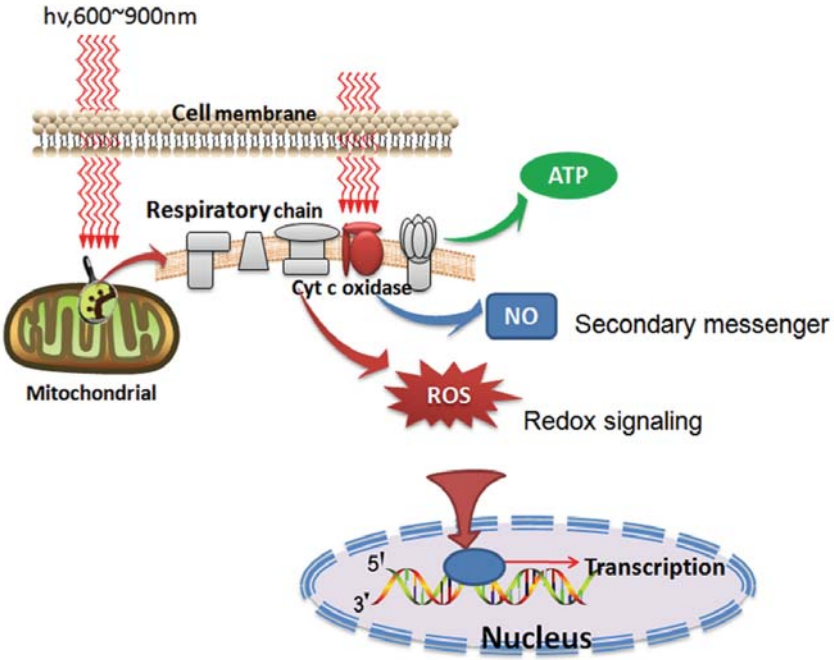


Figure 17. Représentation schématique des voies de signalisations cellulaires déclenchées par LLLT. Après l'absorption des photons par les chromophores dans les mitochondries, la respiration et la production d'ATP sont augmentés, de plus des ROS et du NO sont également produits.

2.2.4 Cytochrome C oxydase et libération de monoxyde d'azote

Les spectres d'actions obtenus pour le cytochrome C oxydase (Cox) dans ses différents états d'oxydation ont été enregistrés et comparés aux spectres d'actions induisant une réponse biologique des tissus, Karu trouva ces spectres très similaires et proposa que Cox soit le photo-accepteur principal de la lumière proche infra-rouge (63) (Figure 18).

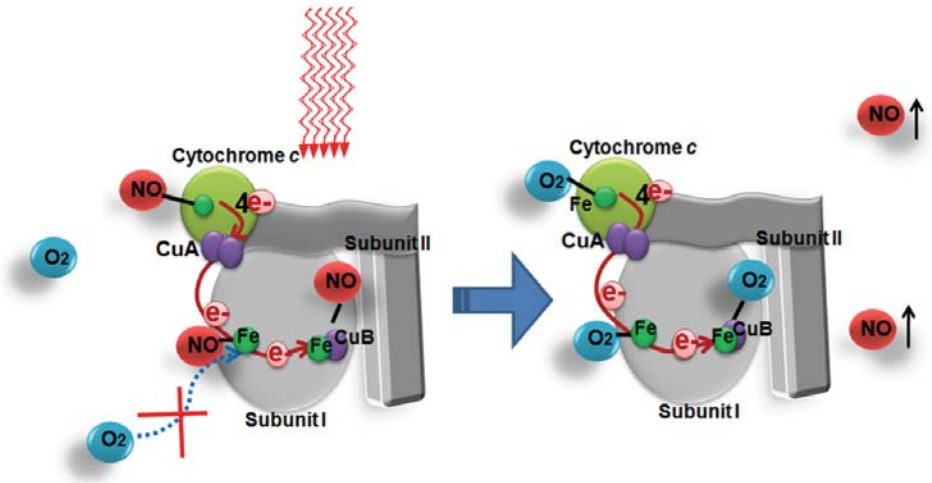


Figure 18. Lorsque NO est libéré de sa liaison au fer héminique dans la cytochrome c oxydase par l'action de la lumière, l'oxygène peut à nouveau se lier à ces sites et la respiration est rétablie à son niveau antérieur conduisant à une synthèse accrue ATP.

Le monoxyde d'azote (NO) est produit à l'intérieur de la mitochondrie ; il peut inhiber la chaine respiratoire de eux façon : en se liant à Cox et en entrant en compétition avec le dioxygène (18). Des mesures de la concentration intracellulaire de NO après un traitement LLLT ont montré une augmentation de celle-ci, et il a été proposé que les traitements LLLT puissent photo-dissocier NO de Cox, entraînant un arrêt de l'inhibition de la chaîne respiratoire (74).Cet arrêt de l'inhibition permet un afflux immédiat de dioxygène et permet la reprise de la respiration cellulaire et la production de dérivés réactifs de l'oxygène.

2.2.5 Voie de signalisation du monoxyde d'azote

A la photodissociation du NO de Cox décrit plus haut, s'ajouterait une photodissociation du NO d'autres sources intra cellulaires comme l'hémoglobine nitrosyle et la myoglobine nitrosyle (128).

La vasodilatation méditée par la lumière fut décrite pour la première fois en 1968 par **Furchgott**, dans ses recherches sur le monoxyde d'azote qui furent couronnées d'un prix Nobel trente ans plus tard (87).

D'autres études confirmeront ses travaux en démontrant la capacité de la lumière à influencer la production locale de NO directement au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires ; stimulant la vasodilatation par le biais de l'activation de la guanylate cyclase, qui dégrade guanosine triphosphate (GTP) en guanosine mono phosphate cyclique (Gp). Le GMPc agit comme second messager, notamment sur la protéine kinase G (PKG), laquelle a un effet sur la motricité des vaisseaux sanguins (50).

2.2.6 Les dérivés réactifs de l'oxygène et la transcription des gènes

Les dérivés réactifs de l'oxygène (en anglais : réactive oxygen species, ROS) et les dérivés réactifs de l'azote (RNS) sont impliqués dans la voie de signalisation de la mitochondrie au noyau.

Les ROS sont de petites molécules très réactives qui comprennent les ions oxygène comme le superoxyde, les radicaux libres comme le radical hydroxyle, le peroxyde d'hydrogène, et des peroxydes organiques. Ils sont très réactifs avec les protéines, les acides nucléiques et les lipides insaturés. Les ROS sont un produit naturel du métabolisme de l'oxygène, et ont un rôle important dans la signalisation cellulaire (133), dans la régulation de la synthèse des acides nucléiques, dans la synthèse des protéines, dans l'activation des enzymes, et dans la progression du cycle cellulaire (17). Les traitements LLLT ont montré un changement du potentiel redox global de la cellule vers une plus grande oxydation(60), et une production plus importante de ROS (5, 22, 45, 77, 81). Cette augmentation de la concentration cytoplasmique des ROS va induire des changements au niveau de la transcription des protéines.

En effet, plusieurs facteurs de transcription sont régulés par le potentiel redox cellulaire, mais un des plus important est le facteur nucléaire kappa B (NF-dB).

Le NF-κB est impliqué dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire, associée aux facteurs anti-apoptotiques.

Le NF-κB est régulé dans le cytoplasme cellulaire par le complexe protéique IKK. Le NF-κB est lié à la protéine inhibitrice IκB, le complexe IKK va permettre la dégradation de IκB par phosphorylation et ubiquitination, ce qui va permettre la translocation de NF-κB jusque dans le noyau, et l'activation de la transcription des gènes cibles (103) (Figure 19).

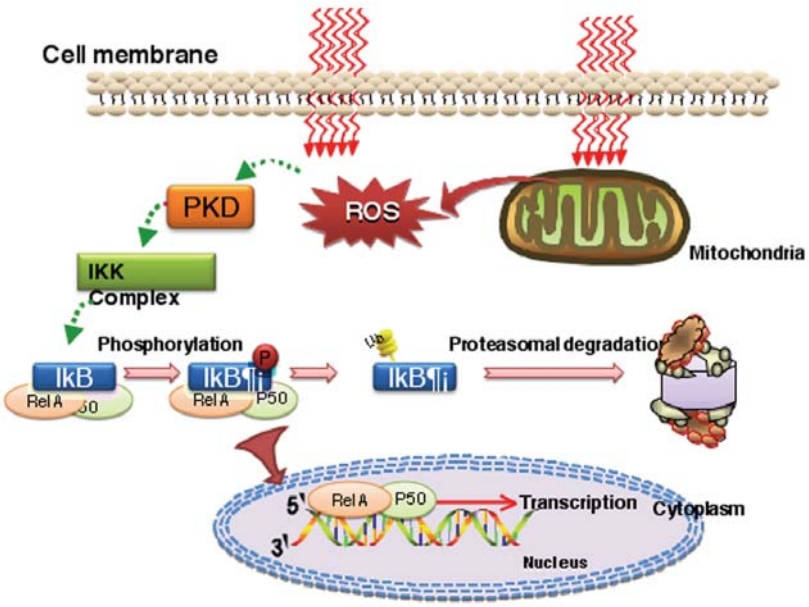


Figure 19. Les ROS formés par les effets des LLLT dans les mitochondries peuvent activer le facteur de transcription redox sensible NF-kB (relA-p50) via la protéine kinase D (PKD).

Le NF-κB est le pivot de l'activation des cellules phagocytaires ; le complexe membranaire CD14-Toll-like receptor reconnaît les PAMP, et au contact d'un LPS bactérien, il va dégrader IκB qui inhibait NF-κB.

2.2.7 Réponse cellulaire

Bien que les mécanismes sous-jacents des LLLT ne soient pas encore complètement élucidés, des études in vitro, l'expérimentation animale et des études cliniques ont toutes eu tendance à indiquer que les LLLT délivrées à de faibles doses peuvent produire de meilleurs résultats par rapport à la même lumière délivrée à fortes doses.

Les LLLT peuvent empêcher l'apoptose des cellules, améliorer la prolifération cellulaire, la migration et l'adhésion à de faibles niveaux d'exposition à de la lumière rouge/proche infra rouge (Figure 20).

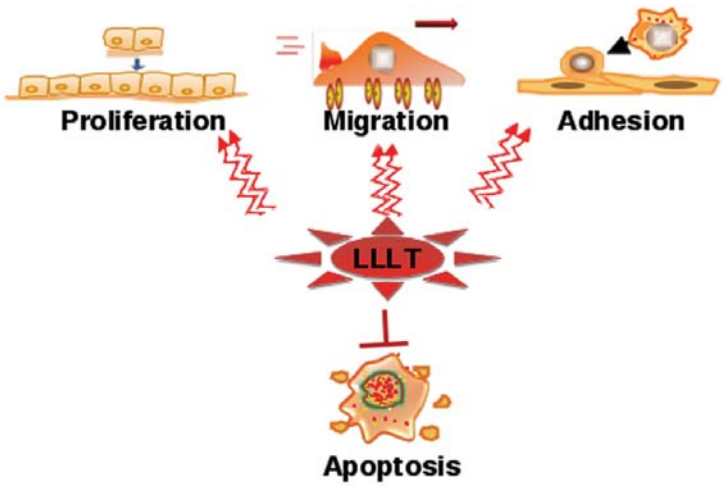


Figure 20. Les effets des LLLT sur la signalisation cellulaire comprennent l'augmentation de la prolifération, la migration et l'adhésion cellulaire. La survie des cellules est augmentée, et la mort cellulaire réduite par l'expression de protéines qui inhibent l'apoptose.

Les LLLT à de faibles doses ont montré l'amélioration de la prolifération cellulaire in vitro de plusieurs types cellulaires :

- Les fibroblastes (80, 146)
- Les kératinocytes (45)
- Les cellules endothéliales (89)
- Les lymphocytes (2, 129)

Le mécanisme provoquant cette prolifération serait lié à la photo-stimulation de la mitochondrie, améliorant la libération de facteurs de croissance, conduisant finalement à cette prolifération.

Kreisler montra que l'adhésion et la prolifération des fibroblastes parodontaux humains étaient améliorées in vitro par les LLLT, de façon dose dépendante (73).

Gavish démontra une stimulation de la prolifération des cellules musculaires lisses chez le porc, de la synthèse du collagène, une augmentation de la synthèse de la matrice extra cellulaire vasculaire, et une inhibition de l'expression de IL-1 pro-inflammatoire ; ces facteurs étant en cause dans les pathologies vasculaires (39).

Shefer montra que les LLLT pouvait activer les cellules myogéniques, permettant leur prolifération, et ainsi améliorer la régénération du muscle lésé (125).

2.2.8 Réponse tissulaire

Un grand nombre d'études animales et cliniques ont démontré les effets bénéfiques des LLLT sur une variété de maladies, de blessures, dans des conditions chroniques et aiguës (Figure 21).

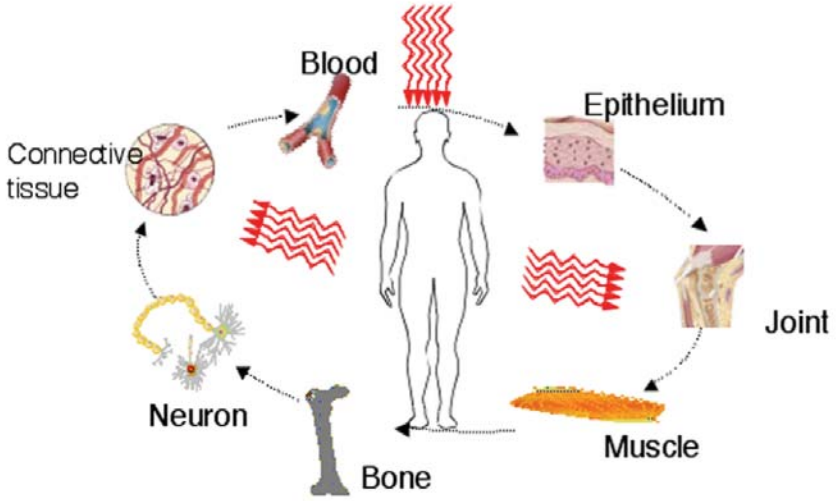


Figure 21. Les effets bénéfiques des LLLT sur les tissus peuvent inclure presque tous les tissus et organes du corps.

Les LLLT peuvent améliorer la néo vascularisation, l'angiogenèse, promouvoir et augmenter la synthèse de collagène pour favoriser la guérison de courte durée (51) et des plaies chroniques (147).

Les LLLT permettent une accélération de la cicatrisation cutanée chez le rat avec une relation diphasique dose-réponse favorisant les doses plus faibles (24).

Les LLLT peuvent aussi stimuler la guérison des structures profondes telles que les nerfs (42), les tendons (34), le cartilage (90), les os (141), et même des organes internes (124).

Les LLLT peuvent réduire la douleur (14) et l'inflammation (15) provoquée par les blessures.

Oron a rapporté un effet bénéfique des LLLT sur les processus de réparation après une blessure ou d'une ischémie dans les muscles squelettiques et cardiaques chez plusieurs modèles animaux in vivo (93, 94, 145).

2.3 Limites

2.3.1 La relation biphasique dose-réponse

Une réponse biphasique fut souvent montrée dans la recherche sur les LLLT (93) (76) et la «Loi Arndt-Schulz» est souvent citée comme un modèle approprié pour décrire les effets dose dépendants des LLLT (82) (47).

Le concept de la loi Arndt-Schulz date de la fin du XIXe siècle, lorsque **H. Schulz** publia une série de travaux traitant de l'activité de divers types de poisons (iode, brome, chlorure de mercure, acide arsénieux, etc .) sur la levure, montrant que presque tous ces agents ont un effet stimulant légèrement sur le métabolisme des levures lorsqu'il est administré à faibles doses (122). Il prit alors contact avec le psychiatre **R. Arndt** et ils développèrent ensemble un principe qui fut connu plus tard sous le terme de «loi Arndt-Schulz ». Elle dit que des stimuli faibles accélérent légèrement l'activité biologique, des stimuli plus forts l'accélèrent d'avantage, mais lorsque un pic est atteint, des stimuli plus forts suppriment cette accélération, jusqu'à ce qu'une réponse négative soit finalement atteinte.

En 1960, **Townsend et Luckey** étudièrent la pharmacologie et publièrent une liste de 100 substances connues pour être capables de provoquer une inhibition à des concentrations élevées et une stimulation à des concentrations faibles, ils appelèrent le phénomène "hormoligosis» (136). Le terme « hormèse » moderne a d'abord été utilisé par **Stebbing** en 1982 (130), puis **Calabrese** conduit de nombreux travaux à partir de 2001 (19).

Dans le contexte des LLLT, l'augmentation du stimulus peut se faire en modulant le temps d'exposition ou l'irradiance.

Cet effet non linéaire contredit la loi de **Bunsen-Roscoe** (1862) (ou loi de réciprocité). Selon cette loi, le résultat d'une réaction photochimique dépend de la quantité totale d'énergie lumineuse reçue, ou fluence (définie par le produit irradiance – temps) quelque soit la relation des cofacteurs temps ou irradiance. Or on ne l'observe que dans les cas où la réaction photochimique primaire n'est pas accompagnée de réactions secondaires, et n'est pas compliquée par l'action inhibitrice des substances accompagnant le système.

Une courbe "biphasique" peut être utilisée pour illustrer la relation dose-réponse à la lumière aux niveaux subcellulaire, cellulaire, tissulaire ou clinique (Figure 22).

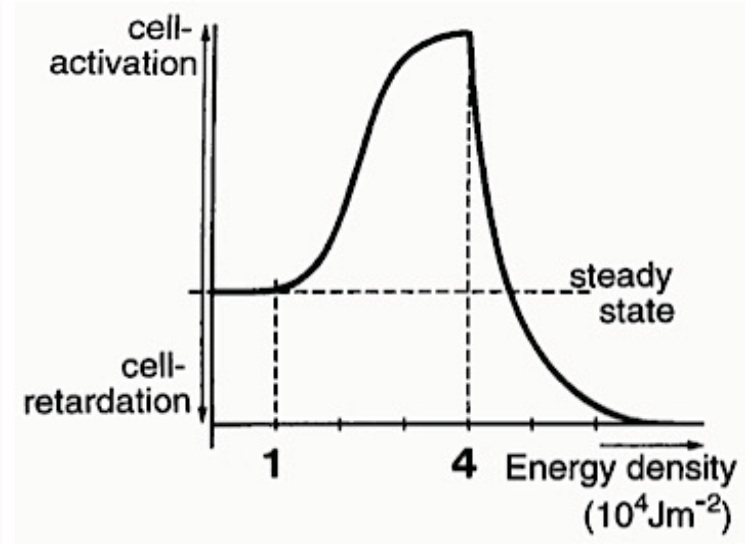


Figure 22. Courbe biphasique d'Arndt-Schulz

Autrement dit, si on n'applique pas une quantité d'énergie suffisante, il n'y aura pas de réponse (parce que le seuil minimum n'a pas été atteint), si plus d'énergie est appliqué, un seuil est franchi la biostimulation est atteinte. Mais si on applique trop d'énergie, la biostimulation disparaît et est remplacée par une inhibition.

2.3.2 Explications possibles de la relation biphasique dans les LLLT

Les observations qui ont été faites du phénomène dose-réponse biphasique dans les LLLT nécessitent quelques explications. Les explications possibles de la relation dose-réponse biphasique sont faites sur la base des mécanismes décrits plus haut.

2.3.2.1 Excès de ROS

La production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) a été observée dans plusieurs études in vitro et a été proposée pour expliquer les modifications cellulaires observées après une LLLT via l'activation des facteurs de transcription redox sensibles (22). L'activation de NF-κB par les ROS observée sur des fibroblastes embryonnaires de souris (22) semble confirmer ce lien. Il est accepté que les ROS peuvent avoir des effets à la fois bénéfiques et néfastes (52).

Le peroxyde d'hydrogène est souvent utilisé pour tuer les cellules in vitro (55).

D'autres ROS tels que l'oxygène singulet (70) et les radicaux hydroxyles (107) peuvent être nocifs même à de faibles concentrations et le concept de dose-réponse biphasique est bien établi dans le domaine du stress oxydatif (26). Si la production de ROS est montrée comme dose dépendante, cela pourrait expliquer la stimulation et l'inhibition observée avec des fluences basses et hautes.

2.3.2.2 Excès de NO

L'autre hypothèse mise en avant pour expliquer les effets cellulaires de LLLT concerne la photolyse de protéines nitrosylés qui libère du NO libre. Là encore, la littérature présente de nombreux documents qui traitent de la soi-disant « double face » de la molécule NO (8) (75). Le NO peut être soit protecteur soit néfaste selon la dose, et en particulier sur le type de cellule ou de tissu où il est généré (19).

2.3.2.3 Activation d'une voie cytotoxique

La troisième hypothèse pour expliquer la relation dose-réponse biphasique des LLLT est l'idée que si des effets protecteurs et stimulants de lumière se produisent à faibles doses, il y a une autre voie qui conduit à des effets nocifs qui se produisent uniquement à des doses élevées, et accable les effets bénéfiques des faibles doses.

Le travail de la South China Normal University soutient cette hypothèse. Des LLLT à fortes doses ont montré d'une part une induction de l'apoptose intrinsèque via la libération du cytochrome c mitochondrial dans le cytoplasme par ouverture du pore de transition membranaire de la mitochondrie causée par des niveaux élevés de ROS intracellulaires, ceci conduisant à l'activation de la caspase 3 (144). Indépendamment de cette voie d'activation de l'apoptose, une voie de signalisation secondaire par l'activation de Bax a été observée (144) (Figure 23).

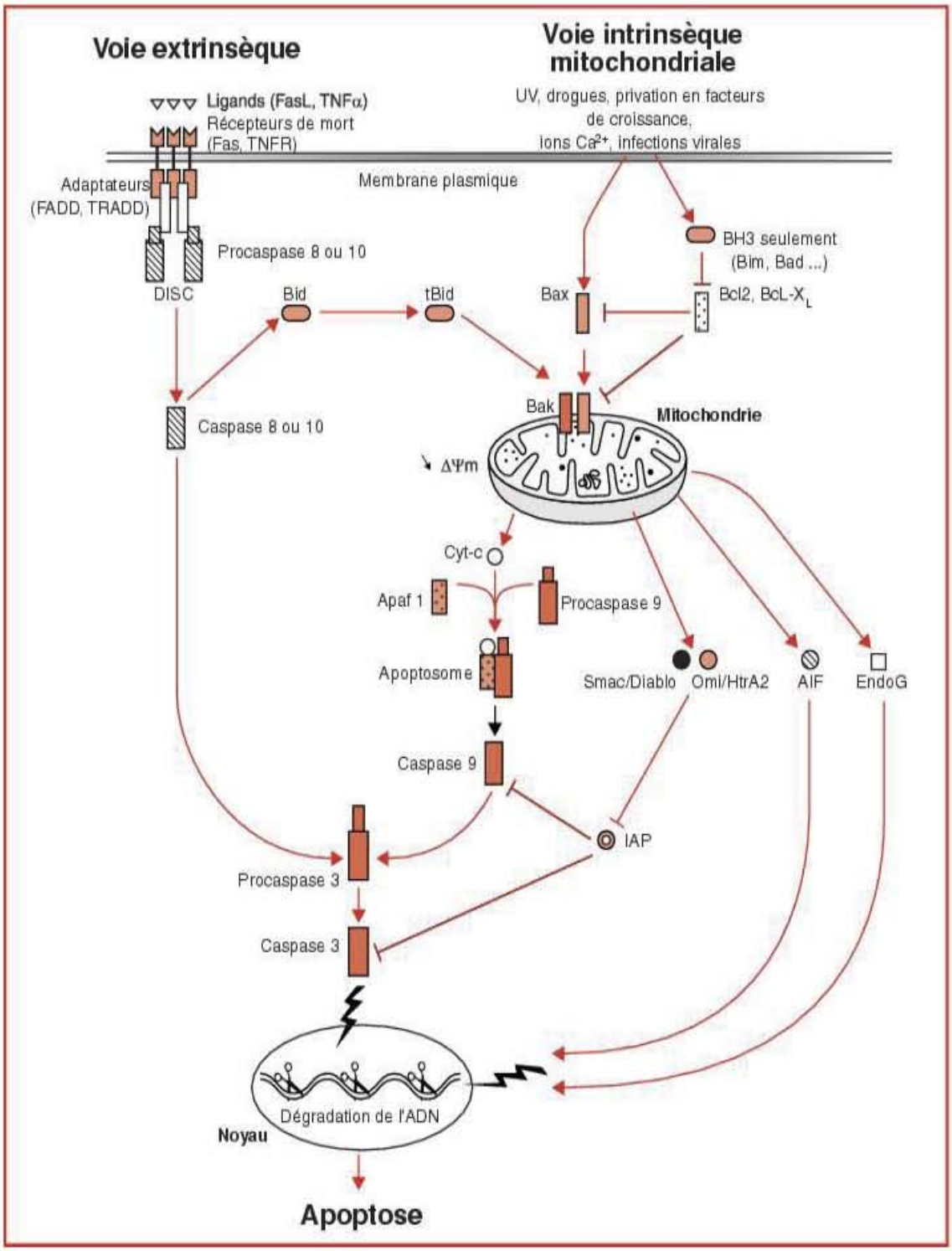


Figure 23. Les voies d'activation de l'apoptose

2.4 Conclusion

Les longueurs d'ondes délivrées à faibles doses ont tendance à donner de meilleurs résultats que la même longueur d'onde délivrée à des niveaux élevés.

