

Situation clinique « normale »

Tissus de soutien de la dent ou tissus parodontaux normaux

La gencive : organisation du complexe dento-gingival

Anatomie gingivale

La gencive, élément d'un ensemble plus vaste nommé muqueuse buccale, est une des composantes tissulaires les plus concernées par les pathologies parodontales.

Le parodonte marginal se compose principalement d'une gencive, tissu épithélio-conjonctif venant s'attacher à la base des couronnes dentaires.

La gencive comprend :

- Un versant externe ou muqueuse masticatoire qui fait face à la cavité buccale. Cette face externe visible est composée d'un épithélium pluri-stratifié kératinisé d'une épaisseur moyenne de 250 µm. Ce versant est lui même subdivisé en :
 - une gencive marginale qui entoure le collet de la dent dont elle reste séparée par le sillon gingivo-dentaire ou sulcus, suivie par
 - une gencive attachée insérée à la surface externe de l'os alvéolaire, et dont le granité est dit en « peau d'orange ». Ce piqueté serait dû à l'insertion de bouquets de fibres de collagène qui structurent les crêtes de la lamina propria (le tissu conjonctif superficiel) et vient tendre l'épithélium, ce qui provoque des microdépressions sur la face externe de la gencive. En cas d'altération du collagène sous l'effet d'enzymes protéolytiques spécifiques (collagénase et autres), ce piqueté disparaîtrait;
 - une gencive qui devient papillaire au niveau des embrasures inter-dentaires; l'épithélium de la face externe s'invagine au niveau du collet des

dents et forme un manchon d'environ 2 mm de hauteur qui adhère à l'émail des dents au niveau de l'épithélium de jonction. Ce versant interne de la gencive marginale fait déjà partie du parodonte, et comprend un épithélium sulculaire et un épithélium de jonction. Cet épithélium de jonction s'attache sur les surfaces dentaires (émail ou ciment selon l'âge ou le degré de récession gingivale) par une attache épithéliale. Il n'est pas kératinisé et se compose de cellules basales et suprabasales. Au niveau du fond du sulcus, l'épithélium de jonction comprend 15 à 30 cellules, tandis qu'au niveau apical on trouve de 1 à 3 cellules. Les cellules de l'épithélium de jonction synthétisent une membrane basale particulière permettant l'adhésion de cet épithélium sur les surfaces dentaires. Des héli-desmosomes contribuent à cette attache.

- Le sulcus ou sillon gingivo-dentaire forme une collerette profonde de 0,5 à 3 mm, avec une moyenne de 1,8 mm chez le sujet sain. Il est délimité :
 - d'une part, dans sa profondeur par la surface libre de l'épithélium de jonction en continuité avec l'épithélium sulculaire (épithélium squameux stratifié, non kératinisé chez l'homme) qui forme le versant externe de ce sillon. La jonction épithélio/conjonctive est linéaire sur le versant de l'épithélium sulculaire, au contraire de la jonction entre l'épithélium gingival externe, où les crêtes sont extrêmement importantes;
 - d'autre part, par l'émail ou le ciment qui, selon l'âge du sujet, forme le versant interne du sulcus.

C'est le seul endroit de la muqueuse buccale où n'existe pas la barrière de perméabilité par laquelle diffusent polynucléaires et éléments sériques du conjonctif vers le milieu buccal, tandis que les produits de la plaque bactérienne peuvent diffuser du milieu buccal vers les tissus conjonctifs sous-jacents. Ce double courant est le théâtre de conflits ou d'équilibres entre les éléments de résistance tissulaire et d'agressions de la plaque bactérienne. De ce fait, l'épithélium de jonction constitue une des clefs pour l'initiation de la lésion parodontale. Cette sertissure donne naissance à une attache épithéliale qui se poursuit par une attache conjonctive constituée par du conjonctif supracrestal et par le ligament alvéolo-dentaire.

L'épithélium de jonction laisse transiter, même à l'état normal, un liquide ou fluide gingival où l'on trouve aussi des cellules desquamées et des polynucléaires neutrophiles, des éléments du sérum diffusant entre les cellules de l'épithélium de jonction. Quand il augmente d'épaisseur, il peut traduire, par sa composition, une altération du tissu gingival. Au sommet de la papille gingivale, se trouve la limite de la gencive libre, l'épithélium gingival externe kératinisé constituant l'autre versant.

Du côté de la muqueuse buccale, depuis le collet de la dent jusqu'aux joues ou aux lèvres, on peut observer successivement : la gencive (muqueuse masticatoire ou mucopériostée), puis, au-delà de la jonction muco-gingivale, la muqueuse alvéolaire de recouvrement.

Circonstance anatomique particulière, la gencive interdentaire est délimitée par un col, avec un pic lingual et labial, et une longue dépression entre eux.

Épithélium gingival

Il comprend un certain nombre de strates cellulaires en renouvellement constant. Depuis la partie la plus interne jusqu'à la surface, on trouve successivement, comme dans la peau, des cellules basales, épineuses, granulaires et une couche superficielle de cellules kératinisées. Cette dernière couche peut ne pas être présente dans certains territoires.

L'épithélium gingival est constitué en majorité (90 %) de kératinocytes qui se multiplient et passent par des transitions les conduisant vers une différenciation terminale, puis vers la formation de squames qui s'éliminent au fur et à mesure du renouvellement des populations cellulaires.

CELLULES BASALES

Ces cellules ont à la fois la propriété de synthétiser une bonne partie des composants moléculaires de la membrane basale sur laquelle elles développent des systèmes de jonction du type héli-desmosome, permettant leur ancrage. Ce sont des cellules qui se divisent et vont migrer vers les strates plus superficielles. Elles expriment très spécifiquement les cytokératines K5 (58kDa) et K14 (50kDa) et des récepteurs de l'EGF et du TGF- α (*T cell growth factor*, facteur de croissance des cellules T).

Les cellules basales constituent une population hétérogène comprenant :

- Un groupe de cellules germinales (*stem cells*) à grand potentiel de prolifération exprimant à leur surface des intégrines du type $\alpha_2\beta_1$ et $\alpha_3\beta_1$, regroupées le long de la jonction épithélio-mésenchymateuse par paquets. Isolées et mises en culture, elles continuent à se multiplier, ce qui traduit leur auto-régulation (Jones et coll., 1995).

- Un groupe de cellules d'amplification ou paraclone, qui effectuent un nombre restreint de divisions avant d'entrer en différenciation terminale.

Le fait de quitter la couche basale et la rupture de la relation cellule-matrice extracellulaire induit une forme particulière d'apoptose (*anoikis*).

CELLULES SUPRABASALES

Elles forment de 4 à 8 couches et expriment les cytokératines K1 (67kDa) et K10 (56,5kDa).

Elles synthétisent certains facteurs de croissance qui contribuent à bloquer leur cycle cellulaire, comme le TGF- β , et expriment des récepteurs au FGFb (*Fibroblast Growth Factor* basique), peut-être facteur de survie.

La différenciation terminale des kératinocytes est actuellement assimilée à une forme particulière d'apoptose avec rupture des jonctions intercellulaires sans fragmentation cellulaire.

On note à la surface de ces cellules la présence d'un protéoglycane (PG) intercellulaire ou Epican, un membre de la famille des CD44.

COUCHE ÉPINEUSE

Les kératinocytes forment entre eux un réseau tridimensionnel de desmosomes. On note à ce niveau la synthèse de protéines membranaires dont l'involucrine, déposée le long de la surface interne de la membrane et lui donnant une apparence ultrastructurale épaissie.

Les cellules présentent des *membrane-coating granules* ou corps d'Odland ou kératinosomes, impliqués dans la synthèse de lipides et la sécrétion de céramides dans les espaces intercellulaires des couches granulaires et de la strate cornée. Ces phospholipides constituent une véritable barrière de perméabilité.

COUCHE GRANULAIRE

À ce niveau s'effectue la synthèse finale de filaggrine, épaississant les filaments de cytokératine. Quand les cellules deviennent perméables, un flux calcique active une transglutaminase épidermique qui catalyse la formation de liaisons renforçant les protéines de l'enveloppe cellulaire.

COUCHE CORNÉE

Les cornéocytes synthétisent la loricine qui épaissit leur membrane péricellulaire. Ces cellules dépourvues de jonctions cellulaires sont assemblées par un complexe de résidus de desmosomes (cornéosomes) et de lipides (céramides) (Chapman et coll., 1991).

L'épithélium gingival, comme tout épithélium de recouvrement se renouvelle donc en permanence, par un équilibre entre multiplication cellulaire et desquamation de cellules anucléées. Les altérations pathologiques auront peu de prise sur ces tissus épithéliaux, imperméables aux bactéries et à leurs sous-produits. Leur potentiel de régénération constant, même chez l'homme âgé, constitue un élément favorable à la régénération tissulaire.

Épithélium de jonction et barrière de perméabilité de la muqueuse buccale

Ce tissu est limité par deux membranes basales : une membrane basale interne, constituée de collagène de type VIII, comportant l'ensemble des molécules adhésives classiques des membranes basales et permettant l'insertion des cellules épithéliales sur de l'émail ou du ciment; une membrane basale externe, constituée de collagène de type IV et d'un ensemble de protéines non collagéniques, insérant la couche basale de l'épithélium de jonction sur le tissu conjonctif sous-jacent.

On trouve au niveau de l'épithélium de jonction des kératinocytes présentant un plus fort taux de renouvellement que dans le reste de la muqueuse buccale et ne kératinisant pas.

Ces cellules expriment la cytokératine 19 (propre aux cellules basales), alors que l'épithélium sulculaire et buccal en sont dépourvus. Elles sont équipées d'un système lysosomal de vacuoles et de vésicules extrêmement développé.

Les espaces intercellulaires sont dilatés. On y trouve des polynucléaires et des fluides. La diffusion de ces fluides reste limitée à quelques couches cellulaires du côté de la jonction épithélio-conjonctive, ou entre les cornéocytes.

L'épithélium de jonction a la particularité d'être innervé, des terminaisons nerveuses intraépithéliales ont été mises en évidence (Nagata et coll., 1992; Maeda et coll., 1994).

Aux kératinocytes sont associées des cellules non kératinocytaires constituant 10 % de la population des cellules de l'épithélium. Il s'agit :

- des *cellules de Langerhans*, cellules dendritiques suprabasales sans jonctions intercellulaires avec les cellules voisines, contenant des inclusions en raquette ou bâtonnet (granules de Birbeck). Ces cellules sont dérivées de la moelle osseuse et présentent l'antigène au cours de la réponse immunitaire. Elles expriment les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Les cellules de Langerhans sont moins nombreuses dans la muqueuse buccale que dans la peau, et encore moins dans l'épithélium de jonction;
- des *cellules de Merkel* qui présentent quelques jonctions intercellulaires de type desmosome et des structures de type synaptique avec les nerfs adjacents. Ce sont des cellules sensorielles;
- des *mélanocytes* dérivés des crêtes neurales. Ils pénètrent les épithéliums autour de la 11^e semaine du développement embryonnaire sans établir de jonctions avec les kératinocytes voisins. Ils synthétisent de la mélanine au sein de mélanosomes qui sont injectés aux kératinocytes voisins, donnant une coloration à la muqueuse.

