UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
24 Avenue des Diables Bleus, 06357 Nice Cedex 04

Le tissu adipeux palatin : revue de la littérature et proposition d'un protocole de recherche

Année 2016 Thèse n°42-57-16-24

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
Le 30 Septembre 2016 Par

Monsieur Gwénaël BORIE

Né(e) le 20 avril 1989 à Nice

Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examinateurs :

Madame le Professeur	LUPI-PEGURRIER Laurence	Président du jury
Madame le Docteur	LAMURE Julie	Directrice de thèse
Madame le Docteur	VINCENT-BUGNAS Séverine	Assesseur
Monsieur le Docteur	ALLARD Yves	Assesseur
Monsieur le Docteur	RICHELME Jean	Membre invité

CORPS ENSEIGNANT

56ème section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE
Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle
Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme PIERRE Audrey
Sous-section 02 : ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE
Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle
Assistante Associée-Praticien Associée : Mme OUEISS Arlette
Assistant Hospitalier Universitaire : M. BUSSON Floriant
Sous-section 03 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE
Professeur des Universités : Mme LUPI-PEGURIER Laurence
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme SOSTHE Anne Laure
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BORSA Leslie

57ème section : SCIENCES BIOLOGIQUES, MEDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE

Sous-section 01 : PARODONTOLOGIE
Maître de Conférences des Universités : M. CHARBIT Yves
Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LAMURE Julie
Assistant Hospitalier Universitaire : M. RATHELOT Benjamin
Sous-section 02 : CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE, ANESTHESIE ET REANIMATION
Professeur des Universités Associées : Mme MERIGO Elisabetta
Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice
Maître de Conférences des Universités : M. SAVOLDELLI Charles
Assistant Hospitalier Universitaire : M. PAUL Adrien
Sous-section 03 : SCIENCES BIOLOGIQUES
Professeur des Universités : Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle
Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène
Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

58ème section : SCIENCES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUES

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE
Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France
Professeur des Universités : M. MEDIONI Etienne
Professeur Emérite : M. ROCCA Jean-Paul
Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie
Maître de Conférences Associé des Université : M. CEINOS Romain
Assistant Hospitalier Universitaire : M. MORKOWSKI-GEMMI Thomas
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DUVERNEUIL Laura
Assistant Hospitalier Universitaire : M. GANDJIZADEH GHOUCHANI Mir-Payam
Sous-section 02 : PROTHESES
Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire
Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves
Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier
Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CERETTI Léonor
Assistant Hospitalier Universitaire : M. OUDIN GENDREL Antoine
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SABOT Jean-Guy
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SAMMUT Arnaud
Sous-section 03 : SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES
Professeur des Universités : M. BOLLA Marc
Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick
Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie
Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CANCEL Bénédicte

Table des matières

1) Résumé 6

2) Description détaillée du protocole : 7

2.1 Justification de l'étude : contexte scientifique amenant à l'hypothèse de l'étude 7

2.1.1 Origine embryologique du palais 7

2.1.2 Données bibliographiques sur la composition histologique du prélèvement conjonctif palatin : 10

2.1.3 Problématique : Inconvénient et limites des greffes de tissu autologue 13

2.1.3 Données bibliographiques sur l'utilisation du tissu adipeux en chirurgie mucco-gingivale 30

2.1.5 Problématique 34

2.2 Données bibliographiques sur la gestion du tissu adipeux dans la littérature de ces 5 dernières années : 35

2.3 Hypothèse de travail 45

2.4 Objectif de l'étude 45

2.5 Critère d'évaluation 45

2.6 Non redondance avec des travaux déjà disponibles 45

2.7 Faisabilité de l'étude 45

2.8 Type d'essai 47

2.9 Balance bénéfice/risque 48

2.10 Sélection des sujets 48

2.11 Calcul du nombre de sujets nécessaire à la vérification de l'hypothèse à tester 50

2.12 Déroulement de l'étude 50

2.13 Évènements indésirables 52

2.14 Recueil des données 53

2.15 Analyse statistique des données 53

3. Modalités Administratives 54

3.1 La réglementation 54

3.2 Les principaux points éthiques 54

3.3 L'enregistrement de l'essai dans les bases de données de référence 55

3.4 Rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet 56

3.5 Réalisation du projet et résultats 57

Bibliographie 60

1) Résumé

La greffe de tissu conjonctif permet de répondre à la demande de nos patient, notamment dans le cadre du traitement des récessions radiculaires (1). Plusieurs techniques chirurgicales permettent ce prélèvement et ont pour incidence une composition histologique différente (2) (3). Des facteurs inter et intra individuels influent également sur la composition du prélèvement (4) (5) .
La composition en tissu adipeux des prélèvements peut varier de 0% à 70%.
Le premier centre d'intérêt de l'étude est d'apprécier la composition du tissu adipeux palatin. Pour cela nous analyserons par coupe histologique des déchets opératoires collectés lors de prélèvements conjonctifs en chirurgie mucco-gingivale.
Le seconde centre d'intérêt est d'analyser la présence ou pas d'ARN CP1 dans le tissu adipeux palatin. Aujourd'hui le tissu adipeux n'est plus seulement un organe de stockage énergétique mais un véritable tissu endocrine jouant un rôle essentiel dans de nombreuses réponses physiologiques de l'organisme. Plus récemment, plusieurs laboratoires, dont celui du Pr Christian Dani, ont mis en avant le fait que le tissu adipeux est une réserve en cellules souches contenues dans la fraction stromale du tissu adipeux. Ce derniers point pourrait nous intéresser pour l'amélioration des résultats de nos greffes gingivales.

Type d'étude : Projet de recherche clinique prospectif, monocentrique, non randomisée.