En général, des fluences de rouge ou proche infra-rouge de 3 à 5 J/cm2 seront bénéfiques in vivo, mais une dose comme 50 ou 100 J/cm2 feront perdre l'effet bénéfique et peuvent même devenir nuisibles.

Les mécanismes moléculaires et cellulaires suggèrent que les photons sont absorbés par les mitochondries ; qui stimulent la production d'ATP, ce qui active alors les facteurs de transcription tels que NF-kB, induisant de nombreux produits de la transcription des gènes responsables des effets bénéfiques des LLLT.

Les ROS à de faibles niveaux sont connus pour stimuler la prolifération cellulaire, mais peuvent inhiber la prolifération et tuer les cellules à des niveaux élevés.

Le NO est également impliqué dans les LLLT, et peut être photo-libéré de ses sites de liaison dans la chaîne respiratoire et ailleurs. Il est possible que la libération de NO en faibles quantités par la lumière à faible dose puisse être bénéfique, tandis que des niveaux élevés peuvent être préjudiciables.

Les LLLT peuvent activer des facteurs de transcription, régulant à la hausse des protéines de protection anti-apoptotiques, et plus généralement promouvoir la survie cellulaire.
En revanche, il est tout à fait possible que différents facteurs de transcription et des voies de signalisation cellulaire, qui favorisent l'apoptose, puissent être activés après une exposition supérieure à la lumière.

3 Les LLLT et la cicatrisation des tissus mous

Une plaie par définition, est une perturbation de la structure anatomique normale d'un tissu et de sa fonction spécifique, associée à une perte de fluide corporel pouvant mener à une infection. La cicatrisation peut être définie comme la restauration de la continuité et de la fonction anatomique par un processus dynamique régi par certaines molécules telles que les cytokines et les facteurs de croissance (123). La succession ordonnée des quatre phases de la cicatrisation à savoir l'hémostase, l'inflammation, la prolifération et le remodelage ou maturation est donc essentielle pour le processus de guérison ; au contraire des plaies chroniques.

La réduction de l'angiogenèse, de la synthèse du collagène, de l'activation et la migration des fibroblastes et une réaction inflammatoire prolongée sont considérés comme les principales raisons de l'échec du processus de réparation des tissus dans les plaies chroniques.
Ces derniers temps, plusieurs méthodes prometteuses sont expérimentées pour moduler les événements dans les phases du processus de cicatrisation, elles comprennent l'utilisation de cellules souches, de facteurs de croissance, de médicaments, la fermeture de plaie assistée par le vide, les impulsions de champ magnétique, et les thérapies laser basse puissance.

Le principe de la biostimulation promue par lasers thérapeutiques a été introduit il y a plus de 20 ans. Il a été d'abord appliqué en dermatologie, en particulier dans le processus de réparation des plaies cutanées. Peu de temps après, il a été suggéré que la stimulation biologique pourrait également être utile pour accélérer la cicatrisation des plaies dans la bouche. Puis il est devenu largement utilisé dans les cas d'ulcération aphteuse, l'herpès labial, perlèche, trismus, paresthésies, l'hypersensibilité dentinaire et en postopératoire.

3.1 Effets

3.1.1 La phase vasculaire et inflammatoire

La première étape de la réparation tissulaire est l'inflammation, qui est essentielle pour conserver l'intégrité de l'organisme. Elle implique une interaction entre les cellules inflammatoires (neutrophiles, lymphocytes, monocytes / macrophages) et les cellules vasculaires (cellules endothéliales et musculaires lisses). Initialement, les cellules inflammatoires migrent vers le tissu cible par chimiotactisme, induite par des médiateurs chimiques (histamine, les prostaglandines - PGE2, leucotriènes - LTD4, les interleukines - IL-1 et IL-6, l'oxyde nitrique - NO) qui se lient aux récepteurs endothéliaux des cellules, stimulant la réponse inflammatoire.

Après cela, il y a activation d'autres médiateurs de nature lipidique (eicosanoïdes) et peptidiques (cytokines, facteurs de croissance et neuropeptides), l'externalisation de protéines d'adhésion destinées aux leucocytes à la surface de la membrane des cellules endothéliales faisant face à la lumière des vaisseaux.

En raison du traumatisme lui-même ou de l'activation cellulaire, ce micro environnement voit sa composition physicochimique changée (baisse de la pression d'oxygène, pH réduit, présence de dérivés réactifs de l'oxygène et de l'azote), qui est une autre forme de signalisation qui active les cellules impliquées dans le processus.

Il a été démontré que les LLLT peuvent être une alternative aux anti-inflammatoires, avec des effets similaires à ceux observés dans les traitements par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en inhibant et/ou en diminuant la concentration de prostaglandine (PGE2), la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et l'histamine (3, 119).

Mizutani et al. suggèrent (88) que les LLLT inhibent la cascade de l'acide arachidonique dans les tissus endommagés, entraînant une diminution de la production de PGE2. Ce phénomène interfère avec la production de bradykinine et de nombreux types de cytokines inflammatoires. En outre, l'augmentation du débit sanguin local améliore l'acidose et, en même temps, favorise à la fois la libération et l'élimination des substances liées à la douleur.

Viegas et al. suggèrent (139) que les LLLT favorisent l'activation précoce de la phase inflammatoire dans le processus de réparation des tissus, provoquant ainsi l'exacerbation de ses signes. Cette activation était due à d'importantes activations vasculaires dans les 36 premières heures du processus de réparation.

Gavish et al. (40) ont démontré l'action des LLLT dans la réduction de l'inflammation dans une variété de situations cliniques ; en augmentant progressivement les protéines matricielles et la prolifération des cellules musculaires lisses, ainsi que la sécrétion et l'expression de la métalloprotéinase matricielle. L'inhibition de l'expression des gènes pro-inflammatoires de la cytokine interleukine-1β de ces cellules a également été observée.

Piva et al. (105) ont analysé 22 articles traitant des effets des LLLT sur les phases initiales du processus de réparation tissulaire. Ils ont observé que les zones étudiées variaient beaucoup, qu'elles soient in vitro ou in vivo (animal ou humain). Ils ont observé des différences importantes dans les paramètres d'irradiation (longueur d'onde et dose utilisée). Les objets d'étude variaient de cellules telles que les monocytes, macrophages et les fibroblastes aux muqueuses, diabétiques, plaies de la peau, cartilages, tendons, muscles, fluides tels que le sang humain, les organes et les artères.

Les études in vivo correspondent à environ 74% du total. De ce pourcentage, 76,5% ont été menées chez les animaux (5,9% des lapins, rats 70,6%) et seulement 23,5% ont été menées chez l'homme. En ce qui concerne les études in vitro, ils correspondent à 26% des études examinées.

Parmi les études analysées, ils ont constaté 12 longueurs d'onde différentes allant de 632,8 à 904 nm. Les plus largement utilisés étant 830nm, 632,8nm et 685 nm.

Les effets trouvés étaient légèrement différents, variant en fonction de la zone étudiée, du modèle et de la longueur d'onde. Les effets ont été classés comme positifs, négatifs ou nuls. Un effet positif correspondant à une action anti-inflammatoire, un effet négatif correspondant à une action pro-inflammatoire et un effet nul ne correspondant à aucune modification ou effet significatif. Parmi les principaux positifs, ont trouve la réduction des

cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, IL-2) et des médiateurs chimiques tels que PGE2 et l'augmentation des facteurs de croissance (bFGF, l'IGF- 1).

Des doses de 2,2 ; 5,0 ; 6,32 et 16 J/cm2 ont été utilisés dans les études in vitro, et la dose de 5 J/cm2 n'a pas causé de changements significatifs. Toutefois, lorsque les plaies diabétiques et les cellules de la plaie ont été irradiées avec 16 J/cm2, elles ont subi un effet inhibiteur, présentant une diminution significative de la prolifération cellulaire.

Les études portant sur des rats ont présenté une plus grande variété de doses (de 0,04 à 21 J/cm2), la dose de 7,5 J/cm2 étant la plus utilisée.

Pour les études chez l'homme, des doses de 1,8 ; 5,0 ; 8,7 et 16 J/cm2 ont été utilisées. Pour des doses de 8,7 et 16 J/cm2, les résultats étaient nuls. Il a été observé que des doses différentes ont produit des résultats physiologiques similaires. L'effet positif était évident, c'est à dire, l'effet anti-inflammatoire de LLLT dans les premières étapes de la réparation tissulaire.

Cette étude de la littérature de **Piva et al.** apporte la conclusion que les LLLT exercent des effets anti-inflammatoires importants au début du processus de cicatrisation. Ils réduisent les médiateurs chimiques (PGE2, histamine), les cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, IL -10, TNFa), la migration des cellules inflammatoires (leucocytes, neutrophiles), l'œdème et augmentent la quantité de facteurs de croissance (FCF, bFGF, l'IGF-1, IGFBP3), contribuant ainsi directement au processus de réparation tissulaire.

A retenir :

Les LLLT semblent être capables de moduler l'inflammation dans les différents tissus.

Ils semblent à la fois provoquer une activation précoce de la phase inflammatoire, et une diminution de ses effets indésirables. En outre, ils disposent d'avantages, car il s'agit d'une méthode non pharmacologique non invasive avec un faible taux d'effets secondaires. Cependant, la grande variété des doses utilisées démontre le manque de standardisation des études et, par conséquent, la difficulté de comparer les résultats obtenus, ce qui complique le choix des paramètres à utiliser dans son application.

3.1.2 La réparation tissulaire

Le processus de réparation qui constitue une réaction tissulaire dynamique, qui comprend différents phénomènes tels que l'inflammation, la prolifération cellulaire et la synthèse des éléments de la matrice extracellulaire (collagène, fibres élastiques et réticulées).

Selon les auteurs, le processus de réparation est une réaction biologique qui restaure la destruction du tissu ou de la perte. Il peut être accompli par le remplacement du tissu d'origine à l'identique (régénération), ou par néoformation du tissu conjonctif, qui remplace les tissus perdus ou détruits avec une altération de l'architecture tissulaire (cicatrisation).

Les granulocytes neutrophiles sont les premières cellules à apparaître dans les tissus lésés et ils peuvent être vus sur les bords des plaies au moyen de la microscopie électronique trois heures après une blessure. Dans le processus de guérison, leur fonction principale n'est pas la phagocytose, mais la destruction enzymatique de la fibrine.

Peu de temps après, les monocytes apparaissent, ils vont se transformer en macrophages aux environ du cinquième jour. Ces cellules de défense, qui sont les principales productrices d'enzymes protéolytiques, sont phagocytaires par excellence. Elles ont aussi des fonctions liées à la formation et la migration des fibroblastes en plus de stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Les fibroblastes, à leur tour, sont stimulés par des macrophages, pour la formation et la maturation du collagène.

La synthèse des fibres de collagène est un événement continu qui dure jusqu'à la fin du processus de réparation, tant que le remodelage des tissus se poursuit. Comme pour les fibres élastiques, elles permettent l'étirement du tissu pendant le processus de cicatrisation sans qu'il soit détruit. Des fibrilles de collagène longues alternent avec des fibres élastiques dans le but de limiter l'expansion des tissus, ce qui empêche la déchirure du tissu au cours de la réparation processus (108).
Les études des effets des LLLT sur les cellules impliquées dans ce processus vont nous permettent d'appréhender les effets cliniques escomptés.

3.1.2.1 Les fibroblastes

La cicatrisation des tissus implique une intense activité de divers types de cellules, les fibroblastes jouent un rôle clé dans ce processus (46). Les fibroblastes sécrètent plusieurs facteurs de croissance au cours de la ré-épithélialisation de la plaie et participent activement à la formation du tissu de granulation et à la synthèse de la matrice extracellulaire. Tous ces processus impliquent directement la prolifération et la capacité de migration de ces cellules.

Dans les années 90, des études montraient que les LLLT augmentaient la prolifération des fibroblastes en culture cellulaire, le mécanisme d'action était alors inconnu. Le facteur de croissance des fibroblastes basique (bFGF) est un polypeptide multifonctionnel qui a été détecté dans la plupart des tissus et promeut la prolifération et la différenciation cellulaire.

Yu et al. en 1994 (146) établirent un protocole expérimental dont le rôle était de déterminer si l'irradiation laser (660 nm) pouvait stimuler la production de bFGF à partir de cellules de fibroblastes en culture. Leur étude a montré que l'irradiation de fibroblastes à 2,16 J/cm2 augmentait la prolifération cellulaire et la production de bFGF, alors que les fibroblastes irradiés à 3,24 J/cm2 ne montraient ni augmentation de la prolifération cellulaire ni augmentation de production de bFGF par rapport au groupe témoin. Ces résultats montrent que la prolifération des fibroblastes à la suite d'une LLLT de 660 nm peut être associée à la production autocrine de bFGF par les fibroblastes.

En 2007, **Damante et al.** (25) étudièrent in vitro la libération de facteurs de croissance par des fibroblastes gingivaux humains irradiés deux fois (6 h d'intervalle), avec un laser diode en mode continu de 780 nm à 40 mW, avec des doses de 3 et 5 J/cm2. La production du facteur de croissance des kératinocytes (KGF) et le facteur de croissance des fibroblastes basique (bFGF) a été quantifiée par dosage immuno-enzymatique (ELISA). La production de KGF était similaire dans tous les groupes, tandis que celle de bFGF était significativement plus élevée (1,49 fois) dans les groupes traités avec le laser. Ils conclurent que la production accrue de bFGF pourrait être un des mécanismes par lesquels les LLLT stimulent la cicatrisation des plaies.

En 2002, **Kreisler et al.** (72) conduisent des études avec un laser diode sur des fibroblastes gingivaux humains (HGF). 110 cultures de cellules en phase de croissance ont été irradiés à des fluences de 1,96 à 7,84 J/cm2. 110 autres cultures ont servi de témoin. Un laser à semi-conducteur 809 nm fonctionnant à une puissance de sortie de 10 mW en mode continu (CW) à l'aide d'une fibre de 600 microns à une distance de 9 mm a été utilisé, le temps d'exposition variant entre 75 et 300 secondes. (Figure 24) L'irradiation laser a été effectuée alternativement une fois, deux fois, et trois fois avec un intervalle de 24 heures, puis l'incubation a été poursuivie pendant 24 heures. Le taux de la prolifération a été déterminé au moyen d'un indicateur redox fluorescent ajouté à la culture cellulaire. La prolifération a été mesurée 24, 48, et 72 heures après l'irradiation.

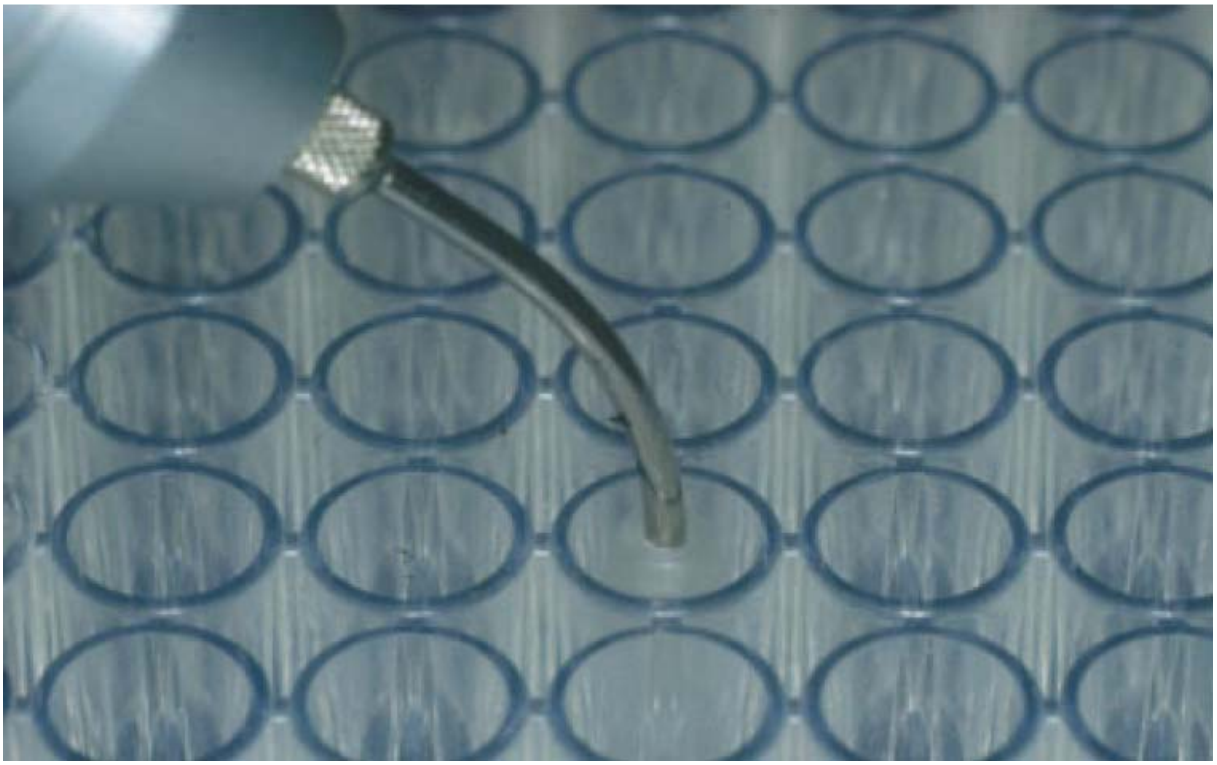


Figure 24. Un laser diode GaAlAs 809 nm oralaser voxx (Oralia GmbH, 78467 Konstanz, Allemagne) a été utilisé. La lumière est propagée par une fibre optique de 600 microns. La fibre est positionnée à une distance de 9 mm de la monocouche. Un embout d'application conique permet d'isoler les puits adjacents de la lumière laser diffusée.

Les cellules irradiées révélèrent une prolifération nettement plus élevée.

Les résultats obtenus dans cette étude révèlent que des LLLT de 809nm ont un effet considérable sur la prolifération des HGF. Cependant, elle n'explique pas les mécanismes à l'origine des cette prolifération, et la longueur d'onde utilisée diffère de l'étude de **Yu et al.** (146) sur la sécrétion autocrine de bFGF.

La différence avec le groupe témoin était significative 24 heures après irradiation, mais diminuait en fonction de la dose, 48 et 72 heures après l'irradiation, même si elle restait significative. Cependant, selon les auteurs, il n'est pas clair que cela soit dû à un effet laser décroissant progressivement ou à un point de saturation après une période d'incubation de 3 jours. Un effet similaire a été observé dans une étude in vitro de **Kreisler et al.** sur l'attachement des fibroblastes du ligament parodontal aux surfaces radiculaires (73).
Des études antérieures ont indiqué que l'irradiation laser à des fluences allant jusqu'à 4 J/cm2 a des effets stimulants tandis que des fluences supérieures avaient des effets plutôt inhibiteurs (53). Ce phénomène n'a pas été observé dans cette étude, et les effets cellulaires induits sont comparables dans l'intervalle de 2 à 8 J/cm2.
Cette étude confirme l'effet stimulant du laser diode sur les fibroblastes gingivaux, néanmoins il semble que l'effet de stimulation puisse être limitée dans le temps, nécessitant des séances de traitement répétées pour obtenir un effet de stimulation plus durable in vitro et probablement in vivo.

En 2003**, Kreisler et al.** (73) mènent des études sur des fibroblastes humains du ligament parodontal (PDLF). Les PDLF étant responsables de la synthèse de collagène, ils ont une fonction clé dans la régénération parodontale, et une stimulation de leur prolifération pourrait être bénéfique dans le rétablissement de l'attache du tissu conjonctif. Ces PDLF, furent laissés en culture sur la surface radiculaire de troisièmes molaires avulsées, et soumis aux mêmes conditions d'irradiation (809nm, dose de 1,96 à 7,84 J/cm2, 75 à 300 secondes d'exposition) et de mesures. Les résultats furent les mêmes que leur expérience précédente, à savoir une augmentation de la prolifération cellulaire notamment. En outre, malgré des résultats démontrés in vitro, les auteurs insistent sur la nécessité d'études cliniques pour évaluer si les LLLT pourraient être bénéfiques dans le traitement parodontal régénératif.

En 2012, **Basso et al.** (11) soulignent un manque d'études sur les paramètres d'irradiation capables de promouvoir des effets biostimulants sur les fibroblastes, et décident de mener des études afin d'établir un protocole d'irradiation idéal pour ces cellules. Le but de leur étude était de déterminer les doses d'énergie les plus adéquates en utilisant les paramètres

spécifiques des LLLT pour produire des effets biostimulants sur des cultures de fibroblastes gingivaux humains dans un modèle de cicatrisation in vitro.

Les cellules furent ensemencées en utilisant un milieu DMEM supplémenté avec 10% de sérum de veau fœtal. Après une incubation de 48 heures avec 5% de CO_2 à 37 °C, les cellules furent irradiées avec un prototype InGaAsP de diode laser (780 ± 3 nm; 40 mW) avec des fluences de 0,5 ; 1,5 ; 3 ; 5 et 7 J/cm2. Les cellules furent irradiées toutes les 24 heures pour un total de 3 applications.

Vingt-quatre heures après la dernière irradiation, le métabolisme cellulaire fut évalué par le test MTT (methyltetrazolium : test déterminant l'activité de la succinate déshydrogénase, qui est une mesure de la respiration cellulaire mitochondriale, et peut être considéré comme étant le taux métabolique des cellules).

Les deux doses les plus efficaces (0,5 et 3 J/cm2) furent retenues pour évaluer le nombre de cellules viables par le test bleu trypan (qui colore uniquement les cellules mortes) et la capacité de migration cellulaire avec le test de cicatrisation des plaies (Figure 25) (il consiste à rayer la surface de la culture en couche monocellulaire et à mesurer la repopulation de la blessure) et le test de migration (qui mesure la capacité des cellules à migrer à travers une membrane cellulaire perméable, évaluée à l'aide de membranes de polycarbonate percée de pores d'un diamètre de 8 microns).

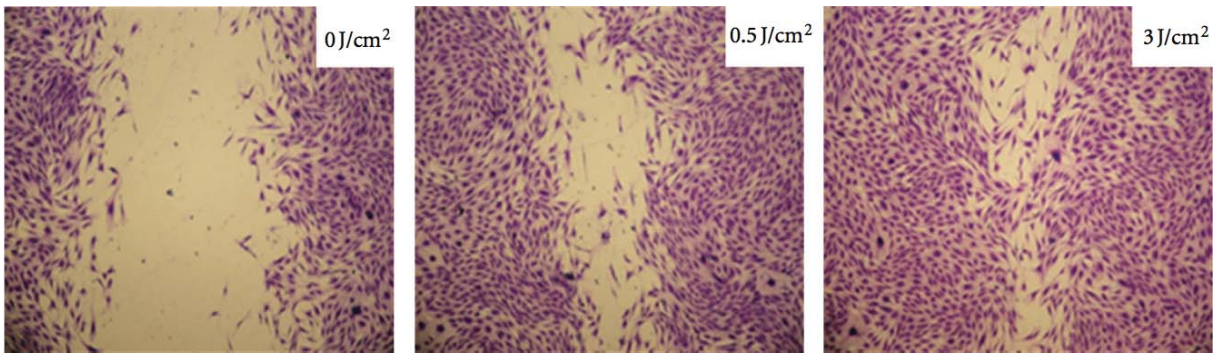


Figure 25. Microphotographies montrant des cultures de fibroblastes gingivaux humains ensemencées dans des plaque après LLLT. Le groupe témoin présente une grande surface sans cellules sur la surface acrylique. Le groupe irradié avec 0.5J/cm2 montre la prolifération et la migration cellulaire, avec une réduction conséquente de la taille de la «blessure in vitro". Le groupe irradié avec 3,0 J/cm2 montre une prolifération et une migration cellulaire plus intense, ce qui entraîne la fermeture presque totale de la "blessure in vitro."