Conjonctif gingival

Une membrane basale conventionnelle sépare les tissus épithéliaux de recouvrement de la partie conjonctive. À notre connaissance, les altérations et les pathologies de la membrane basale n'interfèrent pas avec les pathologies parodontales. Le conjonctif gingival comporte deux parties :

- une lamina propria, elle-même subdivisée en couches papillaire et réticulaire. Entre la couche papillaire, associée aux crêtes épithéliales, et la couche réticulaire plus interne, la différence s'établit par la concentration relative en fibres de collagène. Dans la couche papillaire les fibres sont fines et peu serrées, tandis qu'elles sont organisées en faisceaux dans la couche réticulaire;
- une sous-muqueuse sépare la muqueuse du périoste et de l'os sous-jacent.

Dans le tissu conjonctif gingival sain, on trouve un mélange de cellules : fibroblastes, macrophages, mastocytes et cellules inflammatoires. Des

leucocytes polynucléaires migrent continuellement entre les cellules de l'épithélium de jonction et apparaissent au fond du sulcus : les acteurs de l'inflammation initiale sont donc présents même dans le tissu sain.

Dans la matrice extracellulaire (MEC), on a pu identifier des collagènes, différentes formes d'élastine (fibres oxytalanes, elaunines et élastiques) (Chabrier et coll., 1988), et des protéoglycannes (Barthold, 1987).

Les fibroblastes gingivaux forment une population cellulaire hétérogène où l'on peut distinguer :

- une population capable de se diviser *in vivo* et maintenant cette capacité même après transplantation (44 %);
- une population qui ne se multiplie pas *in vivo* mais peut s'accroître après transplantation (39 %);
- un type de cellules en différenciation terminale (9 %) (McCulloch et Knowles, 1991). Les cellules progénitrices ne représentent pas plus de 0,5 % de l'ensemble.

Les différents clones synthétisent des collagènes, de la collagénase et des inhibiteurs de collagénase. Ils peuvent synthétiser et dégrader le collagène alternativement, mais pas simultanément. Ils sont impliqués dans la synthèse des collagènes de type I, III, IV, V (91 %, 9 %, < 1 %, < 1 %, respectivement) ainsi que du collagène de type VI (composant microfibrillaire). On trouve aussi de la laminine dans les membranes basales de l'épithélium, des vaisseaux sanguins et des nerfs (Romanos et coll., 1991). La fibronectine est une des glycoprotéines synthétisées par les fibroblastes gingivaux. Ces activités de synthèse des fibroblastes gingivaux sont inhibées par la prostaglandine E2. Au contraire, la concanavaleine A multiplie la capacité de synthèse par dix. Les extraits guanidine/EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique) des tissus minéralisés stimulent la production de collagène.

Ces cellules produisent aussi de l'interleukine 6; du TGF- β 1 (qui stimule la synthèse de composants matriciels et réduit la synthèse de collagénase), de l'IL-1, EGF, FGFb. D'autres cytokines augmentent la synthèse de collagénase, de stromelysine, d'activateur de plasminogène et l'expression de TIMP (inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases).

Ces cellules, en culture, répondent à d'autres facteurs de croissance : IL-1, IL-6, IL-8, EGF, PDGF, TGF- β 1, FGFb, PGE2, UGF/SF.

La lamina propria contient donc tous les éléments de défense et de réponse à l'inflammation gingivale. C'est le territoire où va se développer la lésion parodontale. La dégradation de molécules de la matrice extracellulaire est un des premiers effets de la maladie parodontale. Cependant, le renouvellement des populations cellulaires et la synthèse de nouveaux composants matriciels permettent la réversibilité des pathologies discrètes passant spontanément par des périodes de stabilisation. Ces processus seront également mis en jeu lors des thérapeutiques parodontales, même en présence de formes plus mutilantes de parodontites.

Autres éléments du parodonte

Os alvéolaire

L'os s'organise autour des alvéoles qui contiennent les dents. On distingue :

- deux corticales externes, formées d'os lamellaire compact avec des canaux de Havers;
- une spongieuse centrale, constituée de lamelles osseuses contenant ou non des systèmes de Havers anastomosés formant de larges trabécules;
- l'os bordant l'alvéole (os fasciculé ou *bundle bone*), perforé par de nombreux canaux de Volkman ou lame cribliforme ou lamina dura. La densité radiographique est due à un effet de bord. De fait, son degré de minéralisation n'est pas différent du reste du tissu osseux. Aux structures osseuses intrinsèques de la lame criblée sont mêlées des fibres extrinsèques du ligament alvéolo-dentaire (LAD) (fibres de Sharpey), minéralisées uniquement à leur périphérie. On assiste là à une adaptation aux stress qui s'exercent sur la dent. Le sommet de la crête osseuse est situé à 1,5-2 mm en dessous de la jonction amélo-cémentaire chez le sujet adulte jeune et sain.

Les populations et les activités cellulaires sont identiques à celle de l'os en général : ostéoblastes, ostéocytes et cellules bordantes, pour ce qui concerne les activités de synthèse, de formation et de maintien de la structure osseuse; ostéoclastes pour ce qui concerne la lyse et le remodelage du tissu osseux. Des cellules précurseurs sont également présentes. Les cellules de la microvascularisation, cellules endothéliales et péricytes, jouent certainement un rôle capital dans l'établissement du tissu. Ces processus sont également régulés par des cellules de type macrophage, ainsi que par les mastocytes.

Soumises aux influences nutritionnelles, hormonales ainsi qu'aux conditions locales, les cellules osseuses subissent les effets du vieillissement. Elles interviennent dans les remaniements constants de la paroi alvéolaire.

Au cours des phases de gingivites, on ne note pratiquement pas d'altérations au niveau de l'os alvéolaire. Par contre, dès les stades initiaux des parodontites, des altérations osseuses se produisent, se traduisant par des pertes de substances de l'os alvéolaire. On observe soit des lésions horizontales, soit des lésions angulaires ou verticales, s'établissant aux dépens de la paroi alvéolaire. Ces altérations ne sont pas réversibles spontanément.

Ligament alvéolo-dentaire (LAD)

C'est un ensemble cellulaire et matriciel formant des faisceaux fibreux qui relie le cément à l'os alvéolaire, assurant l'ancrage de la dent dans l'alvéole. Épais de 0,15 à 0,38 mm, plus étroit au milieu de la dent qu'au

collet ou à l'apex, sa taille varie selon l'âge : 0,21 mm entre 11 et 16 ans, 0,18 mm entre 32 et 52 ans, et environ 0,15 mm entre 51 et 67 ans. Les portions situées aux extrémités de ces faisceaux de fibres prises dans le ciment ou l'os sont appelées fibres de Sharpey. C'est une structure bien vascularisée et innervée qui inclut :

- Un ensemble cellulaire, fibroblastes (myofibroblastes?), ostéoblastes, ostéoclastes, cellules endothéliales et périvasculaires (péricytes de Rouget), cellules épithéliales considérées comme résiduelles de Malassez, formant des alignements d'îlots épithéliaux en plein territoire conjonctif, assez près du ciment, macrophages, cellules indifférenciées périvasculaires, et cémentoblastes. La mort cellulaire contrebalance la division cellulaire. Des cellules autres que les macrophages naissent au centre du LAD, dans une zone paravasculaire, et migrent vers des régions plus proches de l'os et du ciment où elles meurent.

- La matrice extracellulaire composée de bouquets de fibres de collagène, de glycosaminoglycannes et/ou protéoglycannes, de glycolipides et de glycoprotéines, de fibres oxytalanes (fibres élastiques à angle droit des fibres de collagène et au voisinage des vaisseaux). Le collagène présent est de type I, III et V (94 %, 16-18 %, 1 %, respectivement). Les fibres de collagène du ligament alvéolo-dentaire sont organisées en faisceaux formant plusieurs groupes :

- groupe crestal (venant s'insérer dans le ciment sous la jonction émail ciment),
- groupe horizontal (à angle droit avec le grand axe de la dent),
- groupe oblique (fibres plus nombreuses s'insérant dans l'os alvéolaire adjacent situé plus cervicalement),
- groupe apical,
- groupe interradiculaire.

Au niveau de la lamina propria de la gencive, les fibres ligamentaires forment le groupe gingival, où l'on distingue plusieurs groupes de fibres dento-gingivales, alvéolo-gingivales, circulaires et dento-périostées.

CELLULES DU LIGAMENT PÉRIDENTAIRE

Les cellules du ligament péri-dentaire (LAD) dérivées de l'ectomésenchyme du sac folliculaire sont susceptibles, au stade embryonnaire, de se différencier en cellules de type cémentoblaste, ostéoblaste et fibroblaste. Pendant la formation de la racine et les stades initiaux de la maturation tissulaire, les cellules germinales apparaissent dans la zone apicale, puis migrent vers les zones médiane et cervicale (Perera et Tonge, 1981). La présence de cellules totipotentes est limitée dans le temps et n'est plus observée quand la dent est complètement formée.

Des cellules paravasculaires (15-20 % de l'ensemble) ont les caractéristiques de cellules stromales progénitrices. Elles prolifèrent, puis migrent vers l'os ou les surfaces cémentaires. On les trouve d'abord dans les espaces endostés

de l'os alvéolaire d'où elles migrent par les canaux de Volkmann vers le LAD. Selon d'autres auteurs, la plupart des cellules souches sont fixes. Elles sont totipotentes et augmentent l'effectif des populations cellulaires en fibroblastes, ostéoblastes et cémentoblastes.

Il existe des récepteurs à l'EGF à la surface des cellules paravasculaires indifférenciées et des cellules du mésenchyme périfolliculaire, source majeure de cellules ligamentaires pendant le développement initial. L'EGF joue un rôle pendant la différenciation des cellules fibroblastiques du LAD, alors que ce facteur de croissance n'agit pas sur les cémentoblastes, et qu'aucun récepteur n'a été identifié sur les fibroblastes non stromaux du LAD.

La majorité des cellules de type fibroblastique possède des CRABP (*Cellular Retinoic Acid Binding Protein*). Contrairement aux autres régions de la muqueuse buccale et au derme des joues, les fibroblastes gingivaux expriment ces récepteurs.

Les EGF, FGFb, TGF- β , *Insulin-Like GF-1*, IL-1 et IL-6 stimulent l'activité mitotique et chimotactique des cellules. IL-1 β , en synergie avec le TNF- α (*Tumor-Necrosis Factor α*) ou le TGF- β , stimule la synthèse d'ADN. Il est probablement impliqué dans la régénération du LAD humain (Takeshita et coll., 1992).

En culture, les cellules du LAD répondent à PGE₂ et produisent de l'AMP cyclique, mais ne répondent pas à la PTH ou à la calcitonine. Elles produisent de l'ostéonectine, du biglycan et de la prostaglandine E. Stimulées ou non par diverses cytokines, elles sont capables de résorber l'os (Saito et coll., 1990).

Les cellules du LAD mature ont une activité phosphatase alcaline identique à celle des ostéoblastes. Une partie de cette activité est liée à la membrane cellulaire, une autre partie à la matrice extracellulaire collagénique (Groneveld et coll., 1996). Elles produisent du collagène de type I (à taux variable selon les clones cellulaires), III (10 à 30 %), V et VI.