Résultats :

- Métabolisme cellulaire : En ce qui concerne la fluence de 5 J/cm2 aucune différence statistiquement significative entre le groupe irradié et le groupe témoin non irradié n'a été observée. Inversement, l'irradiation des cultures de fibroblastes avec des doses de

0,5 et 3 J/cm2 a abouti à respectivement 11% et 17% d'augmentation dans le métabolisme cellulaire, différant sensiblement du groupe contrôle. Les cellules irradiées avec 1,5 et 7 J/cm2 présentaient un taux métabolique plus bas par rapport au groupe témoin non irradié (6% et 8% de baisse).

- Cellules viables : L'irradiation des cultures de HGF avec 0,5 et 3 J/cm2 a augmenté le nombre de cellules viables de 31% et 66%, respectivement, différant sensiblement du contrôle, mais sans différence statistiquement significative entre les 2 cultures irradiées.
- Test de cicatrisation : L'analyse de la monocouche de HGF après irradiation de la «blessure in vitro" a montré une migration des cellules plus importante, avec pour conséquence une meilleure couverture du substrat (repeuplement de la plaie).
- Test de migration : L'irradiation des cultures de HGF avec 0,5 et 3 J/cm2 a augmenté la migration des cellules de 16% et 18%, respectivement, différant sensiblement du contrôle, mais sans différence statistiquement significative entre l'une et l'autre.
- Analyse des cellules ayant migré : L'analyse MEB des membranes polycarbonates a révélé que les fibroblastes sont capables de migrer à travers la membrane, et que leur morphologie n'a pas été modifiée après l'irradiation au laser.

Les résultats de cette étude démontrent que des réglages précis du laser en combinaison avec une technique d'irradiation séquentielle entrainent une biostimulation, une production d'hormones de croissance, une prolifération et une migration des cultures de fibroblastes gingivaux humains.

A retenir :

Les fibroblastes ont un rôle majeur dans le processus de cicatrisation, et les LLLT semblent être en mesure de stimuler leur prolifération, principalement par le biais de l'augmentation de la sécrétion paracrine de bFGF, leur capacité de migration, ainsi que leur métabolisme.

Les LLLT pourraient avoir un effet bénéfique dans le traitement parodontal régénératif.

Néanmoins, l'effet des LLLT semble être limité dans le temps, et des applications répétées semblent plus efficace qu'une application unique.

Ces résultats encourageants in vitro devraient guider des études cliniques à venir.

3.1.2.2 Kératinocytes

La réparation du tissu gingival vise à rétablir sa fonction barrière. Pour y parvenir, les défauts doivent être remplacées par du tissu de granulation pour former un nouveau tissu conjonctif, et la fermeture des plaies épithéliales est nécessaire pour restaurer la barrière physique. Dans le tissu de granulation, les cellules mésenchymateuses sont activées, les cellules prolifèrent et synthétisent des quantités énormes de matrice extracellulaire. Les cellules épithéliales se multiplient également et migrent sur la matrice provisoire du tissu de granulation sous-jacent, pour entrainer la fermeture de la lésion.

Il est démontré (142) que les kératinocytes stimulent les fibroblastes à synthétiser des facteurs de croissance, qui à leur tour stimulent la prolifération des kératinocytes, d'une façon double paracrine. De plus, les fibroblastes peuvent acquérir un phénotype de myofibroblastes sous le contrôle des kératinocytes.

En 1998, **Grossmann et al.** (45) étudient la prolifération de kératinocytes humains soumis à un rayonnement laser diode (780 nm, 6,5 mW) avec une dose variant de 0 à 3,6 J/cm2 ainsi que le rôle des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS).

Les auteurs notent une prolifération des kératinocytes améliorée de 30 à 90 % par rapport au groupe témoins, la dose la plus efficace étant de 0,45 à 0,95 J/cm2, les autres doses étant moins efficaces.

L'étude du rôle des ROS dans cette prolifération fut étudié par l'adjonction d'enzymes antioxydants (superoxyde discutasse et catalase, piégeant les anions superoxyde et H_2O_2 respectivement), qui suppriment l'augmentation de la prolifération des kératinocytes irradiés.

Cette étude fournit une preuve concluante de la prolifération stimulée des kératinocytes suite à leur exposition à des doses faibles d'une longueur d'onde de 780 nm et l'implication des ROS dans cette réponse proliférative.

En 2013, **Basso et al.** (12) étudient eux aussi l'exposition de kératinocytes humains aux LLLT. Les cellules furent exposées 3 fois, avec un intervalle de 24h. Ils utilisèrent un laser diode de 780nm et 40mW, et exposèrent les cellules à des doses de 0,5 ; 1,5 ; 3 ; 5 ou 7 J/cm2.

La mesure du métabolisme des cellules (test MTT) montre une augmentation du métabolisme pour tous les groupes, les doses les plus efficaces étant 0,5 ; 1,5 et 3 J/cm2.

La multiplication cellulaire (test bleu Trypan) est la plus élevée pour les doses 0,5 ; 3 et 5 J/cm2. La morphologie cellulaire (MEB) n'est pas altérée par le laser. (Figure 26)

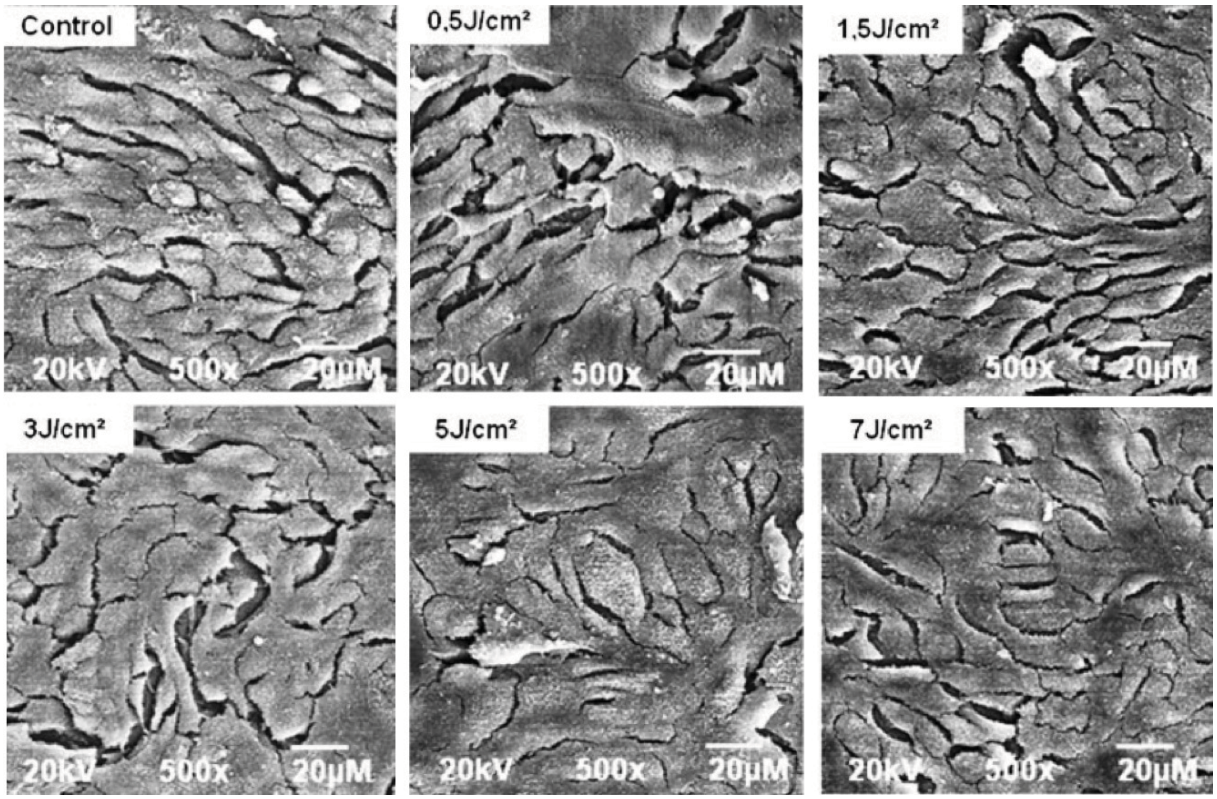


Figure 26. Micrographies MEB montrant la morphologie des cellules épithéliales en culture soumis ou non aux LLLT à différentes doses d'énergie et traitée avec du peroxyde d'hydrogène. Dans aucun des groupes irradiés il n'y a de variations dans la morphologie ou le nombre de kératinocytes adhérant au substrat de verre. On voit un certain nombre de cellules à cytoplasme large qui sont proches de la confluence. MEB, grossissement original × 500

L'étude par PCR en temps réel révèle une augmentation de la production de collagène I et du facteur de croissance endothélial (VEGF), surtout pour la dose de 1,5 J/cm2., mais ne note pas d'augmentation du facteur de croissance des fibroblastes (FGF-2).

A retenir :

Les kératinocytes ont le rôle de barrière physique au niveau de l'épithélium, et leur action double paracrine avec les fibroblastes est essentielle dans la fermeture de la plaie.

Les LLLT sont capables de stimuler le métabolisme des kératinocytes ainsi que l'expression de gènes et de protéines impliqués dans les processus de cicatrisation des tissus come le collagène I et VEGF.

L'implication des ROS est mise en évidence dans l'action des LLLT.

En tenant compte des protocoles d'irradiation utilisés dans ces études in vitro, des fluences comprises entre 0,5 et 3 J/cm2 semblent les plus efficaces pour favoriser la stimulation biologique.

3.1.2.3 Angiogenèse

L'angiogenèse est une composante essentielle du développement normal, de la réparation tissulaire, et de la croissance tumorale. Elle est nécessaire pour la guérison des plaies, conduisant à la formation du tissu de granulation et le rétablissement de l'intégrité vasculaire.

La néo-vascularisation rétablit l'apport d'oxygène et de nutriments pour le nouveau tissu et permet de combler les exigences métaboliques locales élevées pour la croissance continue des cellules réparatrices, leur permettant de migrer, se diviser, et synthétiser.
Elle contribue également à l'élimination des déchets.

Le type cellulaire principal de l'angiogenèse est la cellule endothéliale (CE) (ou angioblastes) (46). En réponse à des stimuli appropriés, ces cellules subissent une migration et une prolifération, pour aboutir à la formation de capillaires en continuité avec les autres capillaires néoformés. Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est l'un des activateurs angiogéniques moléculaires les plus importants, et exerce une action sur les cellules endothéliales, notamment sur leur migration, leur prolifération et leur différenciation (78). Bien que le mécanisme d'induction de l'angiogenèse ne soit pas entièrement compris, la prolifération des cellules endothéliales est considéré comme une condition essentielle du processus de l'angiogenèse (20).

En 2006, **Gasparyan et al.** (38) se demandent si l'irradiation laser pouvait améliorer l'action du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ou du facteur fondamental de croissance des fibroblastes (FGF) sur l'angiogenèse induite in vitro. Ils mènent une étude sur des anneaux aortiques thoraciques de rat. Les échantillons du groupe 1 ont servi de contrôle, les échantillons des groupes 2 et 3 ont été incubées avec VEGF ou FGF, les échantillons du groupe 4 ont été irradiés par laser (660 nm, 20 mW) pendant 10 min, les échantillons des groupes 5 et 6 ont été incubées avec VEGF ou FGF et on reçu en 10 min d'irradiation laser.
Ils ont mesuré la surface des nouveaux vaisseaux et leur longueur maximale :

Groupe 1 (témoin) :	aucune angiogenèse notable ne s'est produite.	
Groupe 2 (VEGF seul) :	1,3 ± 0,24 mm^2	0,93 ± 0,11 mm
Groupe 3 (FGF seul) :	2,76 ± 0,22 mm^2	1,19 ± 0,12 mm
Groupe 4 (laser seul) :	1,9 ± 0,29 mm^2	0,75 ± 0,10 mm
Groupe 5 (laser + VEGF) :	6,98 ± 0,88 mm^2	1,7 ± 0,23 mm (différence significative)
Groupe 6 (laser + FGF) :	5,43 ± 0,28 mm^2	1,99 ± 0,10 mm (différence significative)

Cette étude montre que l'irradiation laser augmente l'effet des facteurs de croissance in vitro sur l'angiogenèse.

En 2000, **Agaiby et al.** (2) étudient l'effet des LLLT sur la production de facteurs angiogéniques par des lymphocytes T in vitro. Ils irradièrent une suspension de lymphocytes T prélevés dans le sang, avec ou non une adjonction de mitogène, avec un laser (820nm, 50 mW, 5000 Hz) aux doses suivantes: 1,2 ; 3,6 ; 6 et 8,4 J/cm2. Après 3 ou 5 jours d'incubation, les lymphocytes surnageants ont été collectés et ajoutés à des cellules endothéliales en culture. L'effet sur la prolifération des cellules endothéliales a été évalué sur une période de 72 heures en utilisant un test au bleu de méthylène.

La prolifération des cellules endothéliales a augmenté de façon significative lorsqu'elles avaient incubé avec des lymphocytes T exposés à 1,2 et 3,6 J/cm2.

Les cellules endothéliales ayant incubé avec des lymphocytes T ayant incubé pendant 5 jours montrèrent des modèles similaires de prolifération à celles ayant incubé avec des lymphocytes n'ayant incubé que 3 jours, mais avec une magnitude plus faible.

Les lymphocytes T ayant incubé avec du mitogène en plus de l'irradiation laser ont vu leur capacité angiogénique diminuer significativement.

Les lymphocytes T irradiés avec 3,6 J/cm2 ont induit la prolifération maximale des cellules endothéliales dans tous les groupes étudiés.

Il semblerait que la thérapie au laser stimule les lymphocytes T à produire un facteur qui peut moduler la prolifération des cellules endothéliales in vitro ; cet effet sur les lymphocytes est influencé par l'amplitude de la dose utilisée pour l'irradiation des cellules T, l'exposition des lymphocytes T à la fois au mitogène et au laser, et à la durée d'incubation des lymphocytes T en culture, ce qui met en évidence une action limitée dans le temps de l'irradiation laser.

En 2012, **Feng et al.** (32) étudient la production de VEGF par des cellules endothéliales vasculaires du cordon ombilical soumis à une irradiation laser (632,8 nm, 10 mW, 0,3 à 2,1 J/cm2). Leur étude montre une augmentation significative de la production de VEGF par ces cellules (maximale avec la dose de 1,8 J/cm2) et met en évidence pour la première fois les mécanismes intracellulaires impliqués : les LLLT permettent l'activation et la translocation de ERK (extracellular signal-regulated kinase) du cytoplasme au noyau, qui va phosphoryler Sp1 (protéine spécifique 1, qui a un rôle démontré dans la prolifération des cellules épithéliales (44)), qui va phosphoryler Thr453 et Thr739, résultant une régulation positive sur la production de VEGF. (Figure 27)

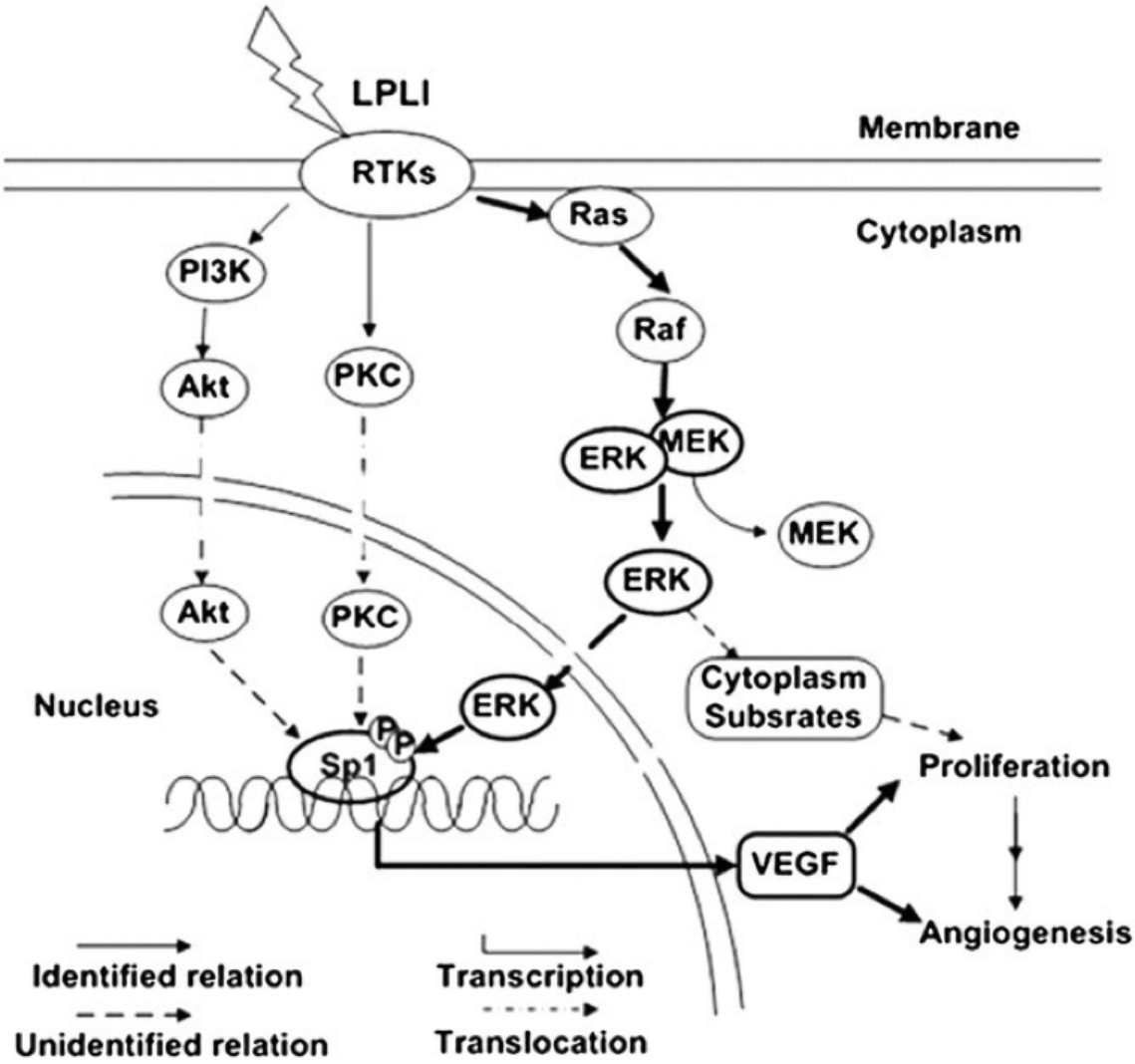


Figure 27. Mécanisme d'action des LLLT sur la synthèse de VEGF

A retenir :

L'angiogenèse est indispensable pour la réparation tissulaire, les angioblastes et leur facteur de croissance VEGF sont les clés de ce processus.

Les LLLT semblent être en mesure de promouvoir l'angiogenèse par l'accroissement de la synthèse de VEGF chez les lymphocytes T, les kératinocytes et les angioblastes, ainsi que d'avoir une action synergique avec VEGF.

3.1.3 Effets attendus sur l'expérimentation in vivo

Ces études in vitro nous permettent de dresser une liste des effets cliniques escomptés :

- Réduction dans le temps et dans l'amplitude de la phase inflammatoire.
- Une fermeture et une ré-épithélialisation de la plaie plus rapide.
- Une réparation tissulaire et une néo-vascularisation plus précoce.

3.2 Bénéfices

3.2.1 Expérimentation animale

Dès 1971, **Mester et al.** (86) observent chez la souris une amélioration de la cicatrisation des blessures et des brûlures.

En 1997, **Yu et al.** (147) expérimentent les LLLT sur des souris diabètiques. A l'aide d'un instrument à biopsie, ils ouvrent des plaies dans le dos de ces souris de 6 mm de diamètre et les irradient (630nm, 20mW, 5 J/cm2). Les souris sont divisées en 4 groupes :

- Négatif (traitées avec du polyéthylène glycol)
- Positif (traitées avec du bFGF)
- Laser seul
- Laser + bFGF

Les effets sont évalués à 10 et 20 jours, ils mesurent la vitesse de fermeture de la plaie et attribuent un score histologique (degré de ré-épithélialisation, prolifération cellulaire, formation du tissu de granulation, collagène, vascularisation).

L'étude histologique montre que la plupart des plaies traitées par irradiation laser semble avoir une prolifération cellulaire modérée, avec une prédominance de cellules inflammatoires, et quelques fibroblastes au jour 10. Une fine couche de tissu de granulation existait au centre de la plaie, qui est en général devenue plus épaisse sur les bords au jour 10. A 20 jours on observe une couche épithéliale d'épaisseur uniforme avec de nombreux fibroblastes, une importante néo vascularisation, et des dépôts de collagène modérés à larges.

En revanche, la blessure du groupe négatif semble avoir des infiltrats cellulaires minimes et moins de tissu de granulation au jour 10, et une mince couche d'épithélium et un tissu de granulation avec quelques fibres de collagène au jour 20.

Les résultats histologiques pour le groupe positif et le groupe laser + bFGF semblent similaires au groupe laser seul.

Le pourcentage de fermeture de la plaie après l'irradiation laser a été significativement amélioré par rapport au groupe négatif à la fois au jour 10 et au jour 20.

L'évaluation histologique des groupes Laser seul, Laser + bFGF et Positif, ont tous montré une amélioration significative dans la cicatrisation par rapport au groupe négatif aux jours 10 et 20.

Il n'y avait aucune différence dans le degré de fermeture de la plaie entre le groupe Laser seul et le groupe Positif. Le groupe Laser + bFGF montre aussi une cicatrisation améliorée par rapport au groupe négatif, mais ne montre pas d'amélioration significative par rapport aux groupes Positif et Laser seul.

En 2007, **Demidova-Rice et al.** (28) étudient les effets de différentes longueurs d'ondes, avec différentes fluences, avec une exposition unique 30 min après la blessure, sur des souris donc le dos avait subi une excision dorsale de pleine épaisseur. Ils étudièrent les blessures jusqu'à leur guérison complète, et procédèrent à des études par immunofluorescence des échantillons de tissu.

Ils utilisèrent trois sources de lumière différentes :

- Une source de lumière cohérente (laser Helium-Neon) de 632 nm, 1 mW, avec des doses de 1 et 2 J/cm2
- Une lampe à arc xénon par le biais d'un guide optique, permettant d'obtenir une lumière non cohérente polychromatique (± 15 nm), à différentes longueurs d'ondes : 670, 720 et 820 nm, avec une dose de 1 J/cm2
- Une source de lumière non cohérente de 635 nm, 80 à 100 mW, avec des doses de 1 ; 2 ; 10 et 50 J/cm2

Ils procèdent aux mesures suivantes :

- Taille des plaies, une fois par jour, jusqu'à guérison complète
- Mesure des myofibroblastes, des cellules endothéliales par immunofluorescence tous les jours, sur certaines souris sacrifiées et analyse des coupes histologiques au microscope.

Résultats :

- Dans le groupe de contrôle, on observe une augmentation de la taille de la plaie durant les jours suivant la blessure, puis la taille de la plaie revient à sa taille initiale au jour 5, et la guérison totale prend 17 jours. Dans le groupe irradié avec la lumière non cohérente (635 nm, 2 J/cm2), la plaie commence à se contracter dès le jour suivant la blessure, et ce de manière très significative ; mais la différence de taille de la plaie entre les deux groupes s'estompe vers le jour 9 et la durée avent guérison complète est similaire.

- On observe une courbe de réponse biphasique dans l'application de différentes doses : les plaies irradiées avec une fluence de 50 J/cm2 montrent une augmentation de leur taille supérieure au groupe témoin durant les 5 jours qui suivent la blessure, et ne retrouvent leur taille initiale qu'au jour 8, cette dose à une action négative. Les plaies irradiées avec une fluence de 1 J/cm2 ne montrent pas d'amélioration significative par rapport au groupe témoin. Les plaies irradiées avec une dose de 10 J/cm2 montrent une amélioration de la guérison, mais c'est la dose de 2J/cm2 qui a le plus d'effets bénéfiques sur la guérison.
- En utilisant les sources de lumière non cohérentes produisant les longueurs d'ondes de 635, 670, 720 et 820 nm, avec une dose de 1 J/cm2, l'étude révèle que la longueur d'onde la plus efficace est, de loin, 820 nm, avec une avance de 3 à 4 jours dans la contraction de la plaie, jusqu'au jour 10. En seconde position 635 nm, qui montre aussi un effet bénéfique significatif. Mais les auteurs notent que le spectre d'action obtenu dans cette expérience pourrait être différent avec des doses différentes, ceci découlant de la courbe de réponse biphasique.
- Les auteurs se sont aussi penchés sur les différences entre une source monochromatique cohérente (laser Helium-Neon, 632,8 nm) et une source polychromatique non cohérente (arc xénon, 635 ± 15 nm). En utilisant exactement les mêmes conditions d'expérience, avec une dose de 2 J/cm2, ils observent un effet bénéfique sur la guérison avec les deux sources, avec une faible différence, non significative, mais soulignent le besoin d'études supplémentaires avec d'autres laser et d'autres sources polychromatiques.