Le renouvellement du collagène est 5 fois plus rapide dans le LAD que dans le tissu gingival. Les cellules exercent une activité phagocytaire vis-à-vis du collagène exogène *in vitro*. Elles synthétisent toutes du collagène et de la fibronectine. Seuls 57 à 78 % des fibroblastes gingivaux ont cette double capacité, 21 à 42 % n'exprimant que le collagène et 0,4 à 0,8 % que la fibronectine. Pour les cellules du LAD, on note une codistribution fibronectine/actine de part et d'autre de la membrane cytoplasmique. La synthèse de collagène par des cellules du LAD est particulièrement stimulée par un facteur cellulaire dérivé de l'épithélium gingival (Ohshima et coll., 1995).

Ces cellules peuvent *in vitro* produire des nodules de minéralisation, ce qui n'est pas le cas des fibroblastes gingivaux. Les cellules à confluence synthétisent *in vitro* de la SPARC protéine, deux formes d'ostéopontine (67 et 61kDa), et une *bone sialoprotein* (BSP). Sous l'influence de la

dexaméthasone, la PTH stimule la différenciation de quelques cellules ostéoprogénitrices présentes dans le LAD qui deviennent des cellules osseuses (Nohutcu et coll., 1995).

On note, dans le ligament alvéolo-dentaire de rat, la présence de cellules immunocompétentes, cellules dendritiques et macrophages, principalement dans les régions distales et proximales du LAD des molaires qui présentent une migration distale (Kawahara et Takano, 1995), et dans la partie linguale du ligament de l'incisive (Kawahara et coll., 1992).

CELLULES DE MALASSEZ

Les cellules épithéliales de Malassez sont considérées classiquement comme des débris épithéliaux. Longtemps attribuée à la désorganisation de la gaine de Hertwig et responsable de la formation des kystes radiculaires, l'organisation du réseau a été réévaluée et ses fonctions biologiques un peu clarifiées. Ce sont des cellules, parfois ciliées, organisées en îlots de 4 à 5 cellules reliées les unes aux autres par des desmosomes et des jonctions communicantes, qui ont une activité phagocytaire vis-à-vis du collagène. Elles sont entourées par une membrane basale.

Parmi les glycosaminoglycannes (GAG) qu'elles produisent, on trouve 80 % d'acide hyaluronique. D'autre part, ces cellules présentent des récepteurs à l'EGF (Thesleff, 1987). Leurs structures et fonctions ne semblent donc pas leur conférer un simple rôle vestigial.

Les cytokératines 5, 7, 8, 14, 15, 17, 18 et 19 ont été détectées dans ces cellules. Cette distribution complexe montre que ces cellules sont de type basal d'un épithélium stratifié squameux. Leur caractéristique moléculaire exclut toute relation avec les tumeurs dentaires et périodontaires (Peters et coll., 1995). La cytokératine 19 est commune aux cellules de Malassez et à l'épithélium de jonction. Cette continuité phénotypique est confortée par une continuité anatomique suggérée depuis longtemps (Grant et Bernick, 1969; Listgarten, 1975). En coupe longitudinale, elles apparaissent non pas comme des îlots, mais comme des cordons formant un réseau. La continuité existant entre l'épithélium de jonction cerclant le collet de la dent et ces résidus épithéliaux intervient peut-être dans la formation d'une attache épithéliale longue, facteur de propagation de la lésion parodontale initiale (Spouge, 1980; Hamamoto et coll., 1989).

Cément

Le cément est une structure minéralisée de type osseux, avec ou sans inclusion de cellules. Quand les cémentoblastes présentent des processus de sécrétion cellulaire polarisée, ils déposent frontalement une matrice collagénique qui se minéralise ultérieurement. Les cellules reculent au fur et à mesure laissant une structure plus ou moins homogène assez bien minéralisée. Quand les cémentoblastes perdent leur polarité, ils sécrètent autour d'eux une matrice qui se minéralise ensuite, formant une coque qui

les transforme en cémentocytes logés dans des cémentoplastes. Lors de ces processus de minéralisation, le ciment inclut des fibres de collagène sécrétées par les cémentoblastes ou les cémentocytes, et des fibres de Sharpey du ligament alvéolo-dentaire prises au piège. Ces fibres cimentaires extrinsèques minéralisent avec le concours de protéines non collagéniques de la matrice cimentaire. L'apposition de ciment peut se faire toute la vie. Elle se produit généralement par périodes d'activités cellulaires et de dépôt, suivies de périodes de repos.

La dégénérescence de ces cémentocytes dans leurs cémentoplastes, par vieillissement ou par altération due aux toxines des micro-organismes, laisse vides des alvéoles qui vont rapidement s'infecter et constituer des réservoirs d'où essaimeront de nouvelles colonies bactériennes.

La différenciation de nouvelles cellules à partir d'un réservoir de cellules indifférenciées présentes dans le ligament alvéolo-dentaire participe à la régénération d'une structure cimentaire assurant sa fonction d'ancrage dès lors que les phénomènes infectieux sont jugulés. Cette capacité fait intervenir ce tissu dans la régénération tissulaire au cours des thérapeutiques parodontales.

DIFFÉRENTS TYPES DE CÉMENT

Selon la classification de Schroeder (1992, 1993), on distingue plusieurs types de ciment.

- *Ciment acellulaire afibrillaire.* Il s'agit d'une matrice homogène, sans cellules ni fibres de collagène. Il est localisé à la jonction amélo-dentinaire et déposé sur l'émail.
- *Ciment acellulaire à fibres extrinsèques.* Présent de la partie cervicale jusqu'au milieu de la racine, il est épais de 20 à 50 μm . Riche en fibres de Sharpey, il est dépourvu de cémentocytes. Il s'agit d'un ciment servant à l'ancrage de la dent. Les fibres de Sharpey sont en continuité avec le ligament alvéolo-dentaire reliant la dent à l'os alvéolaire. Environ 30 000 fibres sont insérées/ mm^2 de surface de ciment.

Formé par les fibroblastes du follicule dentaire lors de l'odontogenèse puis par le ligament alvéolo-dentaire, ce ciment serait formé par les cellules épithéliales de la gaine de Hertwig, qui transformeraient leur phénotype épithélial en phénotype conjonctif. La présence de protéines de l'émail mises en évidence par immunocytochimie semble conforter cette hypothèse. La formation de ce type de ciment se produit à raison de $< 0,10 \mu\text{m}/\text{jour}$.

- *Ciment cellulaire à fibres intrinsèques.* Il est formé de fibres intrinsèques de collagène. On note la présence de cémentocytes dans des cémentoplastes. On le trouve dans la partie apicale de la racine, dans les zones interradiculaires et dans les lacunes de résorption arrêtées. Il se développe parfois lors de fractures dentaires. Ses rôles principaux sont l'adaptation et la réparation. On ne trouve pas de fibres de Sharpey dans ce type de ciment.

Il est moins bien minéralisé, faisant souvent partie du ciment cellulaire mixte situé entre des couches de ciment acellulaire à fibres intrinsèques. La formation des couches initiales se produit à raison de 0,4-3,1 $\mu\text{m}/\text{jour}$ et celle des couches d'apposition à raison de 0,1-0,5 $\mu\text{m}/\text{jour}$.

- *Ciment acellulaire à fibres intrinsèques.* Les fibres de collagène sont intrinsèques. On ne trouve pas de cimentocytes. Ce type de ciment est présent dans la zone apicale et dans les parties interradiculaires. Il a surtout un rôle adaptatif.

- *Ciment mixte stratifié.* Il recouvre l'apex, au moins le tiers apical de la racine, et s'étend dans la zone de furcation des dents humaines. On y observe des fibres intrinsèques et extrinsèques de collagène provenant aussi bien des fibres de Sharpey que des cimentocytes. Son rôle adaptatif et d'ancrage se traduit par la présence de couches alternatives de ciment acellulaire à fibres extrinsèques et de couches cellulaires à fibres intrinsèques observées sous la forme de laminations, donc déposées alternativement. Il est épais de 150 à 200 μm .

FORMATION DU CÉMENT

Aux stades initiaux, la gaine de Hertwig couvre la prédentine nouvellement formée. Cette prédentine initiale se transforme en dentine non minéralisée, puis en dentine minéralisée. Les cellules épithéliales de la gaine de Hertwig se dissocient, et les cellules conjonctives du sac folliculaire passent par les interstices pour former les couches initiales de ciment. Une alternative extrêmement probable est l'interconversion de cellules épithéliales en cellules conjonctives. Le matériel extracellulaire qui se dépose apparaît sous la forme d'une couche de 1-2 μm d'épaisseur, finement granulaire et fibrillaire. Cette production est acellulaire. Les cellules conjonctives prennent alors un aspect fibroblastique (fibroblastes post-cémentogéniques). On assiste au début de la minéralisation. Puis des fibres ligamentaires extrinsèques sont incorporées dans le ciment acellulaire en apposition, minéralisation initiée par des vésicules matricielles avec ou sans le concours de la phosphatase alcaline des cellules du LAD agissant sur la minéralisation cémentaire.

Ultérieurement, la formation du ciment acellulaire et cellulaire à fibres intrinsèques résulte de l'activité des cémentoblastes. On obtient alors un tissu de type osseux, selon un gradient apico-coronaire. Les précémentoblastes se différencient en cémentoblastes qui produisent rapidement une matrice extracellulaire. Les cellules s'incluent dans la matrice qu'elles sécrètent, et quelques-unes d'entre elles deviennent des cimentocytes. L'organisation tissulaire, proche de celle de l'os, se présente alors sous la forme d'un triptyque : cémentoblastes / substance cémentoïde / ciment.

Les cellules à sécrétion multipolaire et rapide deviennent des cimentocytes après inclusion dans le matériel qu'elles ont sécrété; les alvéoles qui les contiennent s'appellent des cémentoplastes. On trouve également des

cellules à sécrétion unipolaire, à sécrétion plus lente, formant une couche discontinue unicellulaire au-dessus de la couche cimentaire qu'elles contribuent à mettre en place. Elles restent alors des cémentoblastes.

Les précurseurs des précémentoblastes et des cémentoblastes n'ont pas été identifiés. Cependant, certaines cellules du LAD sont capables de se différencier en cémentoblastes, en particulier sous l'effet de protéines non collagéniques identifiées dans le ciment.

COMPOSITION ET PROPRIÉTÉS DU CÉMENT

Le ciment mature est composé essentiellement de collagènes de type I et III (95 %, 5 %). Il contient aussi des protéines adhésives :

- la *bone sialo protein* II (BSP-II) qui stimule l'attachement de fibroblaste *in vitro*;
- la tenascine;
- une protéine de 55-56 kDa : *cementum attachment protein* (Pitaru et coll., 1992) qui augmente sélectivement la migration de cellules du parodonte vers les surfaces radiculaires et leur adhésion (Pitaru et coll., 1995). Cette protéine favorise la cémentogenèse, la chondrogenèse et la minéralisation de cellules mésenchymateuses (Arzate et coll., 1996);
- la fibronectine;
- l'ostéocalcine, particulièrement présente dans la matrice du ciment acellulaire.

Ostéoblastes et cémentoblastes ont bon nombre de propriétés communes mais ont également leurs spécificités. Par exemple, les cémentoblastes ne présentent pas d'activité phosphatase alcaline (Tenorio et coll., 1993).

On a pu identifier aussi dans le ciment :

- une protéine ayant un pouvoir chémoattractant;
- des protéines intervenant dans la différenciation cellulaire : ostéonectine/SPARC protein, GLA protein, BSP, protéoglycannes;
- des facteurs mitogènes et des facteurs stimulant la production de matrice extracellulaire (Mac Neil et Sommerman, 1993). Parmi les facteurs mitogènes : le *cementum-derived growth factor* (CGF) de 23kDa (Narayanan et Yonemura, 1993). Ce facteur séquestré dans la matrice minéralisée du ciment provoque une stimulation mitotique au contact des cellules gingivales. Il s'agit en fait d'une molécule analogue ou de la famille du *fibroblast growth factor* basique (Nakae et coll., 1991);
- des inhibiteurs de collagénase, au niveau du ciment et de la dentine radiculaire.

Ces diverses molécules contribuent au recrutement cellulaire, à la différenciation, l'adhésion, la formation et le renouvellement de ciment. Par exemple l'*human osteogenic protein-1* (hOP-1/BMP7) stimule la réparation

cémentaire de lésions chirurgicales chez le babouin (Ripamonti et coll., 1996).

L'ensemble ligament alvéolo-dentaire, ciment et os alvéolaire constitue une entité impliquée dans l'ancrage de la dent, entité cible, altérée lors des parodontites. Les populations cellulaires du LAD sont suffisamment complexes et hétérogènes pour que des cémentoblastes puissent s'y différencier, ou que certains fibroblastes du LAD soient attirés par la paroi de la dent et deviennent des cémentoblastes. Enfin, il existe au voisinage de la structure d'ancrage assez de cellules susceptibles de pourvoir la paroi alvéolaire en ostéoblastes pour que, soit la réparation se produise spontanément, soit, à la faveur de la colonisation d'un biomatériau support, de l'os puisse se former, comblant les lésions. **Les thérapeutiques possibles des lésions parodontales trouvent donc des potentiels réparateurs dans la structure même des tissus intéressés par cet ensemble, en perpétuel renouvellement.**

Le milieu buccal « normal et pathologique »

Le concept de milieu buccal a été élaboré pour rendre compte de la physiologie des éléments qui transitent par la cavité orale : les sécrétions exocrines salivaires, le fluide gingival, la flore, les aliments et les gaz.

La notion de milieu buccal s'oppose à celle de milieu intérieur. En effet, par définition, la cavité buccale est ouverte sur l'extérieur et sur notre organisme par l'intermédiaire du tube digestif et de l'appareil respiratoire. Ce milieu buccal conditionne la physiologie orale. Il est composé d'éléments propres et de constituants inconstants. L'élément liquide de ce milieu buccal appelé « fluide buccal » (ou salive totale) trouve son origine dans les diverses sécrétions salivaires (parotidiennes, sous-mandibulaires, sub-linguales, glandes salivaires majeures ou principales et glandes salivaires mineures disséminées dans l'ensemble de la muqueuse buccale), sécrétions enrichies par l'exsudation du fluide gingival. Ce fluide buccal charrie de nombreux éléments et particules d'origine locale (cellules épithéliales desquamées, leucocytes, micro-organismes...) et exogène (débris alimentaires, micro-organismes...). La cavité buccale en contient en moyenne 2 ml, à chaque instant. Ce fluide tapisse les parois de la cavité buccale en formant un film de 0,1 mm d'épaisseur environ (Collins et coll., 1987). La cavité buccale peut être assimilée à un syphon alimenté en salive grâce à divers stimulus, et qui se vide pour un volume seuil.

Les micro-organismes occupent une place prépondérante dans le milieu buccal, tant par leurs rapports avec les surfaces épithéliales et dentaires,

que par leurs relations avec les autres constituants. Ils vivent en constante association avec la salive, qui joue un rôle dans l'adhérence bactérienne et exerce en même temps un effet antimicrobien.

Ce milieu buccal va intervenir comme premier rempart vis-à-vis des agressions microbiennes ou physiques.

Flore du milieu buccal

Le fluide buccal recèle entre $4,3 \times 10^6$ et $5,5 \times 10^9$ micro-organismes par ml, dont 46 % de germes Gram⁺, ainsi que des cellules épithéliales desquamées. Les micro-organismes peuvent libérer divers métabolites dans l'espace oral, par exemple de l'ammoniaque, du sulfure d'hydrogène, des acides gras (butyrique et propionique), de l'indole, des polyamines (Fine et coll., 1981). Certaines enzymes bactériennes, telles la peroxydase, la catalase, la superoxyde-dismutase, peuvent jouer un rôle important en neutralisant les agents anti-bactériens générés par les leucocytes polynucléaires neutrophiles. De même, certaines protéinases procaryotes (une tryptase de *Porphyromonas gingivalis* ou de *Prevotella intermedia*) peuvent détruire des inhibiteurs enzymatiques comme l'alpha-1-antitrypsine et l'alpha-2-macroglobuline apportées par le fluide gingival. Divers types de streptocoques produisent une IgAs-protéase contribuant ainsi au potentiel pathogène de ces germes (Reinholdt et coll., 1987). Les micro-organismes peuvent aussi interagir entre eux : le peroxyde d'hydrogène issu des streptocoques inhibe la croissance des pathogènes de type bacteroides ou spirochète; la bactériocine de *Bacterionema matruchotii*, par exemple, est active contre plusieurs autres espèces (Nakamura et coll., 1984).

Le milieu buccal, système de défense

Le milieu buccal est le premier exposé aux agents exogènes qui pénètrent dans l'organisme. Pour faire face à d'éventuelles agressions – de nature physique, chimique, bactérienne –, il oppose toute une série de mécanismes, innés ou acquis, spécifiques ou non spécifiques.

Systèmes non spécifiques

CLAIRANCE

La clairance se définit comme la vitesse d'épuration d'une substance (débit $\times$ efficacité d'épuration). L'étude de Vipeholm (Gustafsson et coll., 1954) avait montré que les formes les plus collantes de sucre sont les plus

cariogènes. Les glucides sont normalement évacués de la cavité buccale par dilution dans la salive et déglutition. De nombreux paramètres interviennent dans la clairance salivaire des glucides (Dawes, 1983) :

- la quantité de sucre en bouche au temps 0;
- le débit de salive non stimulé;
- le débit maximum stimulé par les hydrates de carbone;
- le délai entre le stimulus gustatif et l'accroissement du débit;
- le seuil de perception pour le sucre;
- la concentration dans une solution à saturation;
- le volume de salive avant et après la déglutition.

Les paramètres les plus importants pour la clairance sont le débit salivaire non stimulé ainsi que les volumes de salive présents dans la cavité buccale avant et après déglutition. La clairance pour le glucose est de l'ordre de dix minutes (Crossner et coll., 1991). L'apport de glucose par les sécrétions salivaires est faible (de 28 à 55 $\mu\text{mol/l}$, 100 fois inférieur à la concentration plasmatique). Certains lipides des salives (20 à 100 mg/l) et du fluide gingival pourraient moduler l'adhérence bactérienne (Pellat et coll., 1981).

CYSTATINES

La salive recèle aussi des molécules, comme les cystatines, douées de propriétés inhibitrices de certaines activités enzymatiques (Isemura et coll., 1987) : ce sont des inhibiteurs réversibles des cystéine-protéinases. Plusieurs cystatines acides d'origine salivaire ont été séquencées à partir des sécrétions sous-mandibulaires et sub-linguales : les cystatines SA (I et III), S, SN et HSP-12 (Isemura et coll., 1984). La forme SA-III est phosphorylée et s'accumule dans la pellicule acquise exogène (Lamkin et coll., 1991). Il s'agit d'un biofilm, dépôt glycoprotéinique qui vient tapisser la surface des dents. Cette fine couche est essentiellement d'origine salivaire. Elle se combine ensuite à la plaque bactérienne. La pellicule acquise exogène diffère de la cuticule endogène, structure formée par les résidus vestigiaux de l'organe de l'émail, ensemble cellulaire impliqué dans la formation de l'émail, qui cesse d'être fonctionnel après la maturation prééruptive de l'émail. Ces cystatines pourraient contribuer à réguler des activités cystéine-protéinases des glandes ou des canaux salivaires, mais aussi à protéger les tissus buccaux en inhibant certaines enzymes bactériennes ou lysosomales libérées dans des circonstances pathologiques. On retrouve les cystatines dans d'autres sécrétions. On a isolé également de la salive un autre inhibiteur (Thompson et coll., 1986) : la *secretory leukocyte protease inhibitor* (SLPI).

HISTATINES

Les histatines font partie des molécules régulatrices des sécrétions salivaires. Ce sont de petites protéines cationiques riches en histidine, isolées exclusivement à partir de sécrétions parotidiennes et sous-mandibulaires (Oppenheim et coll., 1988). Cinq formes d'histatines sont connues à ce

jour (Troxler et coll., 1990). L'histatine 1, phosphorylée, s'adsorbe sélectivement à l'hydroxyapatite et se comporte comme un précurseur majeur de la pellicule acquise exogène; par ailleurs, elle inhibe *in vitro* la croissance des cristaux d'hydroxyapatite. Les histatines sont surtout connues pour leur action antifongique (candidacide et candidastatique). Leur taux augmente chez les patients VIH⁺ (virus de l'immunodéficience humaine), et ce, d'autant plus qu'ils souffrent de candidose buccale associée (Atkinson et coll., 1990). Un rôle antibactérien n'est pas exclu et conforte la fonction de défense non immune des histatines qui semblent aussi capables de stimuler la libération d'histamine à partir de mastocytes (Xu et coll., 1991).

PEROXYDASES

Les peroxydases sont des oxydo-réductases qui oxydent des substrats à partir du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou d'un peroxyde organique. L'existence des peroxydases salivaires est connue depuis 1896 (Carnot). Les peroxydases sont synthétisées dans les glandes salivaires elles-mêmes. Les cellules acineuses séreuses sont riches en peroxydases alors que les taux plasmatiques sont négligeables. La peroxydase salivaire est chimiquement et immunologiquement très proche de la peroxydase purifiée du lait bovin, d'où son appellation de lactoperoxydase salivaire, qui permet aussi de la distinguer de la myéloperoxydase leucocytaire, moins représentée dans les sécrétions salivaires. La peroxydase exerce un effet antibactérien, plus bactériostatique que bactériolytique. D'autre part, la peroxydase diminue l'effet cytotoxique de H_2O_2 (toxique à 0,1 μM , or la cavité orale en recèle de 10 à 100 μM). Comme nous l'avons déjà évoqué, les peroxydases fonctionnent au sein d'un système (substrat, accepteur, enzyme) : lactoperoxydase-thiocyanate- H_2O_2 et myéloperoxydase-halogène- H_2O_2 . Plusieurs produits issus de la réaction d'oxydation du thiocyanate sont bactériostatiques (Dogon et coll., 1970).

La myéloperoxydase leucocytaire est active contre *Escherichia coli* et *Lactobacillus acidophilus* pour des pH plutôt acides (= 5). La peroxydase pourrait aussi fonctionner comme transporteur d'iode à travers la membrane cellulaire acineuse. La réaction des halogènes avec les radicaux libres générés par le leucocyte donne des hypochlorites ou des hypobromites très actifs pour dégrader les substances étrangères (Paul, 1987). Lacto- et myéloperoxydases forment un puissant système antiviral à bas pH.

THIOCYANATE

Le thiocyanate (SCN^-), cofacteur des peroxydases, est un produit métabolique issu de la dégradation des constituants (de type cyanure) de la fumée du tabac, et, dans une moindre mesure, de la digestion de certains aliments, en particulier des légumes de la famille des choux. Les thiocyanates sont particulièrement bien représentés dans la salive où on les retrouve à la concentration de 90 nmol/ml chez les sujets non fumeurs, et 310 nmol/ml chez les fumeurs (Bendtsen et coll., 1991). En effet, la combustion du tabac

produit des cyanures, qui, absorbés par le fumeur, sont transformés en thiocyanate dans tous les tissus et plus particulièrement dans le foie.