En 2011, **Fahimipour et al.** (31) procèdent à des incisions dans la gencive du palais dur de souris adultes, sous anesthésie et dans des conditions stériles. L'irradiation quotidienne des plaies avec un laser (He-Ne, 632nm, doses de 3 et ,5 J/cm2) montre au jour 3 une quantité de neutrophiles significativement plus faible que le groupe témoin, et au jour 7 une quantité de fibroblastes bien supérieure, avec toujours une quantité de neutrophiles plus faible. Ils concluent que l'effet d'une irradiation à 3 ou 7,5 J/cm2 permet une accélération de la cicatrisation.

En 2011, **Hussein et al.** (54) étudièrent l'effet des LLLT sur des plaies ouvertes chez le lapin. Ils procédèrent dans la région glutéale à une excision de 4 cm de long, de 3 cm de profondeur. Six heures plus tard, ils irradièrent la plaie avec un laser (890 nm, 10 mW, 20 KHz, 5 min), puis de même aux jours 3, 7 et 14.

- Dans le groupe Contrôle (non traité) (Figure 28) , les lectures histopathologiques du 3ème jour post-opératoire ont montré une hémorragie, avec infiltration de cellules inflammatoires, principalement des neutrophiles, en plus de vaisseaux sanguins congestionnés dans la plaie. Au 7ème jour, la plaie contenait des neutrophiles neutralisés avec une hémolyse et la formation de tissu de granulation sous le derme. Au 14ème jour on observe une prolifération de tissu conjonctif fibreux irrégulier et des vaisseaux sanguins congestionnés avec une infiltration de cellules mononucléaires.

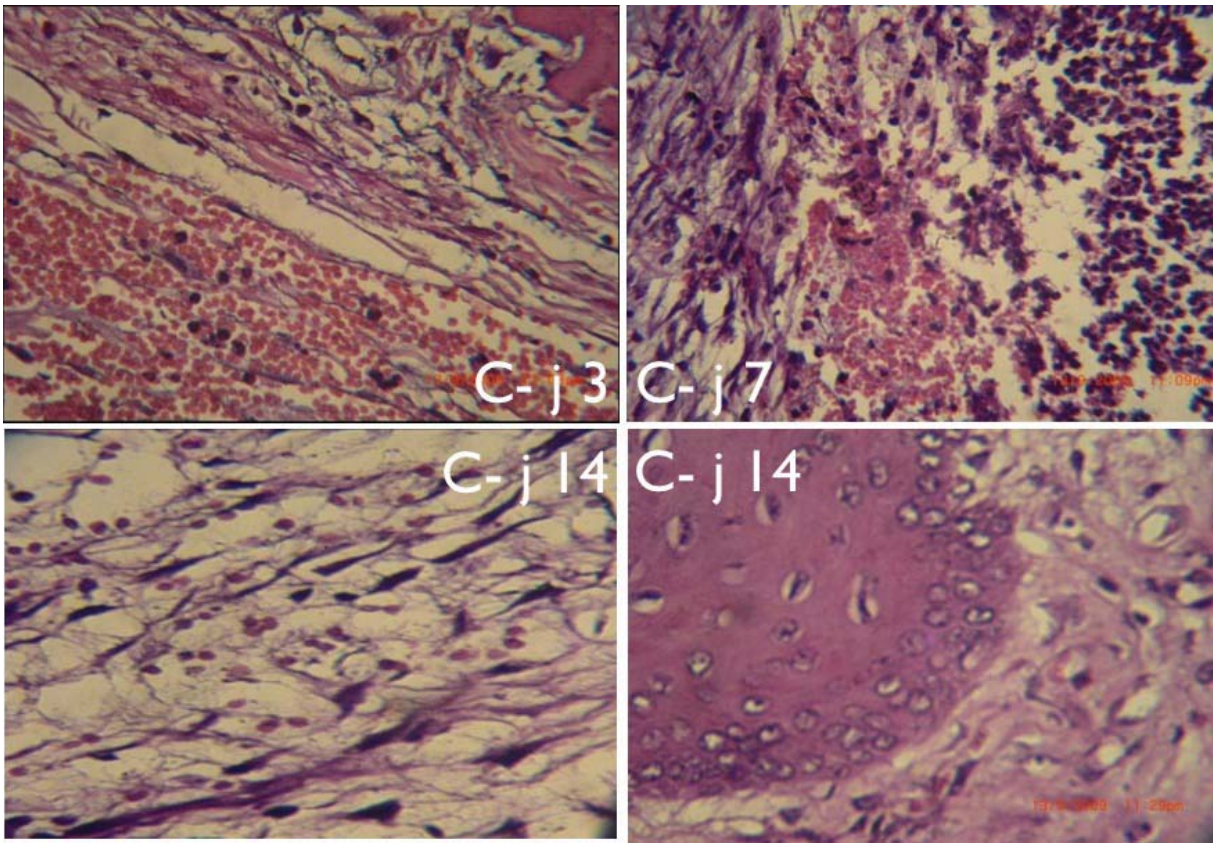


Figure 28. Groupe Contrôle. Coloration H&E 40X.

- Dans le groupe Laser (traité) (Figure 29), au 3ème jour on note une sévère infiltration de cellules inflammatoires, principalement des neutrophiles, avec une prolifération de fibroblastes formant quelques fibres de tissus conjonctifs. Le 7ème jour est caractérisé par un tissu de granulation, formé à partir de tissu conjonctif fibreux, de vaisseaux sanguins congestionnés et d'une infiltration de cellules mononucléaires. Le 14ème jour révèle des débris entourés d'une épaisse couche de tissu conjonctif et un collagène dense. Dans ce groupe, la plaie s'est fermée complètement avec la formation d'une couche de peau ne comportant pas de cicatrice, alors que dans le groupe C la blessure n'était pas encore complètement fermée et la formation de cicatrices a été notée.

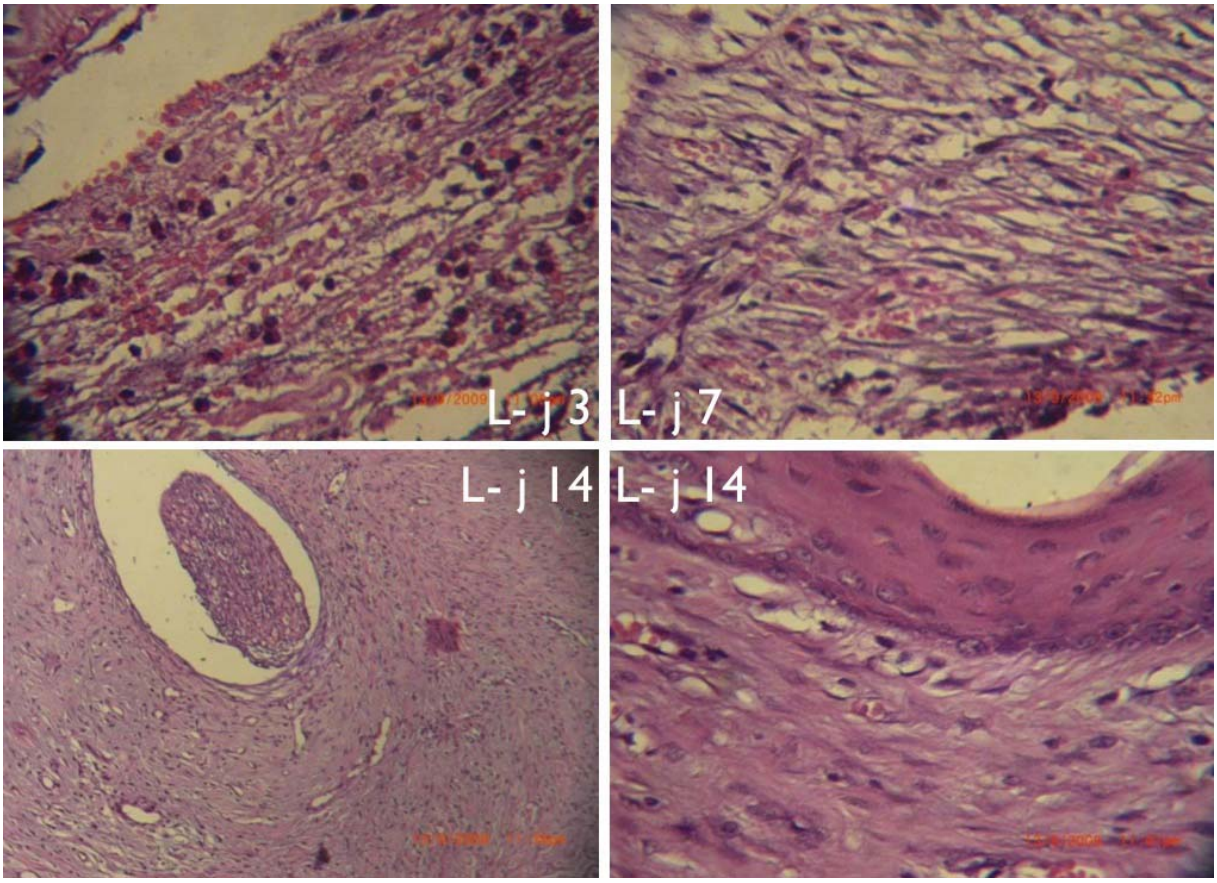


Figure 29. Groupe Laser. Coloration H&E 40X.

Les résultats de cette étude sur des plaies ouvertes montrent clairement une promotion de la cicatrisation dans le groupe Laser par rapport au groupe Contrôle. L'examen histopathologique montre que la bonne réponse de ce groupe peut être liée à la stimulation des cellules inflammatoires ou de l'activation du facteur chimiotactique par l'irradiation laser avec cette dose.

Les LLLT peuvent faciliter la cicatrisation en permettant la résolution plus rapide de la phase inflammatoire aiguë, ce qui permet un début plus précoce de la phase de guérison.

En 2011, **Melo et al.** (84) étudièrent l'effet des LLLT sur des plaies suturées de rats.

Ils procédèrent à une incision de 2,5 cm de long sur leur abdomen, d'une profondeur atteignant le tissu musculaire, puis ils suturèrent la plaie à l'aide d'un fil de nylon 5-0. Ils irradièrent la plaie de manière quotidienne avec un laser (904 nm, 45 mW, 2 min, 3J/cm2) à une distance de 0,5 cm, pendant 7 ou 14 jours.

- A 8 jours, (Figure 30) tous les prélèvements effectués sur le groupe témoin montrent les signes d'une réponse inflammatoire aigüe (neutrophiles et macrophages majoritaires, lymphocytes minoritaires), tandis que ceux effectués sur le groupe irradié montrent une réponse inflammatoire plus faible (présence de lymphocytes importante, absence de neutrophiles et macrophages). A 15 jours, les prélèvements montrent une phase inflammatoire modérée chez les deux groupes, sans différence significative.

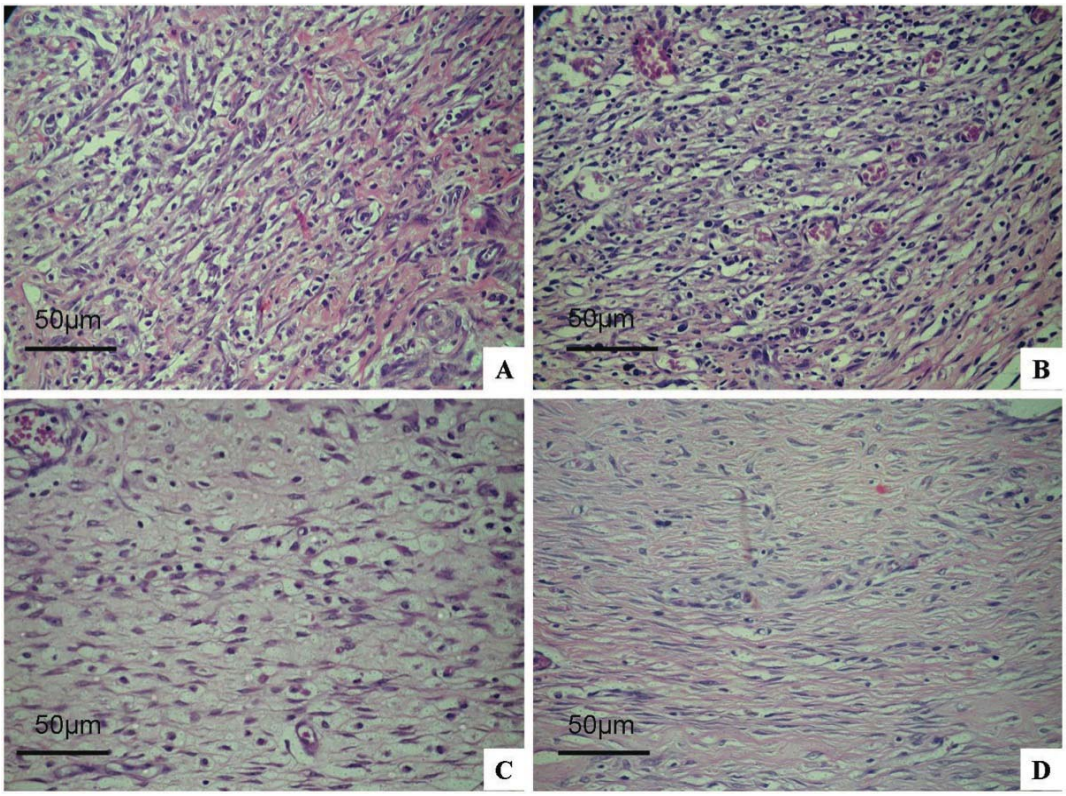


Figure 30. (A) réaction inflammatoire aiguë dans le groupe témoin, (B) et subaiguë dans le groupe irradié, sacrifiés au jour 8.
Réduction de l'inflammation dans les deux groupes qui ont été tués au jour 15, le contrôle (C) et irradié (D). (H et E, 400x).

- L'analyse des fibres de collagène (Figure 31) dans le groupe témoin au jour 8 montre des fibres fines et entrelacées dans un tissu conjonctif lâche, tandis que le groupe irradié montre des fibres de collagène épaisses, disposées en couches épaisses et parallèlement. Au jour 15, bien que les fibres apparaissent moins abondantes chez le groupe témoin, il n'y a pas de différence significative avec le groupe irradié.

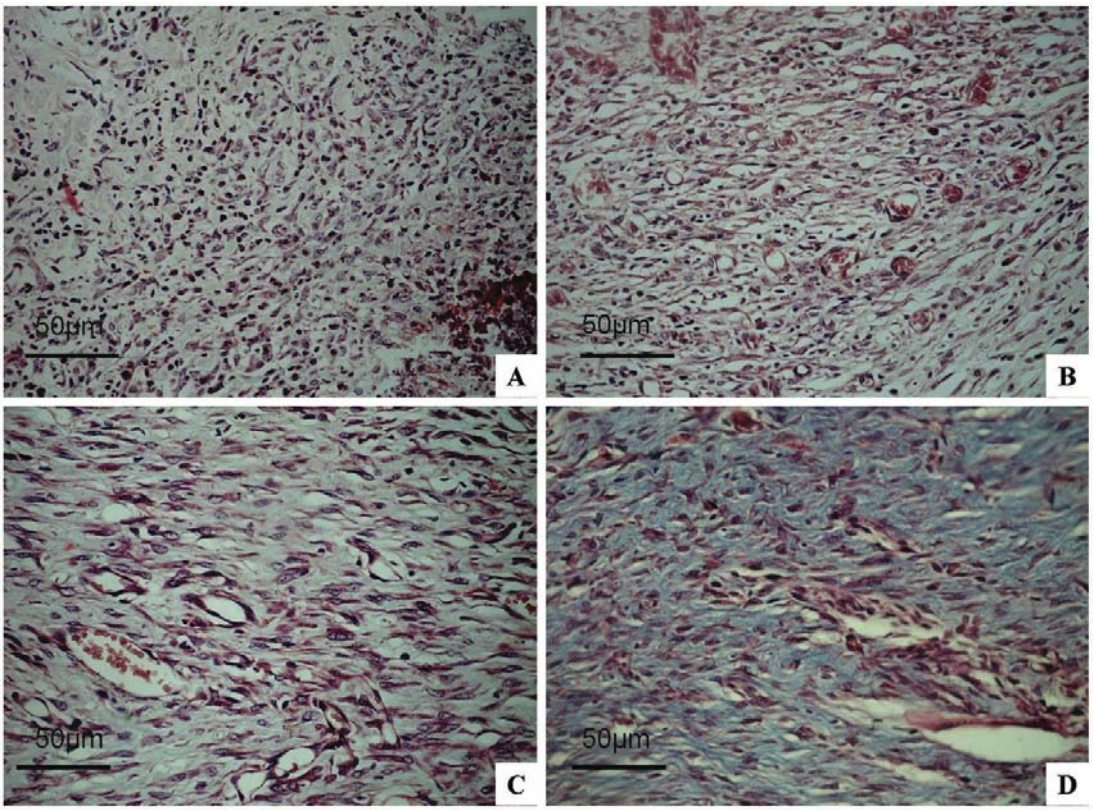


Figure 31. Animaux sacrifiés à 8 jours : Groupe contrôle (A) collagène mince, avec des fibres disposées lâchement, Groupe irradié (B) collagène épais avec des fibres disposées densément. Animaux sacrifiées à 15 jours : collagène épais avec des fibres épaisses disposées dans toute la zone de la plaie, Groupe contrôle (C) et irradiés (D). (Trichrome, x 400).

- L'analyse quantitative de la vascularisation (Figure 32) au jour 8 révèle une néovascularisarion supérieure chez les rats irradiés, avec un écart préservé au jour 15.

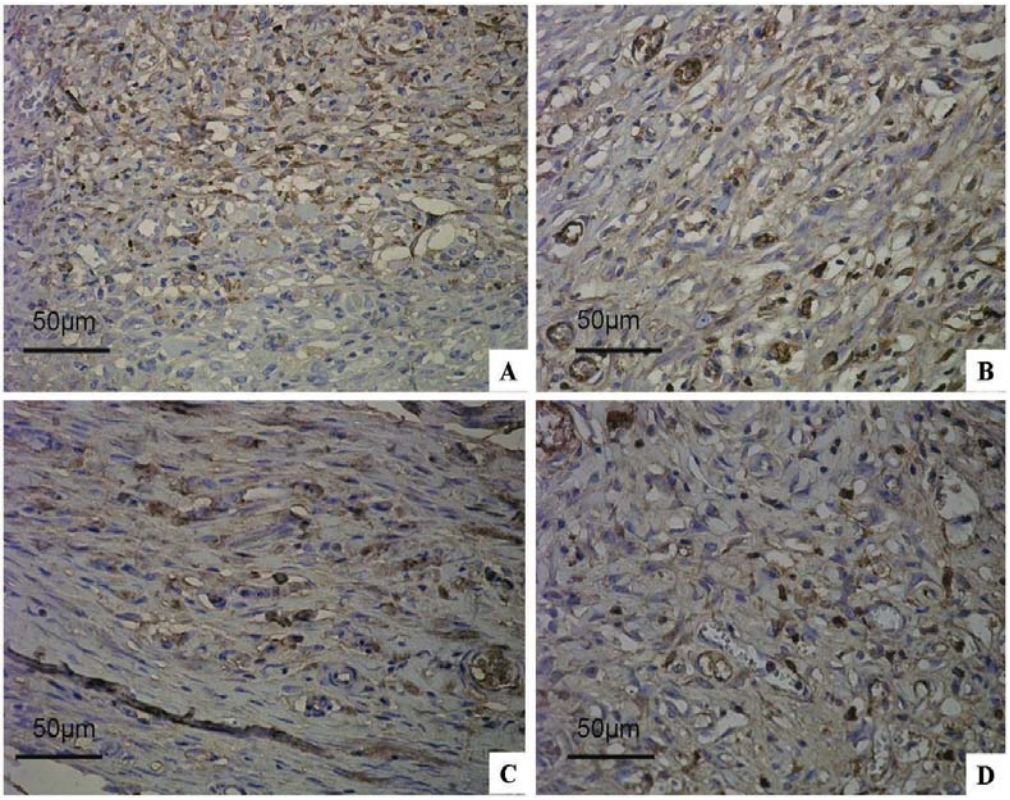


Figure 32. Analyse quantitative des vaisseaux, chez les animaux sacrifiés au jour 8, groupe contrôle (A), groupe irradié (B). Au jour 15, groupe contrôle (A), groupe irradié (B). (Anti-CD34, 400 x)

Cette étude révèle que le processus inflammatoire aigu, qui est nécessaire au nettoyage de la plaie de ses micro-organismes, et est responsable du délai avant la mise en place du processus de réparation, est plus court chez les rats traités par LLLT.

A retenir :

Les effets des LLLT observés dans ces études animales semblent confirmer ce qui a été observé in vitro :

La phase inflammatoire est précoce et ses effets indésirables sont diminués.

Le délai avant la mise en place de la phase de réparation tissulaire est donc plus court.

La fermeture des plaies est plus rapide ; la cicatrisation et l'angiogenèse sont accélérés.

Cependant, une relation biphasique dose-réponse peut être observée, avec des effets néfastes pour des fluences trop importantes ; la cohérence et la mono-chromaticité de la source lumineuse pourraient ne pas être indispensables.

3.2.2 Etudes cliniques

3.2.2.1 Le traitement parodontal et l'inflammation

Le processus inflammatoire chronique parodontal conduit à la destruction du ligament parodontal, et par la suite, à la perte d'os alvéolaire. Cette dernière est principalement médiée par les ostéoclastes et est déclenchée par la molécule pro-inflammatoire de la prostaglandine E2 (PGE2) (23).

Certaines études ont analysé les aspects inflammatoires du parodonte et ont montré que les patients qui ont subi un traitement parodontal conventionnel en combinaison avec les LLLT montrent de meilleurs résultats (101, 110).

Il a été rapporté que les LLLT sont capables de réduire l'inflammation gingivale et l'expression de la métalloprotéinase 8 (MMP-8) lorsqu'ils sont appliqués après le détartrage et le surfaçage radiculaire (109, 110, 114), ainsi que la quantité de cellules inflammatoires (101).

En 1997, **Ozawa et al.** (95) ont montré que les LLLT inhibent de manière significative l'augmentation de l'activité du plasminogène induite dans les cellules du ligament parodontal humain en réponse à une force de traction mécanique. L'activité du plasminogène est capable d'activer une collagénase latente, enzyme responsable du clivage des fibres de collagène. Une diminution des taux de PGE2 dans des cultures de cellules de ligament parodontal humain a également été constatée par **Shimizu** après étirement mécanique des cellules (126).
Les LLLT inhibent aussi efficacement la synthèse de PGE2 (120).

En 2001, **Nomura et al.** (92) ont constaté que les LLLT inhibent significativement la production de l'interleukine 1β (IL-1β) dans les fibroblastes gingivaux humains, et que cet effet inhibiteur est dépendant du temps d'irradiation. Dans une étude in vivo de **Qadri** (109), les modifications dans la concentration de l'IL-1β dans la poche parodontale n'ont pas été observées, bien que la profondeur de sondage et les indices plaques et indices gingivaux ont été plus réduits du côté laser que du côté placebo.

En 2005, **Qadri et al**. (109) conduisent une étude clinique sur 17 personnes de 35 à 70 ans en double aveugle.

Les patients présentaient une parodontite modérée (mobilité II et III, poches supérieures à 7 mm étaient exclus), et n'avaient pas suivi de traitement antibiotique depuis au moins six mois.

Après examen clinique (sondage des poches, GI de Silness & Löe, PI Löe), ils procèdent à un détartrage, un surfaçage des racines et à un enseignement à l'hygiène, puis une semaine plus tard à des prélèvements du fluide créviculaire et de plaque sous-gingivale.

Une semaine après commença le traitement au laser (Lasotronic AG, Baar, 2 longueurs d'onde possibles 635 nm et 830 nm), une fois par semaine pendant 6 semaines, sur un hémi maxillaire, et l'autre côté avec un placébo.

- 635 nm à 10mW pendant 90s (0,9 J/cm2) sur la papille
- 830 nm à 70mW pendant 25s (1,75 J/cm2) à une profondeur de 6mm

Puis ils procédèrent à un examen clinique et à des prélèvements de fluide créviculaire et de plaque sous gingivale.

- Le sondage des poches initial était de 4,7 mm, il passe à 4,5 mm du côté placebo et à 3,8 mm du côté traité avec le laser (diminution significative)
- L'indice gingival et l'indice de plaque sont diminués significativement du côté du laser par rapport au côté placebo.
- Le volume de fluide créviculaire (marqueur de l'inflammation **Oliver et al.** 1969), est diminué de 0,14 μl du côté laser (0,04 μl côté placebo)
- La quantité de métalloprotéinase matricielle 8 (MMP8) diminue de 100 pg du côté laser et augmente de 274 pg du côté placebo
- L'activité de l'élastase (reflète l'activité phagocytaire des neutrophiles) et la quantité de IL-1β (cytokine de l'inflammation) ne présentent pas de différences significatives.
- L'analyse de la quantité des différentes bactéries de la plaque sous gingivale ne révèle pas de différences significatives (Figure 33).

	Laser				Placebo			
	before		after		before		after	
	A	B	A	B	A	B	A	B
P. gingivalis	17.6	0	11.8	0	17.6	0	11.8	0
P. intermedia	29.4	11.8	29.4	5.9	29.4	5.9	35.3	0
P. nigrescens	41.2	5.9	35.3	0	35.3	5.9	35.3	0
T. forsythensis	47.0	0	41.2	0	41.2	0	35.3	0
A. actinomycetemcomitans	11.8	0	5.9	0	11.8	0	5.9	0
F, nucleatum	17.6	0	23.5	0	29.4	0	41.2	0
T. denticola	52.9	0	64.7	0	64.7	0	35.3	0
P. micros	64.7	0	64.7	0	82.4	0	76.5	0
C. rectus	17.6	0	5.9	0	11.8	0	0	0
E. corrodens	23.5	0	23.5	0	23.5	0	17.6	0
S. noxia	5.9	0	5.9	0	11.8	0	11.8	0
S. intermedius	64.7	0	64.7	0	70.6	0	76.4	0

Figure 33. Pourcentage d'échantillons positifs (A) et des échantillons avec ≥ 10^6 bactéries (B) des espèces indiquées, avant et après le traitement par laser ou un placebo. N=17 sujets. Pas de différence significative entre les côtés laser et placebo.

Cette étude révèle une action bénéfique des LLLT dans le traitement parodontal non chirurgical, avec une diminution de l'inflammation gingivale et de la profondeur de poche.

Les résultats obtenus pourraient être aussi liés à une augmentation de la microcirculation dans la gencive irradiée, observée en 1995 par **Kozlovo** (71) sur des gencives moyennement enflammées (mais pas sur des gencives saines ou très enflammées).

Une étude in vivo menée par **Pejcic et al.** en 2007 (101) a évalué les effets des LLLT en combinaison avec un traitement conservateur sur l'inflammation gingivale, avec une étude histologique.

Le groupe contrôle ne bénéficiait que d'un traitement conventionnel (plusieurs séances de détartrage et surfaçage) tandis que l'autre groupe recevait en parallèle 3, 6 ou 10 irradiations avec un laser de 670 nm, de 4 à 15 mW pendant 2 min à la surface de la gencive.

Les colorations utilisées :

- Hématoxyline-éosine (H&E) pour la vérification des processus histo-pathologiques.
- La méthode Alcian Blue et Periodic Acid Schiff associés (AB-PAS) colorent les sialomucines
- La méthode Van-Gieson colore les fibres de collagène en rouge.

Les analyses :

- L'état histologique initial de la gencive révèle un épaississement de la couche basale de l'épithélium, la présence de lymphocytes, macrophages et polynucléaires dans le conjonctif, des vaisseaux nombreux, aux parois épaissies (Figure 34).

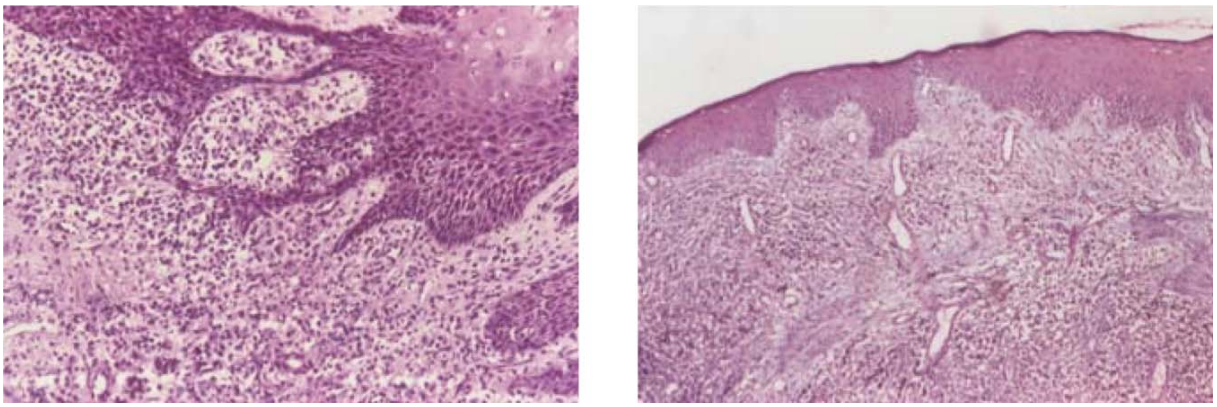


Figure 34. Etat histopathologique de la gencive avant traitement, H&E, 150X à gauche, 100X à droite

- Après le traitement conventionnel, ils notent une amélioration de l'état de la gencive au niveau de l'épithélium, une diminution des cellules inflammatoires et une collagénisation partielle du conjonctif (Figure 35).

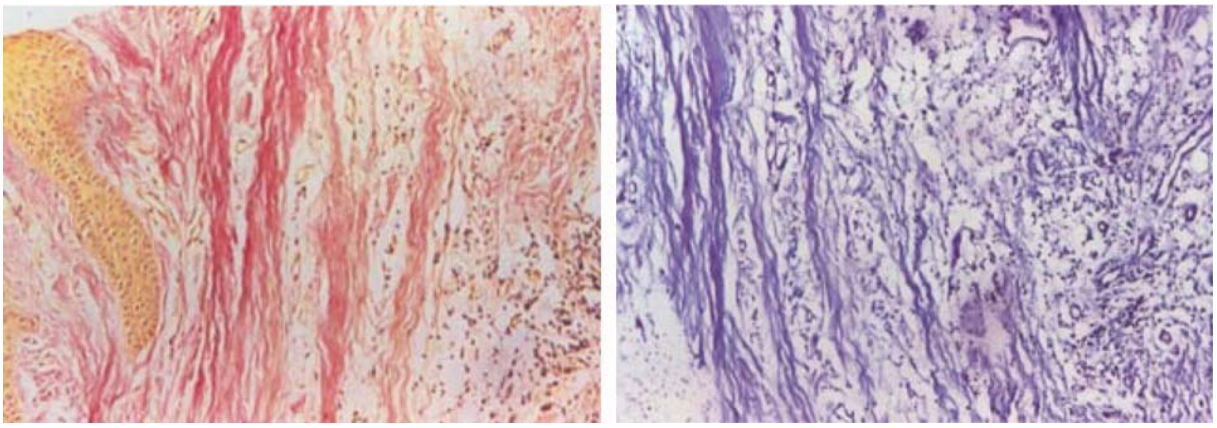


Figure 35. Etat histopathologique de la gencive après traitement conventionnel, Van-Gieson 150X à gauche, AB-PAS 150X à droite.

- Dans la gencive traitée par 3 séances de laser, ils notent un épithélium épaissi imprégné de cellules inflammatoires, un infiltrat inflammatoire dans le conjonctif, des vaisseaux dilatés (Figure 36).

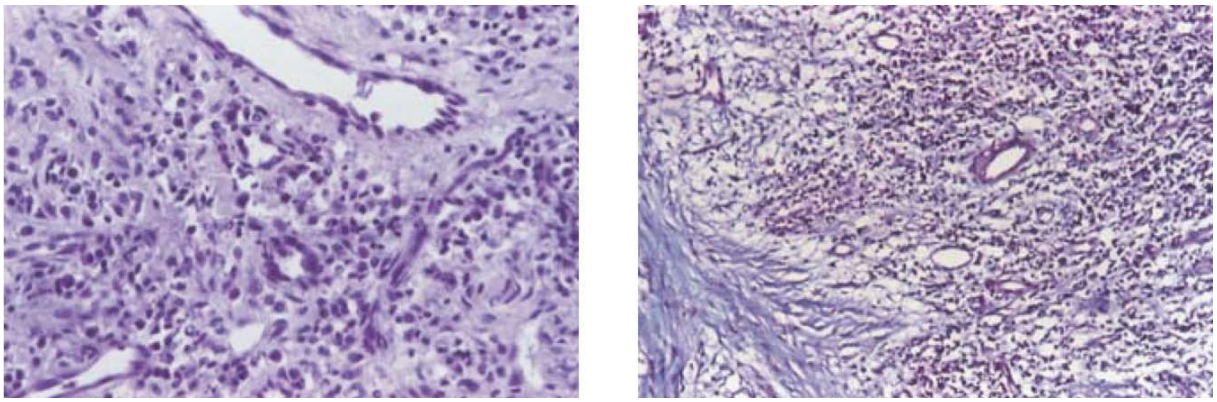


Figure 36. Etat histopathologique de la gencive après le 3ème traitement au laser, H&E 200X à gauche, AB-PAS 150X à droite.

- Dans la gencive traitée par 6 séances de laser, ils notent un épithélium préservé, un nombre faible de lymphocytes et leucocytes, des vaisseaux normaux, une collagénisation du conjonctif marquée (Figure 37).

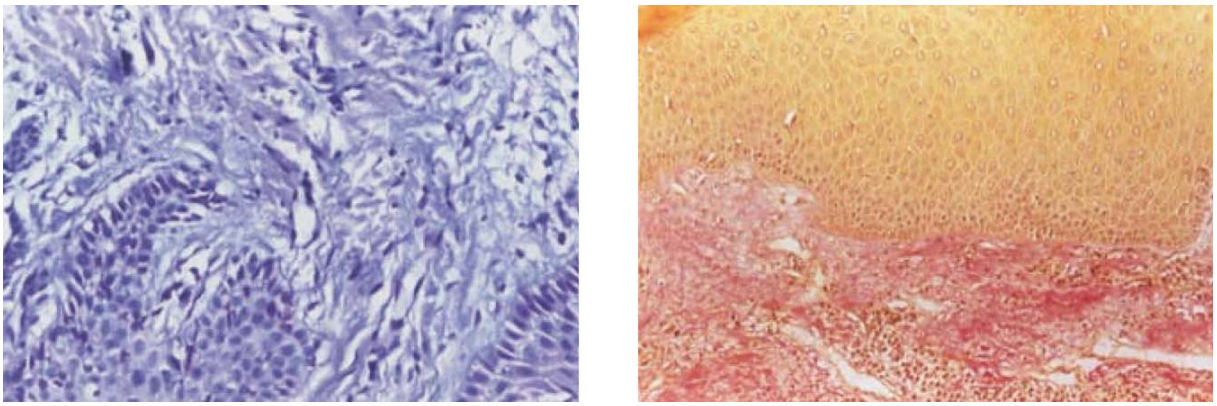


Figure 37. Etat histopathologique de la gencive après le 6ème traitement au laser, AB-PAS 200X à gauche, Van-Gieson 150X à droite.

- Dans la gencive traitée par 10 séances de laser, ils notent une gencive d'aspect saine, avec une régénération des couches de l 'épithélium et une couche basale préservée, un nombre minimal des cellules inflammatoires, des vaisseaux normaux, une homogénéisation du collagène du conjonctif (Figure 38).

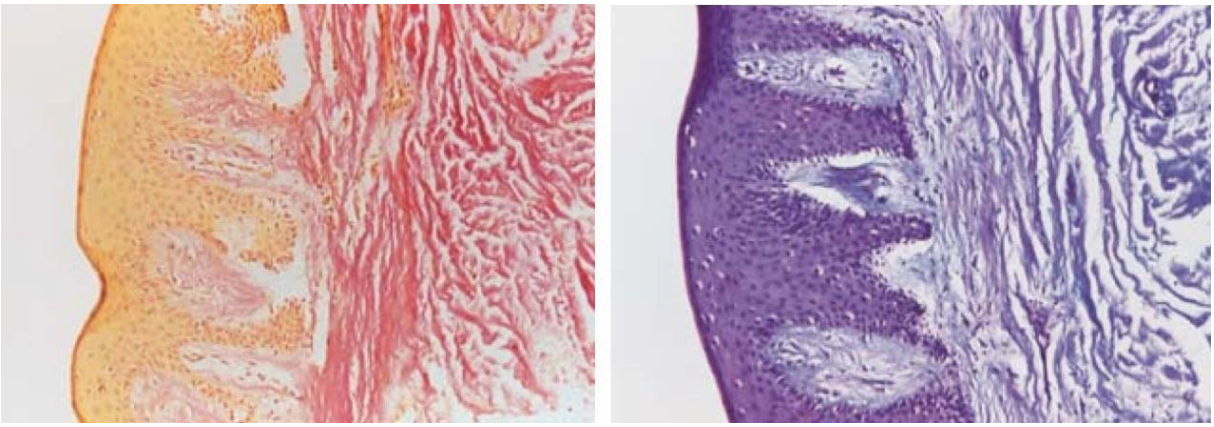


Figure 38. Etat histopathologique de la gencive après le 10ème traitement au laser, Van-Gieson 150X à gauche, AB-PAS 200X à droite

Les auteurs ont rapporté une amélioration statistiquement significative de l'indice gingival et de l'indice de saignement après l'irradiation laser, en particulier sur une plus longue période de temps (3 et 6 mois après l'irradiation). Les résultats dépendaient du nombre d'applications du laser, et après la cinquième application, un effet anti-inflammatoire considérable a été réalisé avec les paramètres considérés. Il a été conclu que l'irradiation laser de faible niveau (670 nm) associé à un traitement parodontal traditionnel peut être utilisé comme un adjuvant physique avec succès, conduisant à des résultats thérapeutiques plus efficaces et plus durables.

En 2008, **Safavi et al.** (118) ont évalué l'effet des LLLT sur l'expression du gène de l'IL-1β, l'interféron γ (IFN-γ) et des facteurs de croissance (PDGF, le TGF-β, bFGF) pour donner un aperçu de l'effet des LLLT sur leur rôle interactif dans le processus de l'inflammation. Les résultats de cette étude suggèrent un effet inhibiteur des LLLT sur la production de IL-1β et IFN-γ et un effet de stimulation sur PDGF et TGF-β. Ces altérations peuvent être responsables des effets anti-inflammatoires des LLLT et ses effets positifs sur la cicatrisation des plaies.

En 2011, **Aykol et al.** (10) étudient l'effet des LLLT sur la cicatrisation parodontale après un traitement conventionnel sur 36 patients fumeurs et non fumeurs. Le laser (808nm, 4J/cm2) fut appliqué à la surface gingivale, 1, 3 et 7 jours après le traitement. Des examens cliniques furent réalisés à 1, 3 et 6 mois. Les résultats révèlent une amélioration significative de l'indice de saignement sulculaire, du niveau d'attache clinique et de la profondeur de sondage pour le groupe LLLT à 1, 3 et 6 mois.

A retenir :

Ces résultats soutiennent l'hypothèse que les LLLT peuvent moduler le processus inflammatoire parodontal, en particulier grâce à la réduction de la libération de PGE2.

La capacité des LLLT de moduler l'inflammation ne semble pas être confinée à un seul mécanisme, puisque les différentes voies de modulation inflammatoires ont été décrites.

Les LLLT influencent l'expression de COX2 et l'IL-1β, ainsi que de la MMP-8, le PDGF, le TGF-β, du bFGF et du plasminogène.

Il est important d'attirer l'attention sur le fait que les LLLT agissent comme un co-adjuvant à un traitement parodontal traditionnel, avec comme bénéfice clinique démontré une réduction de l'inflammation gingivale.

Cependant, il n'a été observé aucun effet bénéfique lorsqu'ils sont utilisés seuls à cet effet, de plus ils n'ont aucun effet direct sur la quantité de bactéries.

.

3.2.2.2 La cicatrisation parodontale

La cicatrisation est nécessaire lorsque la parodontite, la gingivite, ou un traumatisme ont affecté la composition et l'intégrité des structures. Par conséquent, plusieurs processus, y compris l'inflammation et la migration cellulaire, la prolifération et la différenciation, sont nécessaires pour une réparation réussie.

Plusieurs études in vitro ont montré que les LLLT à certaines longueurs d'onde peuvent stimuler la prolifération des fibroblastes quand certaines combinaisons de paramètres d'exposition et d'irradiance sont utilisées (72, 73, 89, 102, 146). A des irradiances plus élevées, aucun effet (102, 146) ou même une prolifération diminuée ont été rapportés (80, 106). Par conséquent, Karu (61) a proposé une fenêtre spécifique à certaines longueurs d'onde et d'irradiances, au cours de laquelle les effets positifs des LLLT peuvent être attendus.

L'éventail des doses de rayonnement à laquelle la stimulation de la prolifération des fibroblastes a été observée est large (de 0,45 à 60 J/cm2). Toutefois, lorsque l'on considère seulement les études utilisant des fibroblastes de la muqueuse buccale, gingivale et du ligament parodontal, la gamme devient plus étroite (0,45 à 7,9 J/cm2). Pour les longueurs d'onde entre 660 à 692 nm et de 780 à 786 nm, la dose d'irradiation est limitée à 2 J/cm2 pour la gamme de 809 à 830 nm, elle est comprise entre 0,45 et 7,9 J/cm2 (6, 72, 73, 106, 121).

L'observation des paramètres étudiés jusqu'à maintenant montre que non seulement la longueur d'onde et la fluence, mais aussi l'irradiance sont importantes pour la stimulation de la croissance cellulaire (137).

En ce qui concerne la preuve clinique, la littérature actuelle n'est pas aussi étendue que pour les preuves in vitro.

L'efficacité clinique des LLLT sur la cicatrisation parodontale après détartrage et surfaçage radiculaire, gingivoplastie et gingivectomie, démontre une meilleure guérison sur les sites traités par laser, malgré les différentes méthodes de mesure utilisées (97, 109, 110).

Dans une étude en bouche divisée en 20 patients subissant une gingivectomie bilatérale, **Amorim et al.** (7) ont mesuré la profondeur de sondage du sillon gingival avant et après la chirurgie. Ils ont observé que les parties irradiées au laser (4 J/cm2, 685 nm) présentaient des profondeurs de poches nettement inférieures aux côtés de contrôle à 21 et 28 jours après la chirurgie.

Une étude de **Ozcelik et al.** en 2008 (97) a montré que les sites recevant une LLLT (4 J/cm2, 588 nm) présentaient une épithélialisation de surface significativement plus rapide que les sites de contrôle à 3, 7 et 15 jours après la gingivoplastie et gingivectomie (Figure 39). En outre, la guérison complète de la plaie a été atteinte plus rapidement dans les sites recevant une LLLT (dans les 18-21 jours) que dans les sites de contrôle (dans les 19 à 24 jours).

Figure 39. Vue clinique d'un patient nécessitant une gingivectomie et gingivoplastie avant (a) et immédiatement après la chirurgie (b).
Application du traitement LLLT sur le site sélectionné de façon aléatoire (c) (Noter l'empreinte préparée, pour empêcher la dispersion sur le site de contrôle)
Toutes les zones chirurgicales ont été colorées avec un révélateur de plaque (Mira-2-tone, GMBH & Co) pour mettre en évidence les manques d'épithélium.
Les zones tachées du côté contrôle et LLLT aux jours 3 (d), 7 (e) et 15 (f) post opératoires.

En 2010, **Vieira et al.** (140) étudient l'effet des LLLT après une greffe de gencive attachée sur une déhiscence (protocole de **Wennstrom et Pini Prato**) sur 10 patients qui reçurent une irradiation laser (650nm, 4J/cm2) sur les sites donneur et receveur, 0, 48 et 72h après l'intervention.

L'étude, bien que peu représentative statistiquement du fait d'un faible échantillon, révèle que les LLLT permettent une amélioration de l'inconfort suivant cette chirurgie, par une diminution significative de la douleur les 2 jours suivant l'intervention, et que la cicatrisation est un peu plus rapide.

A retenir :

Concernant la cicatrisation parodontale, la preuve clinique est plus mince.

Les LLLT semblent pouvoir accélérer la ré-épithélialisation.

Les LLLT semblent pouvoir diminuer la profondeur de poche en combinaison avec un traitement conventionnel.

Les LLLT semblent permettre un meilleur confort du patient après une intervention chirurgicale.

4 Les LLLT et la cicatrisation des tissus durs

Contrairement à beaucoup de tissus, la réparation osseuse se fait par régénération plutôt que par cicatrisation. L'os est remplacé par un os remodelé plutôt que par une cicatrice fibreuse. Ce processus régénératif nécessite trois évènements :

- Recrutement : migration des cellules ostéoprogénitrices vers le site de réparation.
- Modulation : activation et différenciation de cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes.
- Ostéoconduction : formation d'un échafaudage tridimensionnel sur lequel les ostéoblastes déposent de l'os nouveau.

Il faut noter que les phases vasculaire, inflammatoire, de formation du tissu de granulation, et d'angiogenèse ne sont pas site-spécifique ; se reporter à la partie précédente pour ces phases.

Les lasers infrarouges sont connus pour avoir une plus grande profondeur de pénétration dans les tissus par rapport à la lumière rouge ou bleue, par conséquent, les ostéoblastes pourraient mieux absorber l'énergie du laser en raison de la faible absorption d'eau à cette longueur d'onde.

4.1 Effets

4.1.1 Expérimentation in vitro

En 2005 **Stein et al.** (131) étudient la prolifération et la différenciation d'ostéoblastes soumis à une irradiation laser de 632 nm, de 10 mW de puissance une fois par jour pendant les deux jours suivants l'ensemencement. La prolifération étant quantifiée par comptage cellulaire et test MTT, la maturation et la différenciation par l'observation de marqueurs ostéogéniques (phosphatase alcaline (ALP), ostéopontine (OP), et sialoprotéine osseuse (BSP)).

Une augmentation significative de 31 à 58 % de la survie cellulaire (test MTT) et un nombre de cellules plus élevé sont observés dans le groupe soumis à l'irradiation.

Les marqueurs ostéogéniques montrent une amélioration doublée de l'activité de l'ALP, et l'expression des OP et BSP était beaucoup plus élevée dans les cellules irradiées par rapport aux ostéoblastes non irradiés.

Les auteurs concluent que les LLLT favorisent la prolifération et la maturation des ostéoblastes humains in vitro et que ces résultats pourraient avoir des implications cliniques.

En 2008, **Stein et al.** (132) réalisent une deuxième étude sur des ostéoblastes humains, à l'aide d'un laser diode de 670 nm, 400 mW, avec des doses de 1 J/cm2 et 2 J/cm2. A 24 h, 48 h et 72 h après l'irradiation, les cellules attachées ont été recueillies et analysées : viabilité des cellules et activité de la phosphatase alcaline ; en outre, les niveaux d'expression de l'ARNm de l'ostéopontine et du collagène I ont été évalués à l'aide d'une PCR semi temps réel.

Au cours de la période d'observation, la viabilité des cellules, l'activité de la phosphatase alcaline et l'expression de l'ostéopontine et du collagène de type I ont été légèrement améliorés dans les cellules irradiées avec 1 J/cm2 par rapport aux cellules témoins.

L'augmentation de la dose de laser à 2 J/cm2 a produit une réduction de la viabilité cellulaire pendant les 48 premières heures et de l'activité de la phosphatase alcaline, inférieure aux deux autres groupes.

L'expression de l'ostéopontine et du collagène de type I ont légèrement diminué avec le temps dans les témoins non traités et les cellules irradiées avec 1 J/cm2, mais leur expression est augmentée par un traitement avec 2 J/cm2 après 72 h.

Ces résultats indiquent que la thérapie laser de faible niveau a un effet biostimulant sur les ostéoblastes humains pendant les 72 premières heures après l'irradiation.