AUTRES IONS

D'autres ions sont présents dans le fluide buccal. De 55 à 85 % du calcium salivaire (0,5 à 2,8 mmol/l au total) apparaît sous forme libre. Dans le fluide gingival, la teneur est plus stable et comparable à celle du plasma (2,5 mmol/l). Ce calcium contribue à maintenir une certaine force ionique, particulièrement importante pour l'émail de surface, et permet d'établir des « ponts calciques ». La fluorurosalivie accompagne, à débit constant, la fluorurémie. Tout comme dans le fluide gingival, on connaît les effets favorables locaux des fluorures, en particulier vis-à-vis de certaines activités enzymatiques bactériennes. Le cycle entéro-buccal des nitrates offre un bel exemple de « coopération bactério-salivaire ». Les nitrates contenus dans les légumes (cultivés sur sols enrichis en engrais azotés) ou apportés par le tabac sont réduits en nitrites par des nitrate-réductases bactériennes orales, puis transformés en nitrosamines toxiques (Cortas et coll., 1991).

LYSOZYME

Le lysozyme ou muramidase (N-acétylmuramide glyconohydrolase, EC 3.2.1.17) est une enzyme fortement chargée positivement à pH physiologique, qui lyse la paroi de certaines bactéries comme *Micrococcus lysodeikticus*. Il a été détecté dans la salive en 1926 par Fleming (de 5 à 250 mg/ml de salive, soit davantage que dans le plasma). Le lysozyme est synthétisé localement par les cellules acineuses et par les leucocytes polynucléaires neutrophiles. Son activité bactériolytique semble être limitée dans la cavité buccale. Toutefois, le lysozyme humain pourrait inhiber la croissance de *Streptococcus mutans* sans lyse, peut-être en s'associant à certains peptidoglycannes bactériens.

LACTOFERRINE

La lactoferrine est une glycoprotéine liant le fer, synthétisée par les cellules épithéliales glandulaires (glandes salivaires principales et mineures). On la retrouve aussi dans les granules spécifiques des leucocytes polynucléaires neutrophiles (Rudney et coll., 1989). *In vitro*, elle inhibe la croissance bactérienne par bactériostase par captage du fer. En réalité, le mécanisme semble plus complexe. Le fluide buccal contient aussi une transferrine d'origine plasmatique apportée par le fluide gingival qui joue dans le plasma un rôle antibactérien non négligeable. Mais il faut souligner que paradoxalement certains germes anaérobies pigmentés, tel *Porphyromonas* (ex *Bacteroides*) *gingivalis*, utilisent la transferrine comme source de fer pour se développer (Inoshita et coll., 1991).

PROTÉINES

Les protéines représentent l'élément majoritaire du matériel organique des sécrétions salivaires. Elles contribuent à divers titres aux fonctions

de défense du milieu buccal. Hormis les enzymes, d'autres polypeptides plus ou moins spécifiques ont été isolés d'une ou plusieurs salives. Par exemple, l'albumine (30 à 300 mg/l), issue du plasma, subit quelques modifications lors de la traversée de la glande. Il est possible que cette protéine soit un transporteur. Il est à noter que le fluide gingival apporte lui aussi un peu d'albumine. La plupart des protéines salivaires sont des glycoprotéines, que l'on peut séparer en quatre groupes :

- les glycoprotéines peu glycosylées : immunoglobulines A sécrétoires,
- les glycoprotéines riches en proline,
- les glycoprotéines du mucus, très fortement glycosylées (mucines),
- les glycoprotéines riches en fucose (glycoprotéines à activité groupe sanguin).

Ces glycoprotéines, telles qu'on les trouve dans le fluide buccal, ont subi un certain nombre de modifications post-transcriptionnelles intra- ou extracellulaires : glycosylation, acylation et sulfatation (mucines de haut poids moléculaire), phosphorylation, clivage protéolytique ou glycosidique.

L'analyse des acides aminés des protéines totales de la salive fait apparaître une proportion inhabituelle d'un acide aminé, la proline (de 16 à 33 % de tous les acides aminés). En fait, une grande partie de ces prolines appartient à une famille particulière, dénommée protéines riches en proline ou PRP. Les PRP constituent l'équipement protéique majoritaire de la sécrétion parotidienne (70 % des protéines totales). Elles sont plus modestement représentées dans les salives sub-linguales et sous-mandibulaires. On retrouve des PRP au sein des sécrétions nasales, laryngées, trachéo-bronchiales et pancréatiques. Selon leur charge et leur structure, il est possible de différencier trois classes de PRP dans la salive parotidienne (Minagushi et coll., 1989) : les PRP à caractère acide (30 %); les PRP à caractère basique (23 %); les PRP riches en glucides ou PRG (17 %).

Les PRP à caractère acide ont été particulièrement bien étudiées (Minagushi et coll., 1989). L'extrémité N-terminale, commune à toutes les PRP acides, est appelée peptide TX. Elle est fortement chargée négativement du fait de la présence de onze acides aminés dicarboxylés et de deux phosphosérines. Ces PRP acides se lient au calcium et inhibent la précipitation secondaire du phosphate de calcium (croissance du cristal) à partir de la salive qui est sursaturée. Elles adhèrent aussi aux hydroxyapatites de la surface de l'émail, et participent ainsi à la formation de la pellicule acquise exogène (ou biofilm), interférant de cette façon avec l'adhérence de certains germes. La salive contient aussi de nombreux phosphopeptides dérivés des PRP acides. Ils représentent 0,5 % de ces derniers dans la salive parotide, et 11 % dans le fluide buccal, ce qui rend compte d'un puissant processus lytique après sécrétion (Madapallimattam et coll., 1990), lequel n'altère pas l'affinité pour le calcium.

Les PRP à caractère basique sont assez mal connues. L'une, retrouvée dans les salives sous-mandibulaires et sub-linguales, correspondrait au fragment de quarante-quatre résidus, détaché des premières PRP acides (Robinson et coll., 1989). Ces PRP semblent jouer un rôle dans l'agrégation bactérienne.

Les PRP glycosylées (PRG) pourraient contribuer aux propriétés visco-élastiques de la salive.

Les PRP acides et la stathérine jouent un rôle important en entretenant un environnement sursaturé, mais stable, protecteur et potentiellement réparateur vis-à-vis de l'émail dentaire. La stathérine, autre phosphoprotéine, contribue à contrôler la précipitation du phosphate de calcium salivaire (Schlesinger et coll., 1989).

Les glycoprotéines de type mucine, de haut poids moléculaire, sont synthétisées essentiellement dans les glandes sous-mandibulaires, sub-linguales et les glandes salivaires mineures (Cohen et coll., 1990; 1991). Elles se caractérisent par une forte charge négative localisée à l'extrémité des chaînes glucidiques. Cette électronégativité est due essentiellement à des acides sialiques, mais aussi à des groupes sulfates et carboxyles. On distingue deux familles de mucines : 1- les mucines-glycoprotéines 1 (MG1), de haut poids moléculaire, constituées de nombreuses sous-unités; 2- les mucines-glycoprotéines 2 (MG2), plus petites, organisées en une seule unité. Ces mucines interviennent dans la protection des surfaces buccales :

- en se comportant comme une barrière de perméabilité;
- par leurs propriétés visqueuses (elles sont responsables du caractère filant de la salive) et lubrifiantes;
- en concentrant des molécules de protection à l'interface;
- en modulant la colonisation et la clairance bactériennes.

Certaines mucines révèlent une structure de type groupe sanguin portée par des chaînes glucidiques riches en fucose. Les mucines se retrouvent tout au long du tube digestif et font partie de l'ensemble des sécrétions muqueuses.

PH ET POUVOIR TAMPON DE LA SALIVE

Le pH moyen de la salive en l'absence de toute stimulation est voisin de 6 (5,75 à 6,15), la salive parotidienne étant plus acide (pH 5,8) que la salive sous-mandibulaire (pH 6,4). Après stimulation (repas par exemple), en même temps que le débit, le pH augmente à 7,2. Pendant le sommeil, il diminue en dessous de la moyenne. En deçà de pH 5,5, l'émail subit des déminéralisations qui peuvent être l'amorce de lésions.

La relative stabilité du pH est le fait du pouvoir tampon qu'exerce la salive, lequel est dû à plusieurs systèmes. Le plus significatif est représenté par le système carbonates/bicarbonates. Ces derniers trouvent leur origine, en partie, dans les canaux striés des glandes salivaires où ils sont sécrétés à partir du plasma, et pour le reste, grâce à l'action d'une anhydrase carbonique produite par les granules sécrétoires des cellules acineuses et que l'on retrouve dans la lumière des canaux (Ikejima et coll., 1984). La teneur en bicarbonate salivaire tend à augmenter avec le débit de sécrétion (MacPherson et coll., 1991). Le CO₂, abondant dans les sécrétions salivaires, représente 10 à 20 % du volume recueilli au repos et 150 % après stimulation.

L'effet tampon peut aussi être exercé par des protéinates, des phosphates, des bioamines (issues de la décarboxylation des acides aminés) ou l'urée. L'urée est présente dans la salive au même titre que diverses substances et produits chimiques excrétés. Le rapport urée salivaire/urée plasmatique est égal à 0,7 en moyenne mais varie avec le débit et le type de salive (0,3 pour la salive sous-mandibulaire, 0,7 pour la salive parotidienne, 1,25 pour la salive sub-linguale). Une réabsorption par les canaux striés pourrait expliquer ces différences. L'urée du fluide buccal provient également du fluide gingival, dont la teneur est étroitement corrélée à celle du plasma.

Système spécifique

Le système de défense spécifique du milieu buccal repose sur les constituants du complément, activable par deux voies (classique ou alterne), dont on connaît le rôle dans le chimiotactisme et la dégranulation des basophiles, et sur les immunoglobulines. Les éléments du complément sont apportés par le fluide gingival.

Les immunoglobulines des salives humaines sont essentiellement les IgAs (sécrétoires). Ces IgA sécrétoires se retrouvent dans toutes les sécrétions externes (salives, larmes, colostrum, sécrétions intestinales et bronchiques...) où elles constituent le principal médiateur de l'immunité humorale. Une petite quantité d'IgA non sécrétoires est présente dans le fluide buccal, sans doute apportée par le fluide gingival. Près de 30 % des IgAs du fluide buccal trouvent leur origine dans les sécrétions des glandes salivaires mineures. Les IgAs exercent leur effet antibactérien de plusieurs façons par :

- Inhibition de l'adhérence bactérienne aux surfaces :
 - par agglutination des micro-organismes;
 - par réduction de l'hydrophobicité;
 - par blocage des adhésines bactériennes.
- Neutralisation des toxines et enzymes bactériennes.
- Inhibition de la pénétration d'un antigène à travers les surfaces muqueuses.
- Opsonisation par les polynucléaires et macrophages muqueux.

On trouve aussi dans le fluide buccal, en petites quantités, des IgG, IgA non sécrétoires et IgM apportées essentiellement par le fluide gingival.

Des interactions synergiques ou antagonistes entre les divers systèmes antimicrobiens peuvent modifier leurs effets (Rudney et coll., 1991).

Milieu buccal et nutrition

Considérant la nutrition au sens large du terme, il est évident que le milieu buccal est impliqué à divers titres dans cette importante fonction. Les propriétés rhéologiques de la salive, autrement dit sa viscosité, jouent un

rôle majeur dans la déglutition en assurant la lubrification du transit et, accessoirement, facilitent l'élocution. La viscosité dépend de la nature des constituants organiques, en particulier des mucines et des PRG, et de leur concentration (Briedis et coll., 1980), de la force ionique, du pH et de la teneur en calcium libre.

Le fluide buccal intervient dans la perception du goût. En effet, ce sens requiert la présence de molécules sapides, de bourgeons récepteurs du goût et d'un environnement aqueux précisément fourni par le fluide buccal. La perception de l'acidité dépend du débit salivaire. En effet, à débit élevé, la quantité de tampon bicarbonate augmente, donc le nombre d'ions H^+ libres régresse, et la saveur acide s'estompe (Spielman et coll., 1990). Certains physiologistes pensent que la grimace consécutive au passage d'un aliment acide est à l'origine d'une stimulation sécrétrice qui viendrait atténuer le goût acide. Les molécules acides ont elles-mêmes un effet activateur sur le processus sécrétoire. L'environnement ionique des cellules gustatives des bourgeons intervient dans la transduction du signal. Les variations dans la composition ionique de la salive influent donc probablement sur la gustation.

Dans un autre ordre d'idée, il a été montré que toutes les PRP peuvent interagir avec les tannins alimentaires, empêchant ces derniers d'être déglutis et facilitant ainsi l'absorption intestinale (Mehansho et coll., 1987).

L' α -amylase ou ptyaline, découverte en 1826 par Tiedemann et Gmelin, est l'enzyme la mieux représentée dans la salive (environ 10 % des protéines salivaires, 30 % des protéines parotidiennes). L'homme sécrète environ 1,6 g d'amylase par 24 h (40 % dans la salive, 60 % dans le pancréas). L'amylase salivaire, assez proche de celle du pancréas ou de l'urine, est différente des β -amylases végétales ou bactériennes. Il existe cinq iso-enzymes classées en deux familles (A et B) :

- Famille A : le glucide est fortement lié aux protéines sur un azote; on parle de glyco-enzymes (PM : 62 000),
- Famille B : il n'y a pas de sucre dans les molécules; ce sont des aglyco-enzymes (PM : 56 000)

L'amylase humaine contient un atome-gramme de calcium par molécule (métallo-enzyme), ce qui lui confère une rigidité structurale essentielle à l'activité catalytique et la protège des attaques protéolytiques. L'activité amylasique requiert la présence d'anions monovalents : Cl^- (100 % d'activité), Br^- (80 %), I^- (50 %), NO_3^- et ClO_3^- (40 %). Sans anion, l'activité est inférieure à 40 %. Le pH optimum est de 6,9 en présence d'anions. L'amylase est inhibée totalement par l'EDTA et l'iodoacétate, et à 50 % par le tannin du thé (Kashket et coll., 1988).

L'amylase ne peut attaquer que l'amidon cuit (la chaleur de cuisson solubilise l'enveloppe externe des granules d'amidon et permet la mise en contact enzyme/amidon colloïdal). La proportion d'amidon ainsi hydrolysé

par l'amylase salivaire pourrait atteindre 60 %. La limite d'activité se situe entre pH 7 et 4, ce qui exclut toute hydrolyse au niveau gastrique. Pourtant, on retrouve jusqu'à 56 % de l'activité salivaire initiale dans le duodénum, à condition que l'enzyme soit accompagnée de ses substrats, ou de ses produits (Rosenblum et coll., 1988). L'activité amylasique diminue fortement en cas de malnutrition protéique sévère. En plus de son rôle strictement enzymatique, l'amylase peut se lier spécifiquement à *Streptococcus gordonii* (anciennement *Streptococcus sanguis*) et à *Streptococcus mitis*. Ce type de liaison est irréversible, non covalent et inhibé par préincubation avec les substrats de l'amylase. Ces interactions offrent un avantage aux germes concernés, en leur fournissant directement du glucose libéré par une enzyme de l'hôte; ceci est un bel exemple de synergie (Scannapieco et coll., 1990).

Enzymologie du milieu buccal

Le milieu buccal exprime un certain nombre d'activités enzymatiques qui peuvent être d'origine strictement salivaire, plasmatique via le fluide gingival ou bactérienne (Pellat et coll., 1986, 1988, 1989). Une activité γ -glutamyl transférase (enzyme membranaire) a été identifiée dans la salive humaine. À l'instar de ce qui se passe dans le plasma, elle augmente significativement chez les patients atteints de cirrhose du foie, de tumeur hépatique, de cholécystite aiguë, de pancréatite aiguë, d'acidocétose diabétique et de syndrome de Sjögren (Jimenez-Alonso et coll., 1984).

Conclusion

Le milieu buccal peut être qualifié d'éphémère – la plupart de ses constituants sont en transit dans la cavité orale, d'où la notion de clairance propre à chaque élément – et d'évolutif, compte tenu des nombreuses transformations qui s'y opèrent. La diversité des origines de ses composants explique la richesse des interactions qui s'y manifestent. Si des sites sont sous l'influence de facteurs salivaires (domaines salivaires), ou issus du fluide gingival (domaines sériques), la majeure partie de la cavité buccale est sous le contrôle du fluide buccal, produit complexe fait des sécrétions exocrines salivaires, des exsudats inflammatoires gingivaux, d'une certaine flore bactérienne, de substrats alimentaires, de gaz circulants, de cellules desquamées. Le milieu buccal est un reflet partiel du milieu intérieur. Du fonctionnement correct du milieu buccal dépendra le comportement de l'organisme vis-à-vis de toutes les substances exogènes transitant par la bouche, et la réponse aux agressions.

Immunité humorale de la cavité buccale

L'immunité humorale des muqueuses comprend non seulement les immunoglobulines présentes dans les sécrétions mais aussi des molécules, autres que les antigènes, réagissant avec ces immunoglobulines. Cette immunité constitue la première barrière contre les agents pathogènes. Les immunoglobulines buccales appartiennent à deux systèmes immunitaires autonomes, mais pouvant être stimulés simultanément : le système immunitaire « sécrétoire », qui produit quasi exclusivement des IgA polymériques, et le système immunitaire « systémique », qui produit surtout des IgG.

Les agents qui réagissent avec les immunoglobulines sont très variés. Le principal est le composant sécrétoire (SC), forme soluble du transporteur des immunoglobulines polymériques. Le complément, constitué d'une cascade enzymatique, est activé par la fixation de l'anticorps sur l'antigène. Les autres molécules comprennent des récepteurs cellulaires ou bactériens, des enzymes protéolytiques et des molécules super-polymérisantes. Enfin, le mucus semble jouer un rôle primordial dans l'efficacité des anticorps.

Immunoglobulines du système immunitaire « sécrétoire »

Le système immunitaire sécrétoire comprend un ensemble de formations lymphoïdes associées aux muqueuses, appelé MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*). Il est constitué de sites inducteurs et sites effecteurs. Les sites inducteurs, telles les plaques de Peyer intestinales et les amygdales palatines, sont stimulés par les antigènes qui pénètrent dans la muqueuse par l'intermédiaire des cellules M (*microfold cells*). Ces cellules permettent de stimuler les lymphocytes B sous-jacents en présence de cellules présentatrices. Après stimulation, les cellules B entreprennent un cycle de maturation de 6 jours dans le sang circulant, puis gagnent les zones effectrices. Les sites effecteurs (chorion sous-épithélial, acinus et canaux des glandes salivaires) sont beaucoup moins structurés sur le plan histologique. Ils comprennent surtout des lymphocytes de type B1 produisant des IgA polyréactives (anticorps naturels), T-indépendants, et se renouvelant sur place. Les lymphocytes B venant des sites inducteurs y sont beaucoup moins abondants. Leur demi-vie est courte et ils se transforment en plasmocytes sécrétants après une deuxième stimulation par l'antigène.

La réponse sécrétoire est lente (environ 20 jours) et disparaît rapidement après élimination de l'antigène. Elle n'est obtenue qu'avec des antigènes vivants ou inclus dans des liposomes ou des microcapsules. Il y a peu (ou pas du tout) de mémoire immunitaire sécrétoire.

Les anticorps sécrétoires sont des IgA polymériques, transportées activement par un récepteur de membrane, le poly-Ig récepteur (SC), présent au pôle basal des cellules épithéliales ou glandulaires. Arrivé au pôle apical, le complexe IgA-SC se détache de la membrane et libère la molécule définitive appelée S-IgA. Chez l'homme (à l'inverse des rongeurs et des lagomorphes), les S-IgA muqueuses n'ont aucune relation de spécificité anticorps avec les IgA sériques.

La structure des S-IgA explique leurs trois principales propriétés fonctionnelles : résistance enzymatique, agglutination, affinité. La résistance des S-IgA aux enzymes protéolytiques de l'organisme est liée à leur emmaillottage par le SC, protégeant ainsi le fragment Fc qui constitue la partie la plus fragile du polymère. Le caractère polymérique est indispensable à l'agglutination par les IgA, qui ne sont pas agglutinantes à l'état monomérique. De plus, la polymérisation augmente également l'affinité fonctionnelle de la molécule.

Les S-IgA agiraient par trois mécanismes principaux :

- L'exclusion immune permet de neutraliser les toxines et d'inhiber les mécanismes d'adhérence. Elle favorise l'agglutination des germes et leur englobement par le mucus.
- La transcytose des complexes immuns présents dans le chorion est réalisée par les IgA polymériques locales présentes dans ces complexes qui peuvent ainsi se fixer sur le récepteur SC. L'ensemble est transporté à travers la cellule épithéliale et relargué au pôle apical.
- La clairance des virus et des bactéries intra-épithéliales, qui peuvent être capturés par les anticorps IgA pendant la transcytose et relargués de la même manière dans la lumière canalo-glandulaire. Dans tous les cas, l'adhérence finale à la salive permet l'élimination des germes vers l'estomac.

Les S-IgA sont sécrétées par les cellules acineuses et les canaux des glandes salivaires. Elles seraient présentes dès la naissance, contrairement aux IgA sériques qui sont souvent absentes, et aux S-IgA intestinales qui ne sont synthétisées qu'après la première semaine. La participation de chaque glande salivaire à la synthèse des S-IgA est très variable. Les parotides en synthétisent très peu malgré leur grande taille.

La concentration des S-IgA dans la salive mixte varie en fonction du débit salivaire. La variation nyctémérale pour un même individu est considérable et irrégulière. Par contre, le rapport S-IgA anticorps/S-IgA totales est constant. Dans une salive prélevée pendant 10 min à distance des repas, la concentration médiane est d'environ 100 µg/ml, l'interquartile de 70 à 130 µg/ml et l'écart total de 30 à 300 µg/ml. Le pourcentage d'IgA₂ est de 30 % (sérum : 10 %; larmes : 41 %). Chez les sujets IgA déficients, on note la présence de S-IgM salivaires en abondance.

Immunoglobulines du système immunitaire « systémique »

Elles parviennent dans les sécrétions, soit par diffusion à partir du sérum, soit par synthèse locale (notamment dans les tissus inflammatoires).