En 2005, **Khadra et al.** (67-69) étudient des ostéoblastes et des fibroblastes cultivés sur des surfaces en titane et soumis à des LLLT (Figure 40). Leurs études révèlent les faits suivants :

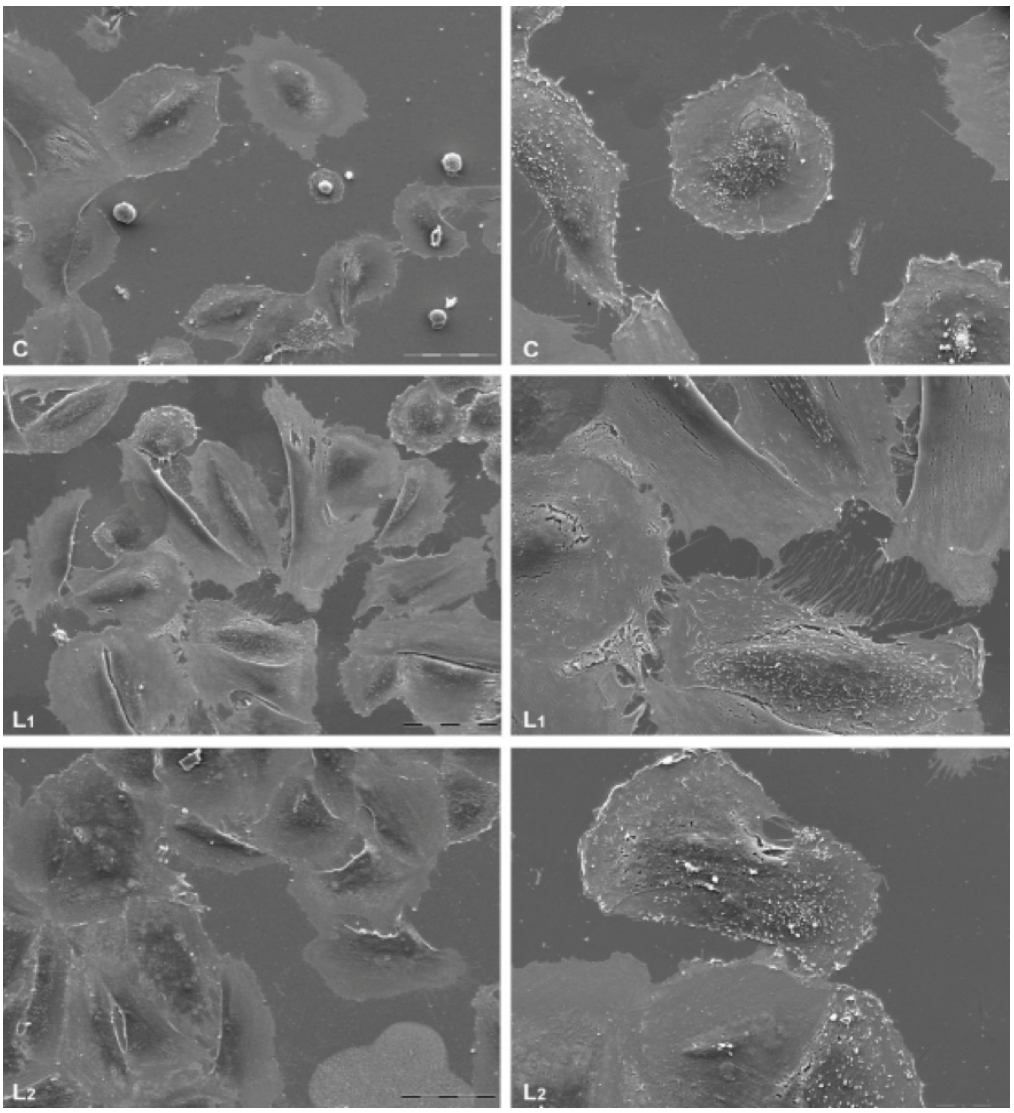


Figure 40. Microscopie électronique à balayage montrant la morphologie cellulaire 3h après l'attachement. Le MEB montre qu'il y a plus de cellules attachées à la surface des implants irradiés : L1 (1,5 J/cm2) et L2 (3 J/cm2) par rapport aux témoins (C).
Echelle : à gauche 25μm, à droite 10μm.

- En réponse à des LLLT, les ostéoblastes cultivés tendent à augmenter leur attache cellulaire, leur prolifération, leur différenciation et leur production de TGF-bêta.
- L'attache au titane et la prolifération des fibroblastes gingivaux humains sont renforcés par les LLLT.
- Les effets des LLLT sont dose-dépendants, et l'utilisation de doses multiples ou unique ne montre pas de différence dans l'attache initiale des fibroblastes au titane.
- Cependant, les résultats ne permettent pas de dégager des paramètres optimaux in vitro et donc transposables in vivo.

En 2007, **Haxsen et al.** (48) étudient la pertinence d'un effet de seuil dans l'induction de la phosphatase alcaline (ALP) chez des ostéoblastes humains soumis à différentes irradiances laser.

Ils irradièrent ces cellules avec un laser de 690 nm, avec des irradiances de 51, 102, ou 204 mW/cm2, pendant 30 min, toutes les 4h pendant 24h, avec des échantillons témoins ne subissant d'une irradiation, de manière à comparer l'irradiance indépendamment de la fluence.

Sur les échantillons ayant subit les 6 irradiations, l'irradiance de 51 mW/cm2 ne provoqua pas d'altération de l'activité de l'ALP ; le doublement à 102mW/cm2 produit un accroissement significatif de 43 % ; mais faible comparé aux 900 % d'accroissement provoqués par l'irradiance de 204 mW/cm2.

L'analyse comparative des échantillons n'ayant subit qu'une seule irradiation avec les autres met en évidence que seule l'augmentation linéaire de l'irradiance est responsable de l'augmentation logarithmique de l'activité de l'ALP.

Les auteurs concluent que les LLLT ont un effet sur l'activité de l'ALP des ostéoblastes, que l'irradiance a un rôle supérieur à la fluence, et ils ont calculé un seuil d'activation de 178 mJ/cm2 pour ce système particulier.

En 2010, **Aleksic et al.** (4) mettent en évidence que les LLLT stimulent la prolifération des ostéoblastes par la voie d'activation des MAPK/ERK, la même que celle décrite par **Feng** (32) en 2012 sur la cellule endothéliale vasculaire, que nous avons abordé dans la section concernant l'angiogenèse.

Les études in vitro (35, 96, 127) réalisées par le département d'orthodontie, **Nihon University School of Dentistry**, au Japon, permettent de mieux comprendre les effets des LLLT (830nm) sur la formation osseuse :

- En 1998, **Ozawa et al.** étudient la formation des nodules osseux chez des cellules ostéoblastiques provenant de crânes de rats soumis à une irradiation laser de 830 nm, 500 mW. Ils découvrent que l'irradiation laser peut jouer deux rôles principaux dans la stimulation de la formation osseuse. L'un est la stimulation de la prolifération des cellules, en particulier la prolifération des cellules formant des nodules dans la lignée des ostéoblastes, et l'autre est la stimulation de la différenciation cellulaire, en particulier des précurseurs engagés, ce qui entraîne une augmentation du nombre de cellules ostéoblastiques plus différenciées et une augmentation de la formation osseuse. Ces deux rôles dans la formation et la stimulation osseuse des LLLT ne sont observés que sur des cellules immatures.

- En 2007, **Shimizu et al.** étudient le rôle de IGF-1 dans l'action des LLLT sur le tissu osseux. Il est reconnu que l'IGF-1 est un stimulateur de la formation de l'os in vivo (57) et in vitro (49). Les auteurs ont comparé l'effet de l'irradiation laser à l'ajout de IGF-1 recombinant sur une culture d'ostéoblastes de rats, et ont observé des résultats similaires dans la formation de nodules osseux. De plus, ils ont observé que l'ajout d'anticorps anti IGF-1 sur une culture irradiée diminuait le nombre de nodules formés, mais pas leur taille. Leur conclusion est que l'effet des LLLT sur la stimulation de la formation des nodules osseux est médiée en partie par IGF-1, qui est sécrétée de manière auto ou paracrine par les ostéoblastes, et qu'elle agit sur la différenciation des ostéoblastes, et non leur prolifération.

- En 2010, **Fujimoto et al.** étudièrent les effets des LLLT sur la minéralisation du tissu osseux. Leur étude porta sur l'expression des BMPs, et de leurs facteurs de transcription associés (Runx2, Osterix, Dlx5, Msx2, Smad1) sur des ostéoblastes de souris soumis à des LLLT. Les résultats de l'expérience montrent que l'augmentation de la minéralisation observée est médiée en partie par l'augmentation de l'expression des BMPs (et de leurs facteurs de transcription), qui sont connues pour être les protéines ostéo-inductives les plus puissantes exprimées dans les tissus squelettiques.

En 2010, **Petri et al.** (104) étudient l'effet des LLLT sur des cultures d'ostéoblastes réalisées sur des disques en titane. A l'aide d'un laser de 780 nm à 3J/cm2, ils irradient les cultures aux jours 3 et 7. Les paramètres évalués dans cette étude (activité de l'ALP, minéralisation de la matrice) indiquent que les LLLT affectent le comportement des cellules d'une manière complexe, et suggèrent que la différenciation ostéoblastique a été stimulée, avec des bénéfices possibles sur l'ostéointégration des implants, en dépit d'un effet délétère transitoire immédiatement après l'irradiation laser.

En 2012, **Wu et al.** (143) étudient l'effet d'un laser (660 nm, 10m W/cm2) sur des cellules souches mésenchymateuse de moelle osseuse de souris. Leurs résultats montrent que les LLLT améliorent la différenciation ostéogénique d'une manière dose dépendante et accroissent de manière modérée les marqueurs ostéogéniques (ALP, BMP2, Runx2, IGF-1).
Les expériences utilisant des neutralisants indiquent que les LLLT régulent la signalisation de l'IGF-1 et de BMP2 ; IGF-1 favorisant la prolifération et la différenciation cellulaire, tandis que BMP2 induirait principalement une amélioration de la différenciation ostéogénique.

A retenir :

Les LLLT semblent améliorent la prolifération et la différenciation des cellules ostéoblastiques par le biais d'une synthèse accrue d'IGF-1.

Les LLLT semblent permettre une augmentation du nombre des cellules ostéoblastiques par la stimulation des précurseurs engagés.

Les LLLT pourraient améliorer la minéralisation de la matrice par l'augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline.

Les LLLT semblent favoriser l'attache des ostéoblastes au titane.

Cependant, les effets semblent limités dans le temps (quelques jours) et aux cellules immatures.

Contrairement à ce qui est observé sur les fibroblastes, certaines études ne mettent pas en évidence de différences entre une application unique ou multiple.

4.1.2 Expérimentation animale

En 1988, une étude histopathologique de **Takeda et al.** (135) sur la guérison initiale des plaies d'avulsions dentaires après LLLT a été menée chez le rat. Les résultats suggèrent que ce mode de traitement a un effet bénéfique sur la cicatrisation osseuse initiale. Il a été constaté que la prolifération des fibroblastes était plus importante dans le groupe irradié, ainsi que la formation de tissu ostéoïde trabéculaire. Le dépôt de plomb dans l'os nouvellement formé suggère une ossification plus rapide dans le groupe irradié.

En 2003, **Nicolau et al.** (91) étudient les effets des LLLT sur des fémurs de rats à l'aide d'un laser de 660 nm. Ils réalisent des perforations dans l'os, puis irradient les blessures quatre fois à deux jours d'intervalle. Cette étude révèle que l'irradiation laser provoque une augmentation significative de la résorption et de la formation osseuse, avec une action très nette sur les ostéoclastes, de plus, l'architecture osseuse ne montre pas d'altérations.

En 2004, **Rochkind et al.** (115) étudient l'effet des LLLT sur des procès alvéolaires de rats.
Ils réalisent des trous de 3 mm de diamètre dans l'os puis ajoutent du Bio-Oss et /ou une irradiation laser de (632,8 nm, 35mW). L'effet des LLLT se révèle inférieure à celle du Bio-Oss seul mais leur action combinée permet une nette amélioration de la guérison de l'os.

En 2004, **Khadra et al.** (66) étudient l'effet des LLLT sur l'ostéointégration d'implants en titane dans l'os cortical de tibias de lapins. L'irradiation a été réalisée immédiatement après la chirurgie puis durant les 10 jours suivants (830nm, 150mW) (Figure 41).

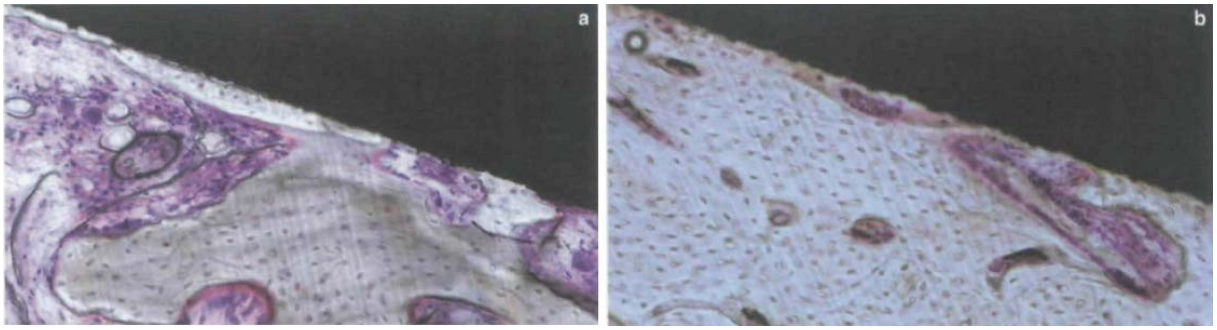


Figure 41. Coupe histologique de l'implant in situ, la section dans la masse de l'os péri implantaire montre l'ostéointégration à 8 semaines post opératoire. (a) groupe témoin, (b) groupe irradié. (x20)

A l'issue des 8 semaines, ils ont testé la résistance à la traction des implants, puis ont procédé à une étude histomorphométrique, ainsi qu'à la mesure de la quantité de calcium et de phosphore. Les résultats de traction montrent un gain dans l'attache fonctionnelle à 8 semaines, l'analyse histomorphométrique montre que les implants irradiés avaient plus de contacts os-implants, et le poids de calcium et de phosphore supérieur au groupe de contrôle suggère que le processus de maturation de l'os est plus rapide chez le groupe irradié.

Ces résultats suggèrent que les LLLT peuvent avoir un effet favorable sur l'ostéointégration et l'ancrage des implants en titane dans l'os.

En 2007, **Jakse et al.** (56) mènent une étude expérimentale chez le mouton dont l'objectif était d'évaluer si les LLLT améliorent la régénération osseuse et l'ostéointégration des implants dentaires dans un modèle d'élévation de plancher de sinus.

Ils procèdent à une élévation bilatérale du plancher sinusal avec une greffe d'os spongieux de crête iliaque (Figure 42).

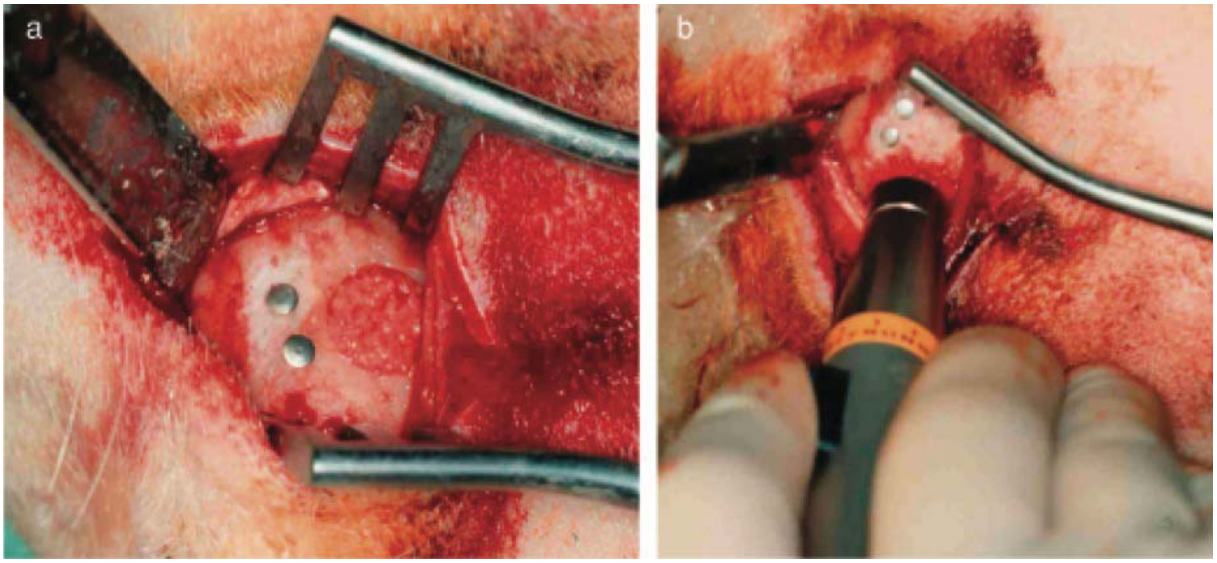


Figure 42. (a) Elévation bilatérale du plancher sinusal avec l'os spongieux de la crête iliaque. Deux clous titane marquent la zone augmentée.
(b) Le côté test de la greffe de sinus a été irradié pendant l'opération avec un laser.

Puis 4 ou 12 semaines plus tard, ils procèdent à des biopsies et mettent en place les implants (Figure 43) ; 16 semaines plus tard ils sacrifient les animaux.

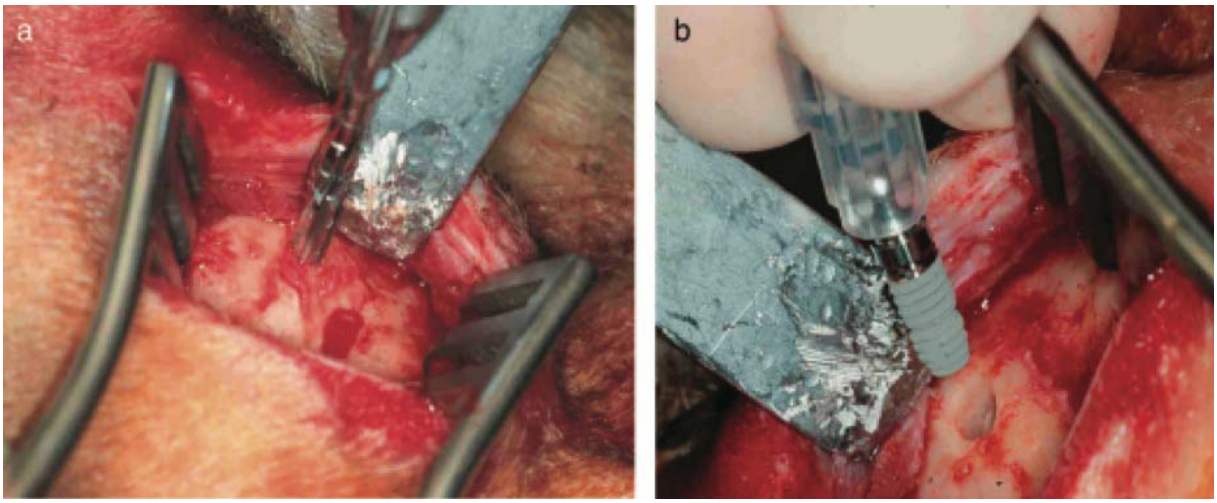


Figure 43. (a) Deux biopsies sont obtenues à partir de chaque site greffé.
(b) Un implant dentaire est inséré dans chacun des sites greffés.

L’irradiation laser (75 mW, 680 nm, 3-4 J/cm2) est réalisée unilatéralement, pendant les deux chirurgies, puis trois fois au cours de la première semaine post-opératoire. Des biopsies de la zone ont été réalisées lors de l'insertion de l'implant et à la fin de l’expérience.

Résultats :

- La régénération osseuse dans l'analyse histomorphométrique des sinus greffés ne différait guère entre le contrôle et le côté de test dans les deux groupes (4 ou 12 semaines) après la greffe sinus.
- Les mesures d'ostéointégration des implants montrent des contacts sensiblement plus élevés sur le côté irradié.

L'étude expérimentale n'a pas confirmé un effet positif des LLLT sur la régénération osseuse au sein d'une greffe de sinusale d’os spongieux. Néanmoins, les LLLT ont un effet positif sur l'ostéointégration des implants dentaires insérés après l'augmentation des sinus, ce qui confirme les études précédente de **Khadra** sur ce point (64, 66).

En 2008, **Gerbi et al.** (41) étudient l’association des LLLT (830 nm, 40mW) avec l’ajout de BMP + Bio-Oss sur des défaut osseux réalisés sur des fémurs de rats. Les résultats montrent une augmentation des dépôts de collagène chez les rats ayant bénéficié d’une irradiation laser. Les auteurs concluent à une action synergique entre les LLLT et l’ajout de BMP + Bio-Oss.

En 2012, **Ebrahimi et al.** (30) réalisent une revue de la littérature des effets des LLLT sur la cicatrisation de l’os. Leur revue porte sur les études in vitro et in vivo, et à l’aide des 25 articles correspondant aux critères de recherche, ils apportent les résultats suivants :

- Les études in vitro montrent que les LLLT accélèrent la prolifération et la différenciation cellulaire.
- Les études in vivo montrent une amélioration de la cicatrisation de l’os sur les sites traités.
- Les LLLT accélèrent la cicatrisation de l’os sur les sites d’extraction, les fractures, les distractions osseuses, lorsque des paramètres d’irradiation corrects sont appliqués.

A retenir :

Les expérimentations animales semblent confirmer les résultats in vitro.

Les LLLT semblent améliorer la cicatrisation de l'os dans les phases initiales du processus.

La résorption et la formation osseuse semblent être stimulées par les LLLT.

L'ostéointégration des implants en titane semble être améliorée par les LLLT.

Les LLLT semblent accélérer la minéralisation du tissu osseux.

L'association des LLLT et de substituts osseux semble avoir un effet synergique.

4.2 Bénéfices cliniques

4.2.1 Parodonte

L'étude de **Makhlouf et al.** en 2012 (83) portant sur un traitement associant détartrage-surfaçage avec une irradiation laser (10 séances, 830 nm, 100 mW, 3 J/point, 3 J/cm2) avec un recul de 12 mois montre une réduction de la profondeur de poche ainsi qu'une augmentation de la densité osseuse radiographique par rapport au groupe témoin.

A retenir :

La plupart des autres études cliniques chez l'homme concernant les effets des LLLT dans le cadre du traitement parodontal n'évalue pas les répercussions du traitement sur le volume ou la qualité de l'os alvéolaire.

4.2.2 Implantologie

Un certain nombre d'études in vitro et chez l'animal sur les LLLT ont rapporté des résultats prometteurs concernant l'amélioration du processus de guérison osseuse, mais peu de données sont disponibles concernant ces effets sur l'ostéointégration de l'implant.

Khadra et al. (65) estiment qu'aucun protocole standard d'irradiation LLLT n'a encore été définit comme référence pour la dentisterie implantaire. On observe qu'il existe de grandes variations dans le choix de l'irradiance et des longueurs d'onde pour l'utilisation des LLLT sur le tissu osseux.

La seule étude clinique chez l'homme publiée à l'heure actuelle portant sur les effets des LLLT en implantologie est celle de **Garcia-Morales** en 2012 (37).

Leur étude portait sur l'effet LLLT sur la stabilité des implants au moyen de l'analyse de la fréquence de résonance (RFA).

Trente implants ont été distribués bilatéralement dans les mandibules de huit patients au niveau postérieur. Sur le côté expérimental, les implants ont été soumis à une LLLT (830 nm ; 86 mW ; 92,1 J/cm2 ; 0,25 J ; 3 s/point ; 20 points) (Figure 44).