Les IgA sériques n'ont pas une fonction de protection bien établie. Leur concentration est faible (2 mg/ml). Elles comprennent environ 90 % de monomères, 10 % de polymères sans SC et 1 % de polymères avec SC. Le type IgA₁ est largement prédominant (90 %). Leur rôle au niveau salivaire est probablement mineur.

Les IgM sériques (1 mg/ml) sont très agglutinantes et activent fortement le complément. Leur affinité intrinsèque est faible, leur affinité fonctionnelle dépendant uniquement de leur polymérisation. Leur forme habituelle est pentamérique contenant une chaîne J. La forme hexamérique (10 %) est sans chaîne J et son activité sur le complément est dix fois supérieure. Leur concentration est négligeable dans la salive normale.

Les IgG sont à la fois les immunoglobulines sériques les plus abondantes (12 mg/ml) et celles dont l'affinité anticorps est la plus élevée. Le dosage individuel des 4 sous-classes est difficile et de nombreux réactifs commerciaux (même monoclonaux) sont impropres. L'IgG₁ (60 à 80 % dans le sérum) est la plus riche en anticorps; elle fixe le complément et réagit avec les récepteurs Fc cellulaires. L'IgG₂ (15 à 20 % dans le sérum) fixe très mal le complément. Elle interviendrait beaucoup dans la défense antibactérienne car elle contient des anticorps antipolysaccharidiques. Son pourcentage peut être très élevé (> 50%) dans les anticorps du fluide gingival du fait d'une synthèse locale importante. L'IgG₃ (5 à 15 % dans le sérum) fixe 10 fois mieux le complément que l'IgG₁. Elle réagit avec les récepteurs Fc cellulaires. L'IgG₄ (1 à 3 %) ne fixe pas le complément. Son rôle est mal connu, mais son pourcentage est souvent beaucoup plus élevé parmi les anticorps synthétisés sur place que dans le sérum.

Bien que généralement peu abondants dans les sécrétions (excepté dans les sécrétions génitales), les anticorps sériques ont l'avantage d'être d'induction aisée, d'affinité très élevée (notamment les IgG) et de demi-vie longue (20 jours pour les IgG₁). De plus, la réponse systémique est rapide (9 jours) et prolongée, et sa mémoire immunitaire est excellente. Alors que les IgG sont dix fois moins abondantes que les S-IgA dans la salive mixte du sujet normal, elles augmentent en cas d'inflammation buccale du fait de l'augmentation de la diffusion et de la synthèse locale.

Molécules réagissant avec les immunoglobulines

Ce groupe comprend des molécules très variées réagissant avec les fragments Fc ou Fab des immunoglobulines. Certaines de ces molécules

protègent (SC) ou au contraire détruisent (protéases) l'immunoglobuline. D'autres sont des Fc récepteurs qui augmenteraient ou diminueraient la pathogénicité des micro-organismes selon leur nature cellulaire ou bactérienne. Le complément a également un rôle ambigu à la fois protecteur et inflammatoire. Enfin, les agents super-polymérisants et le mucus potentialiseraient l'activité des anticorps.

Le composant sécrétoire (SC) correspond au fragment extramembranaire du poly-Ig récepteur qui assure le transport des immunoglobulines polymériques (IgM et IgA polymériques) à travers la cellule épithéliale. Dans la salive, il est combiné aux IgA dont il assure la résistance enzymatique, mais il est également sous une forme libre qui peut éventuellement se combiner à des immunoglobulines polymériques diffusées à partir du sérum. Ce phénomène a été démontré dans le sérum humain où le SC libre se fixe sur des polymères systémiques pour former des structures composites, structurellement identiques aux S-IgA et S-IgM sécrétoires mais dont la spécificité anticorps est différente. La formation d'immunoglobulines pseudo-sécrétoires d'origine « systémique » semble un phénomène mineur chez l'homme. Il n'en est pas de même chez les petits animaux de laboratoires, rongeurs ou lagomorphes, qui possèdent un poly-Ig récepteur hépatique (la pompe hépatique à IgA) assurant le transport massif des IgA polymériques sériques vers l'intestin.

Les enzymes protéolytiques peuvent être introduites dans la cavité buccale, soit par la lyse des polynucléaires, soit par les bactéries. Les protéases non spécifiques détruisent surtout le fragment Fc des IgG, donnant lieu à des fragments Fab ou F (ab)². Ceux-ci conservent leur propriété anticorps avec une affinité beaucoup plus faible, mais ils n'activent plus le complément, n'agglutinent plus et ne se fixent plus sur les Fc récepteurs cellulaires ou bactériens. Ils peuvent avoir cependant une activité antivirale, inhiber des toxines bactériennes et interférer dans l'adhésion des micro-organismes à l'épithélium. Les S-IgA sont remarquablement résistantes à ces enzymes mais l'une des deux sous-classes est sensible à des protéases spécifiques : les IgA₁-protéases. Les IgA₁ protéases microbiennes clivent les IgA₁ au niveau de la région charnière entre le fragment Fab et le fragment Fc. Elles semblent donc présenter un effet pathogène, protégeant la bactérie contre ces anticorps. Les IgA₂ ne possèdent pas de charnière et sont donc résistantes aux IgA₁ protéases. Cette résistance est d'autant plus intéressante que les IgA₂ sont plus souvent dirigées contre des polysaccharides bactériens que les IgA₁.

Les récepteurs cellulaires pour le fragment Fc des immunoglobulines (Fc-récepteurs) sont présents sur de nombreuses cellules, au niveau buccal. Les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont activés par les IgG₁ et IgG₃ et libèrent des formes cytotoxiques d'oxygène. Le rôle du récepteur des IgA est inconnu. De nombreuses espèces microbiennes (streptocoques et staphylocoques, notamment, mais aussi des anaérobies)

possèdent des récepteurs pour le fragment Fc ou Fab, spécifiques de différentes classes ou sous-classes. Leur rôle pathologique est supposé mais non prouvé.

Le complément comprend une cascade enzymatique qui peut être activée par des complexes immuns ou des immunoglobulines agrégées ou super-polymérisées (voie d'activation classique), ou par des molécules microbiennes (voie d'activation alternative). La voie classique est induite par la fixation du C1q (facteur C1q du complément) sur une structure située dans la région CH₂-CH₃ des IgG₁ et IgG₃. Le complément peut être présent sous forme active dans le liquide gingival. C'est un agent protecteur par son activité lytique sur les bactéries car l'inflammation qu'il induit augmente la diffusion des anticorps et des cellules vers le foyer infectieux. C'est aussi un agent pathogène par les lésions directes qu'il peut induire sur les tissus.

Les molécules super-polymérisantes sont des protéines humaines qui fixent les immunoglobulines au niveau du Fab pour former des agrégats non immuns doués de propriétés agglutinantes et pouvant activer le complément. La protéine Fv (*Fv fragment-binding protein*) se fixe sur le domaine V_H sans inhiber la fonction anticorps. Synthétisée par le foie, elle jouerait un rôle clé dans l'immunité intestinale, mais n'a pas été détectée dans la salive. Le NIA (*non-Ig agglutinin*) est beaucoup moins bien connu, mais représenterait un équivalent salivaire de la protéine Fv.

Le mucus est sécrété par des types cellulaires spéciaux. Il possède des propriétés lubrifiantes et constitue une barrière mécanique à la pénétration des agents pathogènes. Non seulement le flux du mucus entraîne de manière non spécifique une grande proportion de ces pathogènes, mais ce phénomène est amplifié par l'adhérence des anticorps.

Conclusion

Le mécanisme de la protection immune des muqueuses est complexe. Des agents protecteurs antimicrobiens (IgG, complément) peuvent entraîner des lésions inflammatoires locales qui pérennisent l'infection. Les S-IgA semblent surtout destinées à maintenir un équilibre avec la flore commensale ou avec des bactéries responsables d'infections chroniques modérées. L'induction expérimentale d'anticorps de cet isotype est encore difficile. De plus, l'éventualité d'une approche vaccinale contre des espèces microbiennes résidentes pose d'autres problèmes. Son indication doit être soigneusement réfléchie quant à ses risques immédiats (infection par un agent vaccinal vivant) et secondaires (potentialisation de l'effet inflammatoire et sélection d'agents pathogènes).

RÉFÉRENCES

- ARZATE H, CHIMAL-MONROY J, HERNANDEZ-LAGUNAS L, DIAZ DE LEÓN L. Human cementum protein extract promotes chondrogenesis and mineralization in mesenchymal cells. *J Periodont Res* 1996 **31** : 144-148
- ATKINSON JC, YEH CK, OPPENHEIM FG, BERMUDEZ D, BAUM BJ, FOX PC. Elevation of salivary antimicrobial proteins following HIV-1 infection. *J AIDS* 1990 **1** : 361-366
- BARTHOLD PM. Proteoglycans of the periodontium : structure, role and function. *J Periodont Res* 1987 **22** : 431-444
- BENDTSEN AB, HANSEN EH. Spectrophotometric flow injection determination of trace amounts of thiocyanate based on its reaction with 2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-diethylaminophenol and dichromate : assay of the thiocyanate level in saliva from smokers and non-smokers. *Analyst* 1991 **116** : 647-651
- BRIEDIS D, MOUTRIE MF, BALMER RT. A study of the shear viscosity of human whole saliva. *Rheol Acta* 1980 **19** : 365-374
- CHAPMAN SJ, WALSH A, JACKSON SM, FRIEDMANN PS. Lipids, proteins and corneocyte adhesion. *Arch Dermatol Res* 1991 **283** : 167-173
- CHABRIER C, HARTMANN DJ, COUBLE ML, HERBAGE D. Distribution and organisation of the elastic system fibres in healthy human gingiva. *Histochemistry* 1988 **89** : 47-52
- COHEN RE, AGUIRRE A, NEIDERS ME, LEVINE MJ, JONES PC, REDDY MS, HAAR JG. Immunochemistry of high molecular weight human salivary mucin. *Arch Oral Biol* 1990 **35** : 127-136
- COHEN RE, AGUIRRE A, NEIDERS ME, LEVINE MJ, JONES PC, REDDY MS, HAAR JG. Immunochemistry and immunogenicity of low molecular weight human salivary mucin. *Arch Oral Biol* 1991 **36** : 347-356
- COLLINS LMC, DAWES C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res* 1987 **66** : 1300-1302
- CORTAS NK, WAKID NW. Pharmacokinetic aspects of inorganic nitrate ingestion in man. *Pharmacol Toxicol* 1991 **68** : 192-195
- CROSSNER CG, HASE JC, BIRKHED D. Oral sugar clearance in children compared with adults. *Caries Res* 1991 **25** : 201-206
- DOGON IL, AMDUR BH. Evidence for the presence of two thiocyanate-dependent antibacterial systems in human saliva. *Arch Oral Biol* 1970 **15** : 987-992
- FINE DH, MANDEL ID. Indicators of periodontal disease activity : an evaluation. *J Clin Periodontol* 1981 **8** : 338-348
- GRANT D, BERNICK S. A possible continuity between epithelial rests and epithelial attachment in miniature swine. *J Periodontol* 1969 **40** : 87-95
- GROENEVELD MC, VAN DEN BOS T, EVERTS V, BEETSEN W. Cell-bound and extracellular matrix-associated alkaline phosphatase activity in rat periodontal ligament. *J Periodont Res* 1996 **31** : 73-79
- GUSTAFSSON BE, QUENSEL CE, SWENANDER LANGE L, LUNDQVIST C, GRAHNEN H, BONOW BE, KRASSE B. The effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand* 1954 **11** : 232-364
- HAMAMOTO Y, NAKAJIMA T, OZAWA H. Ultrastructure of epithelial rests of Malassez in human periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 1989 **34** : 179-185

- IKEJIMA T, ITO S. Carbonic anhydrase in mouse salivary glands and saliva : a histochemical, immunohistochemical, and enzyme activity study. *J Histochem Cytochem* 1984 **32** : 625-635
- INOSHITA E, IWAKURA K, AMANO A, TAMAGAWA H, SHIZUKUISHI S. Effect of transferrin on the growth of *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res* 1991 **70** : 1258-1261
- ISEMURA S, SAITOH E, ITO S, ISEMURA M, SANADA K. Cystatin S : a cysteine proteinase inhibitor of human saliva. *J Biochem* 1984 **96** : 1311-1314
- ISEMURA S, SAITOH E, SANADA K. Characterization and amino acid sequence of a new acidic cysteine proteinase inhibitor (cystatin SA) structurally closely related to cystatin S, from human whole saliva. *J Biochem* 1987 **102** : 693-704
- JIMENEZ-ALONSO J, JAIMEZ L, LUCIANO B. Salivary gamma-glutamyl transferase activity in internal diseases. *Arch Intern Med* 1984 **144** : 1804-1806
- JONES PH, HARPER S, WATT FM. Stem cell patterning and fate in human epidermis. *Cell* 1995 **80** : 83-93
- KASHKET S, PAOLINO VJ. Inhibition of salivary amylase by water-soluble extract of tea. *Arch Oral Biol* 1988 **33** : 845-846
- KAWAHARA I, TAKANO Y. Segregated localization of immunocompetent cells and osteoclasts in the periodontal ligament of the rat molar. *Arch Histol Cytol* 1995 **58** : 345-355
- KAWAHARA I, TAKANO Y, SATO O, MAEDA T, KANNARI K. Histochemical and immunohistochemical demonstration of macrophages and dendritic cells in the lingual periodontal ligament of rat incisors. *Arch Histol Cytol* 1992 **55** : 211-217
- LISTGARTEN MA. Cell rests in the periodontal ligament of mouse molars. *J Periodont Res* 1975 **10** : 197-202
- MAC PHERSON LMD, CHEN WY, DAWES C. Effects of salivary bicarbonate content and film velocity on pH changes in an artificial plaque containing *Streptococcus oralis*, after exposure to sucrose. *J Dent Res* 1991 **70** : 1235-1238
- MADAPALLIMATTAM G, BENNIC A. Phosphopeptides derived from human salivary acidic proline-rich proteins. *Biochem J* 1990 **270** : 297-304
- MAEDA T, SODEYAMA T, HARA K, TAKANO Y. Evidence for the existence of intra-epithelial nerve endings in the junctional epithelium of rat molars : an immunohistochemical study using protein gene product 9.5 (PGP 9.5) antibody. *J Periodont Res* 1994 **29** : 377-385
- MCCULLOCH CAG, KNOWLES G. Discrimination of two fibroblast progenitor populations in early explant cultures of hamster gingiva. *Cell Tissue Res* 1991 **264** : 87-94
- MCNEIL RL, SOMMERMAN MJ. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *J Periodont Res* 1993 **28** : 550-559
- MEHANSO H, BUTLER LG, CARLSON DM. Dietary tannins and salivary proline-rich proteins : interactions, induction and defense mechanisms. *Annu Rev Nutr* 1987 **77** : 423-440
- MINAGUCHI K, BENNIC A. Genetics of human salivary proteins. *J Dent Res* 1989 **68** : 2-15
- NAGATA E, KONDO T, AYASAKA N, NAKATA M, TANAKA T. Immunocytochemical study of nerve fibres with substance P- or calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in the junctional epithelium of developing rats. *Arch Oral Biol* 1992 **37** : 655-662

- NAKAE H, NARAYANAN AS, RAINES E, PAGE RC. Isolation and partial characterization of mitogenic factors from cementum. *Biochemistry* 1991 **30** : 7047-7052
- NAKAMURA T, KANAGAWA N, TANIGUCHI H. Bacteriocin activity of the bacterium *Bacterionema matruchotii* isolated from dental plaque in man. *Arch Oral Biol* 1984 **29** : 739-743
- NARAYANAN SA, YONEMURA K. Purification and characterization of a novel growth factor from cementum. *J Periodont Res* 1993 **28** : 563-565
- NOHUTCU RM, SOMERMAN MJ, MCCAULEY LK. Dexametasone enhances the effects of parathyroid hormone on human periodontal ligament cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 1995 **56** : 571-577
- OHSHIMA M, TAGUCHI M, OGOSHI T, FUJIKAWA K, ITO K, OTSUKA K. Stimulation of human periodontal ligament fibroblast collagenase production by a gingival epithelial cell-derived factor. *J Periodont Res* 1995 **30** : 220-228
- OPPENHEIM FG, XU T, MCMILLIAN FM, LEVITZ FM, DIAMOND RD, OFFNER GD, TROXLER RF. Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. Isolation, characterization, primary structure and fungistatic effects on *Candida albicans*. *J Biol Chem* 1988 **257** : 9271-9282
- PAUL KG. Peroxidases; past and present. *J Oral Pathol* 1987 **6** : 408-411
- PELLAT B, KOHAUTJ C. Identification of phospholipids and neutral lipids in human gingival fluid. *J Dent Res* 1981 **60** : 1815-1819
- PELLAT B, GRAND M. Inorganic pyrophosphatase activity in a plaque calcifying micro-organism : *Bacterionema matruchotii*. *J Biol Buccale (Paris)* 1986 **14** : 223-228
- PELLAT B, PLANCHENAULT T, KEIL-DLOUHA V, PELLERIN C. Fibronectin degrading activity in human crevicular fluid, gingival explants culture medium and bacterial plaque. *J Biol Buccale (Paris)* 1988 **16** : 51-57
- PELLAT B, PLANCHENAULT T, PELLERIN C, KEIL-DLOUHA V. A comparison of fibronectinolytic activities from several oral bacteria. *J Biol Buccale (Paris)* 1989 **17** : 255-262
- PERERA KAS, TONGE CH. Fibroblast cell proliferation in the mouse molar periodontal ligament. *J Anat* 1981 **133** : 77-90
- PETERS BH, PETERS J-M, KUHN C, ZÖLLER J, FRANKE WW. Maintenance of cell type-specific cytoskeletal character in epithelial cells out of epithelial context : cytokeratins and other cytoskeletal proteins in the rests of Malassez in the periodontal ligament. *Differentiation* 1995 **59** : 113-126
- PITARU S, SAVION N, HEKMATI H, OLSEN S, NARAYANAN SA. Binding of a cementum attachment protein to extracellular matrix components and to dental surfaces. *J Periodont Res* 1992 **27** : 640-646
- PITARU S, NARAYANAN SA, OLSON S, SAVION N, HEKMATI H, ALT I, METZGER Z. Specific cementum attachment protein enhances selectively the attachment and migration of periodontal cells to root surfaces. *J Periodont Res* 1995 **30** : 360-368
- REINHOLDT J, KILIAN M. Interference of IgA protease with the effect of secretory IgA on adherence of oral streptococci to saliva-coated hydroxyapatite. *J Dent Res* 1987 **66** : 492-497
- RIPAMONTI U, HELIOTIS M, RUEGER DC, SAMPATH TK. Induction of cementogenesis by recombinant human osteogenic protein-1 (hOP-1/BMP-7) in the baboon (*Papio ursinus*). *Arch Oral Biol* 1996 **41** : 121-126

- ROBINSON R, KAUFFMAN DL, WAYE MMY, BLUM M, BENNICKE A. Primary structure and possible origin of the non-glycosylated basic proline-rich protein of human submandibular/sublingual saliva. *Biochem J* 1989 **263** : 497-503
- ROMANOS G, SCHRÖTER-KERMANI C, HINZ N, BERNIMOULIN JP. Immunohistochemical distribution of the collagen types IV, V, VI and glycoprotein laminin in the healthy rat, marmoset (*Callithrix jacchus*) and human gingivae. *Matrix* 1991 **11** : 125-132
- ROSENBLUM JL, IRWIN CL, ALPERS DH. Starch and glucose oligosaccharides protect salivary-type amylase activity at acid pH. *Am J Physiol* 1988 **254** : G775-G780
- RUDNEY JD. Relationships between human parotid saliva lysozyme, lactoferrin, salivary peroxidase and secretory immunoglobulin A in a large sample population. *Arch Oral Biol* 1989 **34** : 499-506
- RUDNEY JD, KRIG MA, NEUVAR EK, SOBERAY AH, IVERSON L. Antimicrobial proteins in human unstimulated whole saliva in relation to each other, and to measures of health status, dental plaque accumulation and composition. *Arch Oral Biol* 1991 **7** : 497-506
- SAITO S, ROSOL TJ, SAITO M, NGAN PW, SHANFELD J, DAVIDOVITCH Z. Bone-resorbing activity and prostaglandin E produced by human periodontal ligament cells in vitro. *J Bone Min Res* 1990 **5** : 1013-1018
- SCANNAPIECO FA, BHANDARY K, RAMASUBBU N, LEVINE MJ. Structural relationship between the enzymatic and streptococcal binding sites of human salivary alpha-amylase. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 **173** : 1109-1115
- SCHLESINGER DH, HAY DI, LEVINE MJ. Complete primary structure of statherin, a potent inhibitor of calcium phosphate precipitation, from the saliva of the monkey, *Macaca arctoides*. *Int J Pept Protein Res* 1989 **34** : 374-380
- SCHROEDER HE. Biological problems of regenerative cementogenesis : synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and establishing root surfaces. *Int Rev Cytol* 1992 **142** : 1-59
- SCHROEDER HE. Human cellular mixed stratified cementum : a tissue with alternating layers of acellular extrinsic and cellular intrinsic fiber cementum. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1993 **103** : 550-560
- SPIELMAN AI. Interaction of saliva and taste. *J Dent Res* 1990 **69** : 838-843
- SPOUGE JD. A new look at the rests of Malassez - a review on their embryological origin, anatomy, and possible role in periodontal health and disease. *J Periodontol* 1980 **51** : 437-444
- TAKESHITA A, ZHON GYING N, HANAZAWA S, TAKARA I, HIGUCHI H, KATAYAMA I, KITANO S. Effect of interleukin-1 β on gene expression and functions of fibroblastic cells derived from human periodontal ligament. *J Periodontol Res* 1992 **27** : 250-255
- TENORIO D, CRUCHLEY A, HUGHES FJ. Immunocytochemical investigation of the rat cementoblast phenotype *J Periodontol Res* 1993 **28** : 411-419
- THESLEFF I. Epithelial cell rests of Malassez bind epidermal growth factor intensely. *J Periodontol Res* 1987 **22** : 419-421
- THOMPSON RC, OHLSSON K. Isolation, properties and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor, a potent inhibitor of leukocyte elastase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986 **83** : 6692-6696

- TROXLER RF, OFFNER GD, XU T, VANDERSPECK JC, OPPENHEIM FG. Structural relationship between human salivary histatins. *J Dent Res* 1990 **69** : 2-6
- XU T, LEVITZ SM, DIAMOND RD, OPPENHEIM FG. Anticandidal activity of major human salivary histatins. *Infect Immun* 1991 **59** : 2549-2554