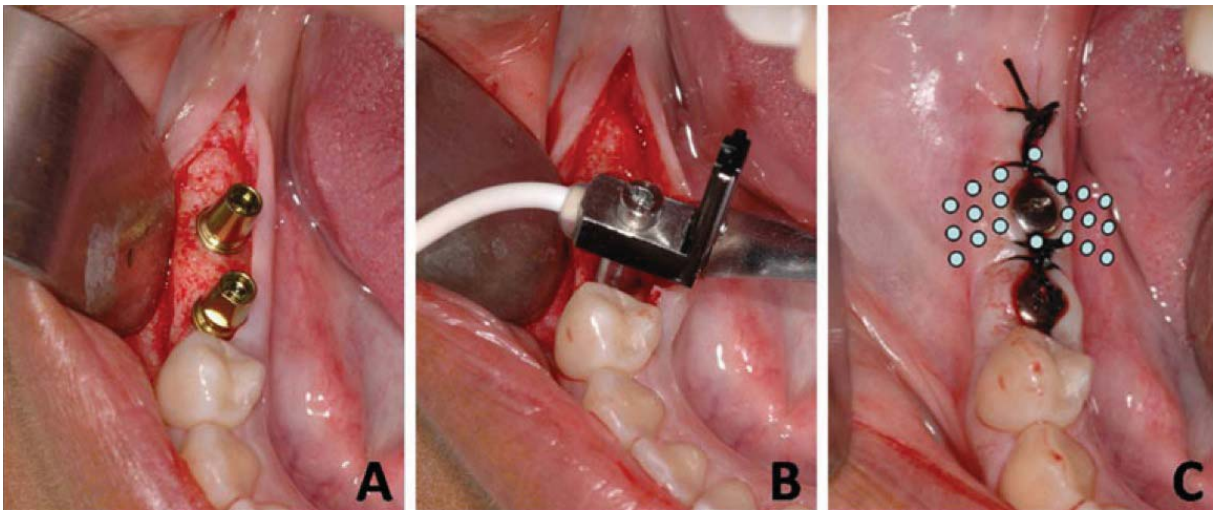


Figure 44. (a) Implants en place
(b) Transducteur en place sur un implant
(c) Points d'irradiation pour un implant

La première irradiation a été effectuée immédiatement après l'intervention, et a été répétée toutes les 48 h dans les 14 premiers jours. Le quotient de stabilité initial de l'implant (ISQ) a été mesuré au moyen de la RFA. De nouvelles mesures d'ISQ ont été faites après 10 jours, 3, 6, 9 et 12 semaines. Les valeurs initiales de l'ISQ ont varié de 65 à 84, avec une moyenne de 76, subissant une baisse significative de la 10ème journée à la 6ème semaine dans le groupe irradié, et présentant une augmentation progressive de la 6ème à la 12ème semaine.

Les valeurs ISQ les plus élevées ont été observées au 10ème jour dans le groupe irradié ; et les valeurs les plus basse à la 6ème semaine, dans les deux groupes.

Dans le cadre de cette étude, aucune preuve n'a été trouvée d'un effet des LLLT sur la stabilité des implants lorsqu'elle est mesurée par RFA.

A retenir :

Puisque qu'une stabilité primaire élevée et une bonne qualité de l'os sont des facteurs majeurs dans la rigidité du couple os-implant, l'addition d'une LLLT ne peut avoir que peu d'impact au niveau macroscopique.

D'autres études avec des paramètres de LLLT différents, et des conditions osseuses différentes sont nécessaires afin d'obtenir une meilleure compréhension des événements à l'interface os-implant.

4.2.3 Avulsions dentaires

En 1993, **Fernando et al.** (33) réalisent une étude comparative randomisée en double aveugle pour évaluer l'efficacité des LLLT dans la réduction de la douleur postopératoire et la tuméfaction chez des patients subissant l'avulsion bilatérale des molaires mandibulaires incluses. La guérison des alvéoles a également été comparée après 1 semaine. Les résultats n'ont montré aucune différence significative dans la douleur et la tuméfaction au troisième jour post opératoire ; et aucune différence au niveau de la guérison des alvéoles au septième jour post opératoire.

En 2012, **Saber et al.** (117) évaluent les effets des LLLT sur la douleur post-opératoire après avulsion chirurgicale d'une molaire mandibulaire incluse sur un échantillon de 100 patients.
Les tests statistiques ont montré une diminution significative de l'intensité de la douleur dans le groupe laser, mais aucune différence significative sur la durée de la douleur.

En 2012, **Paschoal et al.** (99) évaluent les effets des LLLT sur le processus de cicatrisation et les niveaux de douleur après l'extraction de prémolaires chez des adolescents.
Ils effectuent une étude randomisée en double aveugle, chez 14 patients qui devaient subir une ablation chirurgicale des prémolaires.
L'irradiation (830nm, 100mW, 5,1J) est effectuée en trois points différents en bouche, à 1 cm du tissu cible, immédiatement, 48 et 72 h après l'intervention chirurgicale.
Le processus de cicatrisation a été évalué par un examinateur indépendant par inspection visuelle avec l'aide de photographies numériques au stade initial et 2, 7 et 15 jours après l'opération. Les patients inscrivaient le degré de la douleur selon une échelle visuelle analogique (EVA).
En comparaison avec le groupe placebo, le groupe test a montré une plus faible intensité de douleur, mais cette différence n'était pas statistiquement significative, à n'importe quel point dans le temps. Le processus de cicatrisation était similaire dans les deux groupes.

En 2012, **Lopez-Ramirez et al.** (79) évaluent les effets analgésiques et anti-inflammatoires des LLLT après l'ablation chirurgicale d'une troisième molaire inférieure. Une étude prospective, randomisée, en double aveugle a été réalisée chez 20 patients sains avec deux troisièmes molaires inférieures incluses. L'application d'une LLLT a été effectuée de manière aléatoire sur l'un des deux côtés (810 nm, 5 J/cm2, 500mW) après la chirurgie.
Les évaluations de la douleur postopératoire, trismus, et la tuméfaction ont été faites.
Le niveau de la douleur dans les premières heures après la chirurgie était plus faible sur le côté irradié, bien que non significatif.
La tuméfaction et le trismus aux 2ème et 7ème jours post opératoires étaient légèrement plus élevés dans le groupe témoin, mais non statistiquement significatif.
L'application d'une LLLT avec les paramètres utilisés dans cette étude n'a pas montré d'effet bénéfique dans la réduction de la douleur, la tuméfaction ou le trismus après l'ablation des troisièmes molaires inférieures.

En 2012, **Brignardello-Petersen et al.** (16) réalisent une méta-analyse sur l'efficacité et l'innocuité des LLLT dans la réduction de la douleur, de la tuméfaction et du trismus après l'ablation chirurgicale des troisièmes molaires mandibulaires (DDS) incluses.
Sur les cinq dernières années, l'ensemble des essais contrôlés randomisés et quasi-randomisés qui ont évalué les effets de tout type de LLLT, par rapport à des traitements actifs ou inactifs, chez des patients subissant l'ablation chirurgicale des DDS ont été sélectionnés, puis les essais biaisés ont été éliminés ; 10 essais ont été retenus.
En raison de l'hétérogénéité des interventions et de l'évaluation des résultats, les résultats concernant la douleur et la tuméfaction n'étaient pas quantitatif, de plus ils n'indiquaient aucun effet bénéfique des LLLT par rapport au placebo.
Les patients recevant une LLLT avaient respectivement en moyenne un trismus inférieur de 4,2 mm et 5,2 mm au deuxième et septième jour après la chirurgie.
Leurs conclusions sont que les LLLT n'apportent aucun avantage sur la tuméfaction ou la douleur, et un bénéfice modéré sur le trismus après le retrait des DDS. Il est nécessaire de normaliser l'intervention et l'évaluation des résultats afin d'étudier l'efficacité des LLLT.

A retenir :

Les études disponibles actuellement concernant les LLLT et les avulsions chirurgicales ne prennent pas en compte la cicatrisation de l'os alvéolaire.

De plus, ces résultats ne permettent pas de dégager un résultat statistiquement significatif des bénéfices des LLLT sur la réduction de la douleur, de la tuméfaction ou du trismus lors d'une avulsion chirurgicale.

D'autres études avec des échantillons significatifs, une intervention et une interprétation des résultats normalisées sont nécessaires.

5 Conclusions

Tout d'abord, la rédaction de ce travail met en lumière certains faits concernant la littérature disponible sur le sujet :

- D'une part, le manque d'un accord international fait que la question de la nomenclature est loin d'être résolue, ce qui complique la recherche de littérature sur ce sujet, mais le terme de LLLT est à retenir.
- D'autre part, bien que la littérature concernant les thérapies laser-assistées soit étoffée, celle concernant spécifiquement les études cliniques LLLT est plus modeste, notamment en odontologie.
- De plus, l'analyse objective des paramètres utilisés dans les études sur les LLLT, longueur d'onde mise à part, est rendue difficile car beaucoup d'auteurs fournissent des chiffres avec de mauvaises unités, ou ne donnent que la puissance de fonctionnement du laser sans mesurer la puissance réelle délivrée, ou confondent puissance, irradiance et fluence, ces biais sont souvent relevés dans les méta-analyses. De fait, il serait hasardeux de prodiguer au lecteur des paramètres d'irradiation précis en vue d'une utilisation clinique.

Puis, en ce qui concerne les bénéfices cliniques :

- Les LLLT montrent des résultats prometteurs in vitro en ce qui concerne la réduction de l'inflammation, la stimulation de la prolifération et de la maturation des fibroblastes, des kératinocytes, des ostéoblastes, l'accélération de l'angiogenèse, de l'attache au titane.
- Bien souvent ces effets sont retrouvés chez l'animal, avec pour bénéfices cliniques observés une inflammation moindre, une phase de réparation tissulaire plus précoce, une fermeture et une ré-épithélialisation des plaies plus rapide, une guérison des alvéoles dentaires post-extractionnelles plus rapide, une meilleure ostéointégration implantaire.

- Cependant, de nombreuses publications ou études sur modèle humain, concernent souvent des tissus musculaires ou cutanés, éloignés du tissu osseux, contrairement au tissu gingival. Les longueurs d'ondes utilisées et les puissances délivrées ne peuvent donc pas être transposés.
- Les effets des LLLT pourraient apporter des bénéfices indéniables aux patients dans les traitements parodontaux, les chirurgies des tissus mous et durs, et dans le domaine de l'implantologie.
- De plus, les LLLT présentent des avantages non négligeables car ce sont des techniques non pharmacologiques et non invasives, avec un faible taux d'effets secondaires.
- Si les LLLT, combinés à un traitement parodontal conventionnel, comme la littérature le montre, permettent d'améliorer la diminution de la profondeur de poche, de l'inflammation et des saignements gingivaux, ainsi que la cicatrisation des greffes ; les études cliniques chez l'homme sur les tissus de la cavité buccale ne permettent pas à l'heure actuelle de démontrer un effet bénéfique mesurable des LLLT sur les thérapeutiques suivantes :
    - La chirurgie pré-implantaire, la péri-implantite et l'implantologie de manière générale ne bénéficient pas d'études spécifiques sur les effets des LLLT.
    - Les infections endodontiques ainsi que la chirurgie péri-apicale non plus.
    - Les effets des LLLT lors des avulsions dentaires sont différents suivants les études consultées, avec une action soit sur la douleur, soit sur le trismus, mais les résultats ne sont pas concordants, ou peu significatif, et ne semblent pas influencer la cicatrisation osseuse et gingivale.
    - Les effets des LLLT sur le niveau ou la qualité de l'os avec une maladie parodontale ne sont pas étudiés.
- Cette énumération, qui semble poser les limites de l'utilisation des LLLT, représente de fait leurs perspectives d'avenir, ainsi les champs d'application de cette thérapeutique ne peuvent que s'étendre ; comme par exemple une étude pilote associant des cellules souches, très prometteuses (116), avec des LLLT dans le traitement parodontal régénératif (27).

Ensuite, à propos de la mise en œuvre clinique des LLLT en odontologie :

- En utilisation extra-buccale, il faut se tourner vers l'utilisation d'un appareil dédié à cet usage, constitué d'un ensemble de LED, ou de lasers (voir annexes); avec des indications encore émergeantes comme le trismus, la xérostomie, la dermatite, la fibrose. Ces indications ne permettent pas une utilisation au cabinet dentaire avec un coût raisonnable.

- En revanche, en intra-buccal, l'utilisation de la technologie laser et de « TIPS » (embouts à usage unique en fibre optique) permet de répondre aux contraintes d'accès au site, de précision dans l'application et d'hygiène, mais il existe aussi une instrumentation spécifique similaire dans sa forme aux lampes à polymériser (voir annexes).
    - Les lasers qui semblent les plus efficaces dans les LLLT (GaAlAs et Helium-Neon) sont déjà présents dans certains cabinets dentaires, avec de nombreuses indications cliniques, qui elles, permettent de rentabiliser le coût des ces appareils, ce que les LLLT ne permettent pas, car n'étant en soi qu'un adjuvant à nos thérapeutiques, ils ne constituent pas un acte clinique facturable en tant que tel.
    - De plus, il convient de rappeler que l'utilisation d'un laser paramétré pour d'autres thérapeutiques entraîne une biostimulation en périphérie des effets visibles.
    - Leur utilisation pour les LLLT requière un mode de fonctionnement souvent appelé biostimulation, avec une fibre de diamètre plus élevé, ou des lentilles défocalisantes.
    - Leur utilisation fait sens dans le rapport temps au fauteuil/bénéfice/coût en les associant à des thérapeutiques utilisant déjà le laser, notamment le protocole H_2O_2+ laser en parodontologie.

- Les précautions :
    - Il est nécessaire de suivre une formation, de respecter les données préconisées par les constructeurs, et enfin de s'assurer que sa machine reste performante.
    - Les yeux du patient et du personnel soignant doivent être protégés avec des lunettes adaptées.
    - Les temps d'application et la puissance délivrée doivent être très précis car les doses nécessaires et suffisantes sont très faibles afin d'obtenir un effet bénéfique, mais ces protocoles précis restent encore à définir.

Enfin, les LLLT ont été, et restent encore parfois, controversés en médecine traditionnelle, la faute incombe à une connaissance encore incomplète des mécanismes cellulaires mis en jeu. Mais de nouvelles avancées dans la compréhension des mécanismes des LLLT continueront à être réalisées dans un avenir proche, qui conduiront à une plus grande acceptation des LLLT.

6 Annexes

6.1 Instrumentation spécifique LLLT pour usage extra-buccal et médical

Sonde de la société Thor, 56 diodes 660 nm, 10mW et 48 diodes 850 nm, 30mW, pour un total de 2W. Les prix varient de 4 000 à 17 000 $.

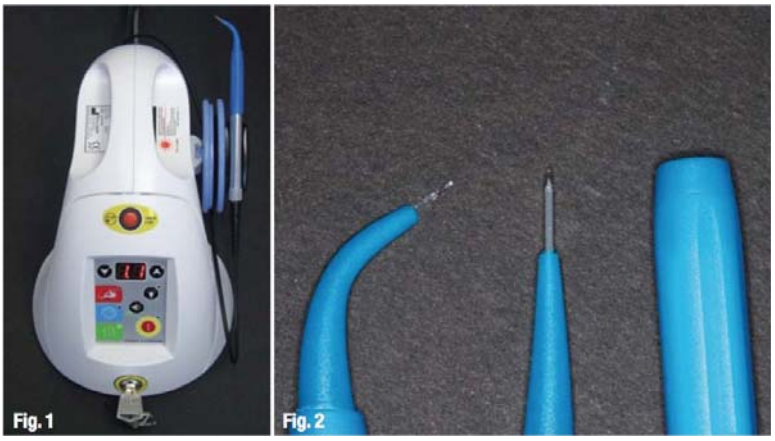
Sonde de la société Thor, 5 lasers diode de 400 mW, pour un total de 2W

Sonde la société Thor, un laser diode 810 nm de 200 mW

6.2 Instrumentation LLLT adaptée un usage intra-buccal

Sonde de la société Thor, un laser diode 810 nm de 200 mW. Utilisation pour les LLLT et la photo-polymérisation

Laser Diode 810 nm de 8 W, de la société A.R.C. Laser
avec comme applications l'endodontie, la parodontologie, la chirurgie, la biostimulation, l'éclaircissement cosmétique.



Laser diode Picasso, AMD-Laser, Dentsply, de 0,5 à 7 W, 810 nm. 2750 $
L'embout à droite sur la figure 2 est destiné à l'utilisation en mode LLLT.
De nombreuse applications cliniques : l'endodontie, la parodontologie, la chirurgie, la biostimulation, l'éclaircissement cosmétique.

7 Table des illustrations

Figure 1. Muqueuse masticatrice 7
Figure 2. Epithélium malpighien kératinisé 9
Figure 3. Kératinocytes. 10
Figure 4. Surface d'un épithélium kératinisé 11
Figure 5. Cellule de Langerhans 12
Figure 6. Présence de collagène IV sur la lamina lucida 13
Figure 7.Fibroblastes allongés au sein de fibres de collagènes 14
Figure 8. Vaisseaux du chorion 15
Figure 9. Mandibule. Section perpendiculaire au rebord alvéolaire 16
Figure 10. Os alvéolaire : section perpendiculaire avec dent enchâssée 17
Figure 11. Organes principaux d'un dispositif laser 26
Figure 12. Absorption et émission des photons 27
Figure 13. Le milieu actif est au repos. 28
Figure 14.Spectres d'absorption des chromophores dans les tissus vivants 37
Figure 15. La chaîne respiratoire mitochondriale. 38
Figure 16. Absorption de la lumière rouge par les photo accepteurs 39
Figure 17. Les voies de signalisations cellulaires déclenchées par LLLT 39
Figure 18. Libération de NO de la cox2 40
Figure 19. Les ROS formés par les effets des LLLT dans les mitochondries 42
Figure 20. Les effets des LLLT sur la signalisation cellulaire 43
Figure 21. Les effets bénéfiques des LLLT sur les tissus 44
Figure 22. Courbe biphasique d'Arndt-Schulz 46
Figure 23. Les voies d'activation de l'apoptose 48
Figure 24. Un laser diode GaAlAs 809 nm oralaser 56
Figure 25. Microphotographies montrant des cultures de fibroblastes 58
Figure 26. MEB montrant la morphologie des cellules épithéliales en culture 61
Figure 27. Mécanisme d'action des LLLT sur la synthèse de VEGF 65
Figure 28. Groupe Contrôle 70
Figure 29. Groupe Laser 71
Figure 30. Réaction inflammatoire aiguë dans le groupe témoin 72

Figure 31. Groupe contrôle (A) collagène mince 73
Figure 32. Analyse quantitative des vaisseaux..... 74
Figure 33. Pourcentage d'échantillons positifs (A). 77
Figure 34. Etat histopathologique de la gencive avant traitement..... 78
Figure 35. Etat histopathologique de la gencive après traitement conventionnel..... 78
Figure 36. Etat histopathologique de la gencive après le 3ème traitement au laser 79
Figure 37. Etat histopathologique de la gencive après le 6ème traitement au laser 79
Figure 38. Etat histopathologique de la gencive après le 10ème traitement au laser 80
Figure 39. Vue clinique d'un patient nécessitant une gingivectomie 83
Figure 40. MEB montrant la morphologie cellulaire 3h après l'attachement..... 87
Figure 41. Coupe histologique de l'implant in situ..... 92
Figure 42. Elévation bilatérale du plancher sinusal avec l'os spongieux..... 93
Figure 43. (a) Deux biopsies sont obtenues à partir de chaque site greffé. 93
Figure 44. (a) Implants en place..... 97

8 Bibliographie

1. **Phénomènes biologiques survenant dans les phases successives de la cicatrisation**. [en ligne]. Disponible sur: http://www.sffpc.org/ (consulté le 18/02/13)

2. AGAIBY A.D., GHALI L.R., WILSON R.*, et al.*
Laser modulation of angiogenic factor production by T-lymphocytes.
Lasers in surgery and medicine, 2000; 26(4):357-363.

3. AIMBIRE F., ALBERTINI R., PACHECO M.T.*, et al.*
Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNFalpha levels in acute inflammation.
Photomedicine and laser surgery, 2006; 24(1):33-37.

4. ALEKSIC V., AOKI A., IWASAKI K.*, et al.*
Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK.
Lasers in medical science, 2010; 25(4):559-569.

5. ALEXANDRATOU E., YOVA D., HANDRIS P.*, et al.*
Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy.
Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology, 2002; 1(8):547-552.

6. ALMEIDA-LOPES L., RIGAU J., ZANGARO R.A.*, et al.*
Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence.
Lasers in surgery and medicine, 2001; 29(2):179-184.

7. AMORIM J.C., DE SOUSA G.R., DE BARROS SILVEIRA L.*, et al.*
Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy.
Photomedicine and laser surgery, 2006; 24(5):588-594.

8. ANGGARD E.
Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine.
Lancet, 1994; 343(8907):1199-1206.

9. AURIOL M., CHARPENTIER Y.L.
Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires.
EMC (Elsevier, Paris), Stomatologie, 22-007-M-10, 1998.

10. AYKOL G., BASER U., MADEN I.*, et al.*
The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment.
Journal of periodontology, 2011; 82(3):481-488.

11. BASSO F.G., PANSANI T.N., TURRIONI A.P.*, et al.*
In vitro wound healing improvement by low-level laser therapy application in cultured gingival fibroblasts.
International journal of dentistry, 2012; 2012:719452.

12. BASSO F.G., OLIVEIRA C.F., KURACHI C.*, et al.*
Biostimulatory effect of low-level laser therapy on keratinocytes in vitro.
Lasers in medical science, 2013; 28(2):367-374.

13. BEVELANDER G.
Éléments d'histologie.
Saint-Louis : Mosby Company, Paris : Maloine; 1973. 335 p.

14. BJORDAL J.M., JOHNSON M.I., IVERSEN V.*, et al.*
Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials.
Photomedicine and laser surgery, 2006; 24(2):158-168.
15. BJORDAL J.M., LOPES-MARTINS R.A., IVERSEN V.V.
A randomised, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendinitis with microdialysis measurement of peritendinous prostaglandin E2 concentrations.
British journal of sports medicine, 2006; 40(1):76-80; discussion 76-80.
16. BRIGNARDELLO-PETERSEN R., CARRASCO-LABRA A., ARAYA I.*, et al.*
Is adjuvant laser therapy effective for preventing pain, swelling, and trismus after surgical removal of impacted mandibular third molars? A systematic review and meta-analysis.
Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2012; 70(8):1789-1801.
17. BRONDON P., STADLER I., LANZAFAME R.J.
A study of the effects of phototherapy dose interval on photobiomodulation of cell cultures.
Lasers in surgery and medicine, 2005; 36(5):409-413.
18. BROWN G.C.
Nitric oxide as a competitive inhibitor of oxygen consumption in the mitochondrial respiratory chain.
Acta physiologica Scandinavica, 2000; 168(4):667-674.
19. CALABRESE E.J.
Nitric oxide: biphasic dose responses.
Critical reviews in toxicology, 2001; 31(4-5):489-501.
20. CARIOU R., TOBELEM G.
Angiogenesis: from biological process to therapy.
Nouvelle revue francaise d'hematologie, 1989; 31(3):175-177.
21. CHAPUT B., COURTADE-SAÏDI M., BONNECAZE G.D.*, et al.*
Anomalies de la cicatrisation.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique 2012;7(2):1-12 [Article 45-011], 2012.
22. CHEN A.C., ARANY P.R., HUANG Y.Y.*, et al.*
Low-level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts.
PloS one, 2011; 6(7):e22453.
23. CHOI B.K., MOON S.Y., CHA J.H.*, et al.*
Prostaglandin E(2) is a main mediator in receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-dependent osteoclastogenesis induced by Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Treponema socranskii.
Journal of periodontology, 2005; 76(5):813-820.
24. CORAZZA A.V., JORGE J., KURACHI C.*, et al.*
Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources.
Photomedicine and laser surgery, 2007; 25(2):102-106.

25. DAMANTE C.A., DE MICHELI G., MIYAGI S.P.*, et al.*
Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts.
Lasers in medical science, 2009; 24(6):885-891.
26. DAY R.M., SUZUKI Y.J.
Cell proliferation, reactive oxygen and cellular glutathione.
Dose-response : a publication of International Hormesis Society, 2005; 3(3):425-442.
27. DE PAULA EDUARDO C., DE FREITAS P.M., ESTEVES-OLIVEIRA M.*, et al.*
Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review.
Lasers in medical science, 2010; 25(6):781-792.
28. DEMIDOVA-RICE T.N., SALOMATINA E.V., YAROSLAVSKY A.N.*, et al.*
Low-level light stimulates excisional wound healing in mice.
Lasers in surgery and medicine, 2007; 39(9):706-715.
29. DENTAL-LASER-ACADEMY
[en ligne]. Disponible sur: http://www.dental-laser-academy.com (consulté le 24/02/13)
30. EBRAHIMI T., MOSLEMI N., ROKN A.*, et al.*
The influence of low-intensity laser therapy on bone healing.
J Dent (Tehran), 2012; 9(4):238-248.
31. FAHIMIPOUR F., NOURUZIAN M., ANVARI M.*, et al.*
Effect of low-level laser therapy on experimental wounds of hard palate mucosa in mice.
Indian journal of experimental biology, 2011; 49(5):357-361.
32. FENG J., ZHANG Y., XING D.
Low-power laser irradiation (LPLI) promotes VEGF expression and vascular endothelial cell proliferation through the activation of ERK/Sp1 pathway.
Cellular signalling, 2012; 24(6):1116-1125.
33. FERNANDO S., HILL C.M., WALKER R.
A randomised double blind comparative study of low level laser therapy following surgical extraction of lower third molar teeth.
The British journal of oral & maxillofacial surgery, 1993; 31(3):170-172.
34. FILLIPIN L.I., MAURIZ J.L., VEDOVELLI K.*, et al.*
Low-level laser therapy (LLLT) prevents oxidative stress and reduces fibrosis in rat traumatized Achilles tendon.
Lasers in surgery and medicine, 2005; 37(4):293-300.
35. FUJIMOTO K., KIYOSAKI T., MITSUI N.*, et al.*
Low-intensity laser irradiation stimulates mineralization via increased BMPs in MC3T3-E1 cells.
Lasers in surgery and medicine, 2010; 42(6):519-526.
36. GALLAND F.
La réaction inflammatoire.
[en ligne]. Disponible sur: http://biologie.univ-mrs.fr/ (consulté le 28/02/13)
37. GARCIA-MORALES J.M., TORTAMANO-NETO P., TODESCAN F.F.*, et al.*
Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: a double-blind randomized clinical study.
Lasers in medical science, 2012; 27(4):703-711.

38. GASPARYAN, BRILL, MAKELA.
Activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF) induced angiogenesis under influence of low level laser radiation in vitro.
Progress in biomedical optics and imaging, 2006; 7(26).
39. GAVISH L., PEREZ L., GERTZ S.D.
Low-level laser irradiation modulates matrix metalloproteinase activity and gene expression in porcine aortic smooth muscle cells.
Lasers in surgery and medicine, 2006; 38(8):779-786.
40. GAVISH L., PEREZ L.S., REISSMAN P.*, et al.*
Irradiation with 780 nm diode laser attenuates inflammatory cytokines but upregulates nitric oxide in lipopolysaccharide-stimulated macrophages: implications for the prevention of aneurysm progression.
Lasers in surgery and medicine, 2008; 40(5):371-378.
41. GERBI M.E., MARQUES A.M., RAMALHO L.M.*, et al.*
Infrared laser light further improves bone healing when associated with bone morphogenic proteins: an in vivo study in a rodent model.
Photomedicine and laser surgery, 2008; 26(1):55-60.
42. GIGO-BENATO D., GEUNA S., DE CASTRO RODRIGUES A.*, et al.*
Low-power laser biostimulation enhances nerve repair after end-to-side neurorrhaphy: a double-blind randomized study in the rat median nerve model.
Lasers in medical science, 2004; 19(1):57-65.
43. GRECO M., GUIDA G., PERLINO E.*, et al.*
Increase in RNA and protein synthesis by mitochondria irradiated with helium-neon laser.
Biochemical and biophysical research communications, 1989; 163(3):1428-1434.
44. GRINSTEIN E., JUNDT F., WEINERT I.*, et al.*
Sp1 as G1 cell cycle phase specific transcription factor in epithelial cells.
Oncogene, 2002; 21(10):1485-1492.
45. GROSSMAN N., SCHNEID N., REUVENI H.*, et al.*
780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: involvement of reactive oxygen species.
Lasers in surgery and medicine, 1998; 22(4):212-218.
46. HAKKINEN L., UITTO V.J., LARJAVA H.
Cell biology of gingival wound healing.
Periodontology 2000, 2000; 24:127-152.
47. HAWKINS D., ABRAHAMSE H.
Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts.
Photomedicine and laser surgery, 2006; 24(6):705-714.
48. HAXSEN V., SCHIKORA D., SOMMER U.*, et al.*
Relevance of laser irradiance threshold in the induction of alkaline phosphatase in human osteoblast cultures.
Lasers in medical science, 2008; 23(4):381-384.
49. HOCK J.M., CENTRELLA M., CANALIS E.
Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication.
Endocrinology, 1988; 122(1):254-260.

50. HOFMANN F., AMMENDOLA A., SCHLOSSMANN J.
Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases.
Journal of cell science, 2000; 113 (Pt 10):1671-1676.
51. HOPKINS J.T., MCLODA T.A., SEEGMILLER J.G.*, et al.*
Low-Level Laser Therapy Facilitates Superficial Wound Healing in Humans: A Triple-Blind, Sham-Controlled Study.
Journal of athletic training, 2004; 39(3):223-229.
52. HUANG S.S., ZHENG R.L.
Biphasic regulation of angiogenesis by reactive oxygen species.
Die Pharmazie, 2006; 61(3):223-229.
53. HUANG Y.Y., SHARMA S.K., CARROLL J.*, et al.*
Biphasic dose response in low level light therapy - an update.
Dose-response, 2011; 9(4):602-618.
54. HUSSEIN A.J., ALFARS A.A., FALIH M.A.*, et al.*
Effects of a low level laser on the acceleration of wound healing in rabbits.
North American journal of medical sciences, 2011; 3(4):193-197.
55. IMLAY J.A.
Cellular defenses against superoxide and hydrogen peroxide.
Annual review of biochemistry, 2008; 77:755-776.
56. JAKSE N., PAYER M., TANGL S.*, et al.*
Influence of low-level laser treatment on bone regeneration and osseointegration of dental implants following sinus augmentation. An experimental study on sheep.
Clinical oral implants research, 2007; 18(4):517-524.
57. JIANG J., LICHTLER A.C., GRONOWICZ G.A.*, et al.*
Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling.
Bone, 2006; 39(3):494-504.
58. KAQUELER J.C., DECOMBAS M., MAY O.L.
Structures buccodentaires en microscopie électronique à balayage.
Paris : Masson; 1989. 204 p.
59. KARU T.
Laser biostimulation: a photobiological phenomenon.
Journal of photochemistry and photobiology B, Biology, 1989; 3(4):638-640.
60. KARU T.
Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells.
Journal of photochemistry and photobiology B, Biology, 1999; 49(1):1-17.
61. KARU T.I.
Effects of visible radiation on cultured cells.
Photochemistry and photobiology, 1990; 52(6):1089-1098.
62. KARU T.I., AFANAS'EVA N.I.
Cytochrome c oxidase as the primary photoacceptor upon laser exposure of cultured cells to visible and near IR-range light.
Doklady Akademii nauk, 1995; 342(5):693-695.
63. KARU T.I., KOLYAKOV S.F.
Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy.
Photomedicine and laser surgery, 2005; 23(4):355-361.

64. KHADRA M., KASEM N., HAANAES H.R., *et al.*
Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy.
Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, 2004; 97(6):693-700.
65. KHADRA M., RONOLD H.J., LYNGSTADAAS S.P., *et al.*
Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: an experimental study in rabbits.
Clinical oral implants research, 2004; 15(3):325-332.
66. KHADRA M.
The effect of low level laser irradiation on implant-tissue interaction. In vivo and in vitro studies.
Swedish dental journal Supplement, 2005; (172):1-63.
67. KHADRA M., KASEM N., LYNGSTADAAS S.P., *et al.*
Laser therapy accelerates initial attachment and subsequent behaviour of human oral fibroblasts cultured on titanium implant material. A scanning electron microscope and histomorphometric analysis.
Clinical oral implants research, 2005; 16(2):168-175.
68. KHADRA M., LYNGSTADAAS S.P., HAANAES H.R., *et al.*
Determining optimal dose of laser therapy for attachment and proliferation of human oral fibroblasts cultured on titanium implant material.
Journal of biomedical materials research Part A, 2005; 73(1):55-62.
69. KHADRA M., LYNGSTADAAS S.P., HAANAES H.R., *et al.*
Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material.
Biomaterials, 2005; 26(17):3503-3509.
70. KLOTZ L.O., KRONCKE K.D., SIES H.
Singlet oxygen-induced signaling effects in mammalian cells.
Photochemical & photobiological sciences, 2003; 2(2):88-94.
71. KOZLOV V.L., RIABYKINA G.V., AKCHURIN R.S., *et al.*
The diagnosis of the dislocation and microdislocation of an endocardiac electrode based on x-ray and electrocardiographic study data.
Vestnik rentgenologii i radiologii, 1995; (5):32-36.
72. KREISLER M., CHRISTOFFERS A.B., AL-HAJ H., *et al.*
Low level 809-nm diode laser-induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts.
Lasers in surgery and medicine, 2002; 30(5):365-369.
73. KREISLER M., CHRISTOFFERS A.B., WILLERSHAUSEN B., *et al.*
Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study.
Journal of clinical periodontology, 2003; 30(4):353-358.
74. LANE N.
Cell biology: power games.
Nature, 2006; 443(7114):901-903.
75. LANE P., GROSS S.S.
Cell signaling by nitric oxide.
Seminars in nephrology, 1999; 19(3):215-229.

76. LANZAFAME R.J., STADLER I., KURTZ A.F.*, et al.*
Reciprocity of exposure time and irradiance on energy density during photoradiation on wound healing in a murine pressure ulcer model.
Lasers in surgery and medicine, 2007; 39(6):534-542.
77. LAVI R., SHAINBERG A., FRIEDMANN H.*, et al.*
Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells.
The Journal of biological chemistry, 2003; 278(42):40917-40922.
78. LEPPANEN V.M., PROTA A.E., JELTSCH M.*, et al.*
Structural determinants of growth factor binding and specificity by VEGF receptor 2.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010; 107(6):2425-2430.
79. LOPEZ-RAMIREZ M., VILCHEZ-PEREZ M.A., GARGALLO-ALBIOL J.*, et al.*
Efficacy of low-level laser therapy in the management of pain, facial swelling, and postoperative trismus after a lower third molar extraction. A preliminary study.
Lasers in medical science, 2012; 27(3):559-566.
80. LUBART R., WOLLMAN Y., FRIEDMANN H.*, et al.*
Effects of visible and near-infrared lasers on cell cultures.
Journal of photochemistry and photobiology B, Biology, 1992; 12(3):305-310.
81. LUBART R., EICHLER M., LAVI R.*, et al.*
Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity.
Photomedicine and laser surgery, 2005; 23(1):3-9.
82. LUBART R., LAVI R., FRIEDMANN H.*, et al.*
Photochemistry and photobiology of light absorption by living cells.
Photomedicine and laser surgery, 2006; 24(2):179-185.
83. MAKHLOUF M., DAHABA M.M., TUNER J.*, et al.*
Effect of adjunctive low level laser therapy (LLLT) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis.
Photomedicine and laser surgery, 2012; 30(3):160-166.
84. MELO V.A., ANJOS D.C., ALBUQUERQUE JUNIOR R.*, et al.*
Effect of low level laser on sutured wound healing in rats.
Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia, 2011; 26(2):129-134.
85. MESTER E., SZENDE B., GARTNER P.
The effect of laser beams on the growth of hair in mice.
Radiobiologia, radiotherapia, 1968; 9(5):621-626. Die Wirkung der Lasstrahlen auf den Haarwuchs der Maus.
86. MESTER E., SPIRY T., SZENDE B.*, et al.*
Effect of laser rays on wound healing.
American journal of surgery, 1971; 122(4):532-535.
87. MITKA M.
1998 Nobel Prize winners are announced: three discoverers of nitric oxide activity.
JAMA : the journal of the American Medical Association, 1998; 280(19):1648.
88. MIZUTANI K., MUSYA Y., WAKAE K.*, et al.*
A clinical study on serum prostaglandin E2 with low-level laser therapy.
Photomedicine and laser surgery, 2004; 22(6):537-539.

89. MOORE P., RIDGWAY T.D., HIGBEE R.G.*, et al.*
Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro.
Lasers in surgery and medicine, 2005; 36(1):8-12.
90. MORRONE G., GUZZARDELLA G.A., TORRICELLI P.*, et al.*
Osteochondral lesion repair of the knee in the rabbit after low-power diode Ga-Al-As laser biostimulation: an experimental study.
Artificial cells, blood substitutes, and immobilization biotechnology, 2000; 28(4):321-336.
91. NICOLA R.A., JORGETTI V., RIGAU J.*, et al.*
Effect of low-power GaAlAs laser (660 nm) on bone structure and cell activity: an experimental animal study.
Lasers in medical science, 2003; 18(2):89-94.
92. NOMURA K., YAMAGUCHI M., ABIKO Y.
Inhibition of interleukin-1beta production and gene expression in human gingival fibroblasts by low-energy laser irradiation.
Lasers in medical science, 2001; 16(3):218-223.
93. ORON U., YAAKOBI T., ORON A.*, et al.*
Attenuation of infarct size in rats and dogs after myocardial infarction by low-energy laser irradiation.
Lasers in surgery and medicine, 2001; 28(3):204-211.
94. ORON U., YAAKOBI T., ORON A.*, et al.*
Low-energy laser irradiation reduces formation of scar tissue after myocardial infarction in rats and dogs.
Circulation, 2001; 103(2):296-301.
95. OZAWA Y., SHIMIZU N., ABIKO Y.
Low-energy diode laser irradiation reduced plasminogen activator activity in human periodontal ligament cells.
Lasers in surgery and medicine, 1997; 21(5):456-463.
96. OZAWA Y., SHIMIZU N., KARIYA G.*, et al.*
Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells.
Bone, 1998; 22(4):347-354.
97. OZCELIK O., CENK HAYTAC M., KUNIN A.*, et al.*
Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study.
Journal of clinical periodontology, 2008; 35(3):250-254.
98. PARADIS V.
Cicatrisation normale et pathologique.
[en ligne]. Disponible sur: http://didel.script.univ-paris-diderot.fr/ (consulté le 20/02/13)
99. PASCHOAL M.A., SANTOS-PINTO L.
Therapeutic effects of low-level laser therapy after premolar extraction in adolescents: a randomized double-blind clinical trial.
Photomedicine and laser surgery, 2012; 30(9):559-564.
100. PASSARELLA S., CASAMASSIMA E., MOLINARI S.*, et al.*
Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser.
FEBS letters, 1984; 175(1):95-99.

101. PEJCIC A., ZLVKOVIC V.
Histological Examination of Gingiva Treated with Low-level Laser in Periodontal Therapy.
Journal of Oral Laser Applications, 2007; 7(1):37-43.
102. PEREIRA A.N., EDUARDO CDE P., MATSON E.*, et al.*
Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts.
Lasers in surgery and medicine, 2002; 31(4):263-267.
103. PEREIRA S.G., OAKLEY F.
Nuclear factor-kappaB1: regulation and function.
The international journal of biochemistry & cell biology, 2008; 40(8):1425-1430.
104. PETRI A.D., TEIXEIRA L.N., CRIPPA G.E.*, et al.*
Effects of low-level laser therapy on human osteoblastic cells grown on titanium.
Brazilian dental journal, 2010; 21(6):491-498.
105. PIVA J.A., ABREU E.M., SILVA VDOS S.*, et al.*
Effect of low-level laser therapy on the initial stages of tissue repair: basic principles.
Anais brasileiros de dermatologia, 2011; 86(5):947-954.
106. POURZARANDIAN A., WATANABE H., RUWANPURA S.M.*, et al.*
Effect of low-level Er:YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts.
Journal of periodontology, 2005; 76(2):187-193.
107. PRYOR W.A., HOUK K.N., FOOTE C.S.*, et al.*
Free radical biology and medicine: it's a gas, man!
American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology, 2006; 291(3):R491-511.
108. PUGLIESE L.S., MEDRADO A.P., REIS S.R.*, et al.*
The influence of low-level laser therapy on biomodulation of collagen and elastic fibers.
Pesquisa odontologica brasileira = Brazilian oral research, 2003; 17(4):307-313.
109. QADRI T., MIRANDA L., TUNER J.*, et al.*
The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation.
Journal of clinical periodontology, 2005; 32(7):714-719.
110. QADRI T., BOHDANECKA P., TUNER J.*, et al.*
The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation: a pilot study.
Lasers in medical science, 2007; 22(4):245-251.
111. REVEL T.D., DOGHMI K.
Physiologie de l'hémostase.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 22-009-D-20, 2004, 2004.
112. REY G., MISSIKA P.
Les lasers et la chirurgie dentaire, innovations et stratégies cliniques.
Rueil-Malmaison : CdP; 2010. 217 p.
113. REY G., MISSIKA P.
Traitements parodontaux et lasers en omnipratique dentaire.
Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2010. 200 p.
114. RIBEIRO I.W., SBRANA M.C., ESPER L.A.*, et al.*
Evaluation of the effect of the GaAlAs laser on subgingival scaling and root planing.
Photomedicine and laser surgery, 2008; 26(4):387-391.

115. ROCHKIND S., KOGAN G., LUGER E.G.*, et al.*
Molecular structure of the bony tissue after experimental trauma to the mandibular region followed by laser therapy.
Photomedicine and laser surgery, 2004; 22(3):249-253.
116. ROTA-GRAZIOSI L.
Les cellules souches, intérêts dans la régénération parodontale
Th: Chir. Dent., Nancy, 2012.
117. SABER K., CHINIFORUSH N., SHAHABI S.
The effect of low level laser therapy on pain reduction after third molar surgery.
Minerva stomatologica, 2012; 61(7-8):319-322.
118. SAFAVI S.M., KAZEMI B., ESMAEILI M.*, et al.*
Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva.
Lasers in medical science, 2008; 23(3):331-335.
119. SAKIHAMA H.
Effect of a helium-neon laser on cutaneous inflammation.
The Kurume medical journal, 1995; 42(4):299-305.
120. SAKURAI Y., YAMAGUCHI M., ABIKO Y.
Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts.
European journal of oral sciences, 2000; 108(1):29-34.
121. SAYGUN I., NIZAM N., URAL A.U.*, et al.*
Low-level laser irradiation affects the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin-like growth factor-I (IGF-I), and receptor of IGF-I (IGFBP3) from osteoblasts.
Photomedicine and laser surgery, 2012; 30(3):149-154.
122. SCHULZ H.
Uber die Theorie der Arzneimittelwirkung.
Virchows Archiv 108:423--434, 1877.
123. SENET P.
Physiologie de la cicatrisation cutanée.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-040-A-10, 2007, 2007.
124. SHAO X.H., YANG Y.P., DAI J.*, et al.*
Effects of He-Ne laser irradiation on chronic atrophic gastritis in rats.
World journal of gastroenterology : WJG, 2005; 11(25):3958-3961.
125. SHEFER G., PARTRIDGE T.A., HESLOP L.*, et al.*
Low-energy laser irradiation promotes the survival and cell cycle entry of skeletal muscle satellite cells.
Journal of cell science, 2002; 115(Pt 7):1461-1469.
126. SHIMIZU N., YAMAGUCHI M., GOSEKI T.*, et al.*
Inhibition of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells.
Journal of dental research, 1995; 74(7):1382-1388.
127. SHIMIZU N., MAYAHARA K., KIYOSAKI T.*, et al.*
Low-intensity laser irradiation stimulates bone nodule formation via insulin-like growth factor-I expression in rat calvarial cells.
Lasers in surgery and medicine, 2007; 39(6):551-559.

128. SHIVA S., GLADWIN M.T.
Shining a light on tissue NO stores: near infrared release of NO from nitrite and nitrosylated hemes.
Journal of molecular and cellular cardiology, 2009; 46(1):1-3.
129. STADLER I., EVANS R., KOLB B.*, et al.*
In vitro effects of low-level laser irradiation at 660 nm on peripheral blood lymphocytes.
Lasers in surgery and medicine, 2000; 27(3):255-261.
130. STEBBING A.R.
Hormesis--the stimulation of growth by low levels of inhibitors.
The Science of the total environment, 1982; 22(3):213-234.
131. STEIN A., BENAYAHU D., MALTZ L.*, et al.*
Low-level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro.
Photomedicine and laser surgery, 2005; 23(2):161-166.
132. STEIN E., KOEHN J., SUTTER W.*, et al.*
Initial effects of low-level laser therapy on growth and differentiation of human osteoblast-like cells.
Wiener klinische Wochenschrift, 2008; 120(3-4):112-117.
133. STORZ P.
Mitochondrial ROS--radical detoxification, mediated by protein kinase D.
Trends in cell biology, 2007; 17(1):13-18.
134. SUTHERLAND J.C.
Biological effects of polychromatic light.
Photochemistry and photobiology, 2002; 76(2):164-170.
135. TAKEDA Y.
Irradiation effect of low-energy laser on alveolar bone after tooth extraction. Experimental study in rats.
International journal of oral and maxillofacial surgery, 1988; 17(6):388-391.
136. TOWNSEND J.F., LUCKEY T.D.
Hormoligosis in pharmacology.
Journal of the American Medical Association, 1960; 173:44-48.
137. VAN BREUGEL H.H., BAR P.R.
Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photo-biomodulation of human fibroblasts in vitro.
Lasers in surgery and medicine, 1992; 12(5):528-537.
138. VERRECCHIA F.
La cicatrisation normale : mécanismes physiologiques et modèles expérimentaux.
[en ligne]. Disponible sur: http://www.cicatrisation.info (consulté le 04/03/13)
139. VIEGAS V.N., ABREU M.E., VIEZZER C.*, et al.*
Effect of low-level laser therapy on inflammatory reactions during wound healing: comparison with meloxicam.
Photomedicine and laser surgery, 2007; 25(6):467-473.
140. VIEIRA J.P.P.G., LOPES C.B., DEMARCO A.C.*, et al.*
Clinical Study of Laser Biomodulation (650 λ) After Free Gingival Grafts.
Journal of Oral Laser Applications, 2010; 10(4):159-163.

141. WEBER J.B., PINHEIRO A.L., DE OLIVEIRA M.G.*, et al.*
Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft.
Photomedicine and laser surgery, 2006; 24(1):38-44.
142. WERNER S., KRIEG T., SMOLA H.
Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing.
The Journal of investigative dermatology, 2007; 127(5):998-1008.
143. WU J.Y., WANG Y.H., WANG G.J.*, et al.*
Low-power GaAlAs laser irradiation promotes the proliferation and osteogenic differentiation of stem cells via IGF1 and BMP2.
PloS one, 2012; 7(9):e44027.
144. WU S., XING D., GAO X.*, et al.*
High fluence low-power laser irradiation induces mitochondrial permeability transition mediated by reactive oxygen species.
Journal of cellular physiology, 2009; 218(3):603-611.
145. YAAKOBI T., SHOSHANY Y., LEVKOVITZ S.*, et al.*
Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart.
Journal of Applied Physiology, 2001; 90(6):2411-2419.
146. YU W., NAIM J.O., LANZAFAME R.J.
The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts.
Photochemistry and photobiology, 1994; 59(2):167-170.
147. YU W., NAIM J.O., LANZAFAME R.J.
Effects of photostimulation on wound healing in diabetic mice.
Lasers in surgery and medicine, 1997; 20(1):56-63.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté d'Odontologie

Jury : Président : P.AMBROSINI – Professeur des Universités
Juges : N.MILLER – Maître des Conférences des Universités
E.BÖLÖNI– Assistante Hospitalier Universitaire
S.GALLINA – Docteur en Chirurgie Dentaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Monsieur PERRICHET Jean-Guilhem**

né(e) à: **DIJON (CÔTE D'OR)** le **6 décembre 1983**

et ayant pour titre : **« Les traitements par laser de faible puissance, effets sur la cicatrisation des tissus de la cavité buccale.»**

Le Président du jury

P.AMBROSINI

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie

J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 6504

NANCY, le 19.7.2013

Le Président de l'Université de Lorraine

P. MUTZENHARDT

PERRICHET Jean-Guilhem — Les traitements lasers de faible puissance, effets sur la cicatrisation des tissus de la cavité buccale.

Nancy 2013 – 120 pages

Th : Chir-Dent : Nancy : 2013

Mots clés :	**MeSH :**
LLLT	LLLT
LASER	LASER
Biostimulation	Biostimulation
Cicatrisation	Healing

Résumé :

PERRICHET Jean-Guilhem — Les traitements lasers de faible puissance, effets sur la cicatrisation des tissus de la cavité buccale.

Th : Chir-Dent : Nancy : 2013

La lumière peut avoir des effets variés sur l'organisme, en fonction de sa longueur d'onde et de son intensité, et les applications des traitements laser de faible puissance, couramment appelés LLLT, sont en progression dans une multitude de spécialités médicales.

Nous aborderons dans cette thèse la description des tissus de la cavité buccale, le processus de cicatrisation, puis les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine des effets biologiques des LLLT.

Ensuite, nous aborderons les études in vitro et in vivo, chez l'animal et chez l'homme afin de déterminer quel peuvent être les effets des LLLT sur la cicatrisation des tissus de la cavité buccale.

Membres du jury :

Pr P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
Dr N. Miller	Maître de conférence	Juge
Dr E. Bölöni	Assistante hospitalo universitaire	Juge
Dr S. Gallina	Docteur en Chirurgie Dentaire	Juge

Adresse de l'auteur :

PERRICHET Jean-Guilhem

83 A rue de Belfort — 25000 BESANÇON