Objectif :
Analyser le tissu adipeux palatin sur des déchets opératoires ainsi que la présence, ou pas, d'ARN CP1.

Critère d'évaluation principal :

- Composition des coupes histologiques du tissu adipeux palatin.

Critère d'évaluation secondaire :

- La présence ou pas, de l'ARN de CP1

Nombre de sujets : 20 patients (10 femmes et 10 hommes) présentant 1 ou plusieurs récessions gingivales nécessitant une technique de recouvrement avec apport de conjonctif.

Description brève de la méthodologie :

- V0 : information, bilan parodontal
- V1 : visite d'inclusion (si l'inclusion n'a pas été réalisée en V0), signature du consentement, délivrance de l'ordonnance pré-opératoire, programmation de l'intervention.
- V2 : Chirurgie muco-gingivale, avec prélèvement palatin en 1 seule incision et récupération de tissu adipeux sur le prélèvement. Conseils post opératoires.

Durée individuelle de l'étude : 1 mois **Durée totale du projet** : 1,5 ans.

2) Description détaillée du protocole :

2.1 Justification de l'étude : contexte scientifique amenant à l'hypothèse de l'étude

2.1.1 Origine embryologique du palais

La face est formée par 5 bourgeons faciaux primordiaux à partir de la 4^{e} semaine.
Ces 5 bourgeons sont répartis de la manière suivante :

- 2 bourgeons maxillaires
- 1 bourgeon frontal : impaire et médian
- 2 bourgeons mandibulaire issus du 1^{e} arc branchial

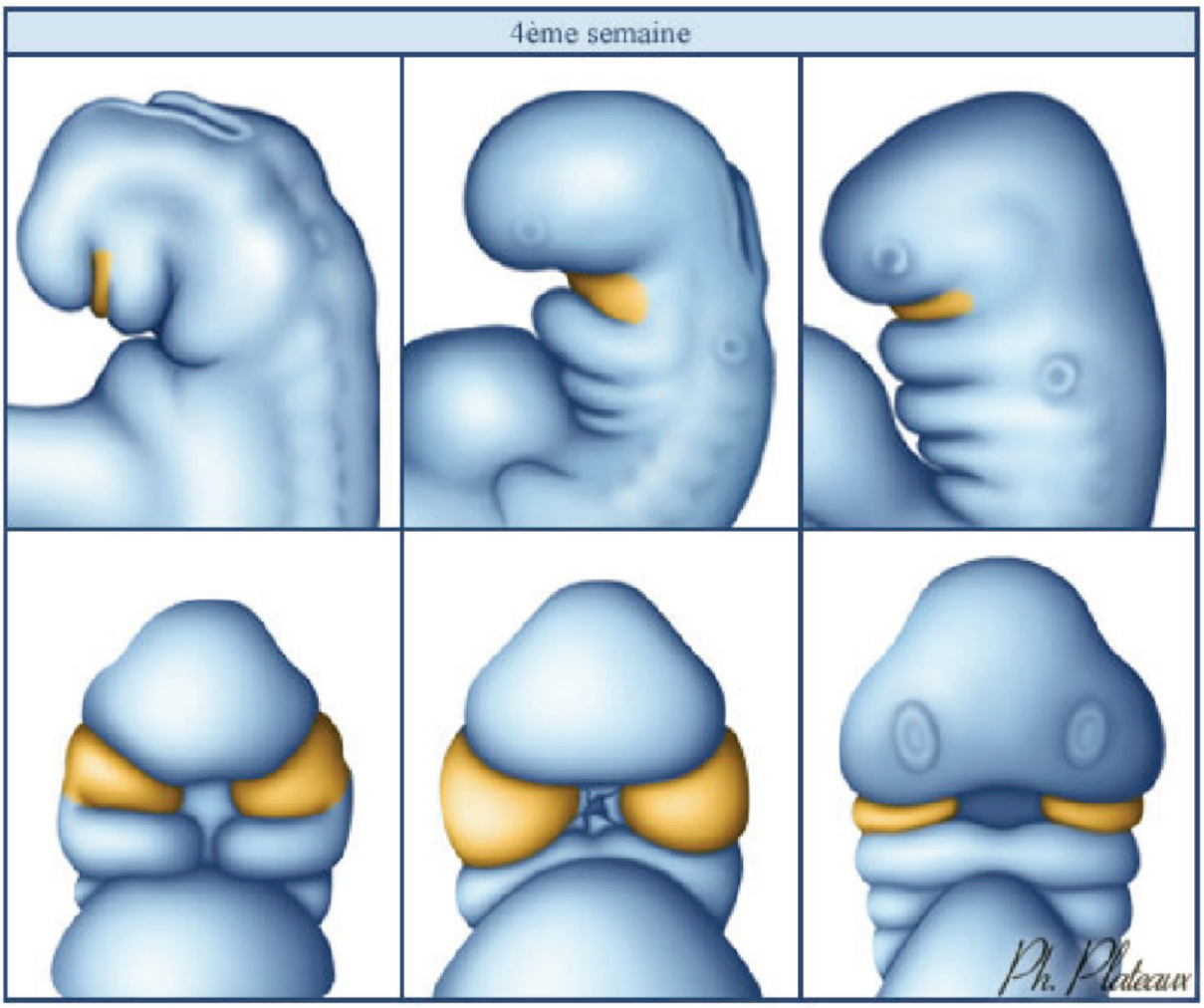


Figure 1 : Bourgeons maxillaires (6)

Les processus palatins sont issus d'une prolifération horizontale des bourgeons maxillaires

Ils viennent fusionner au niveau de la ligne médiane et en antérieur avec le bord postérieur du palais primaire.

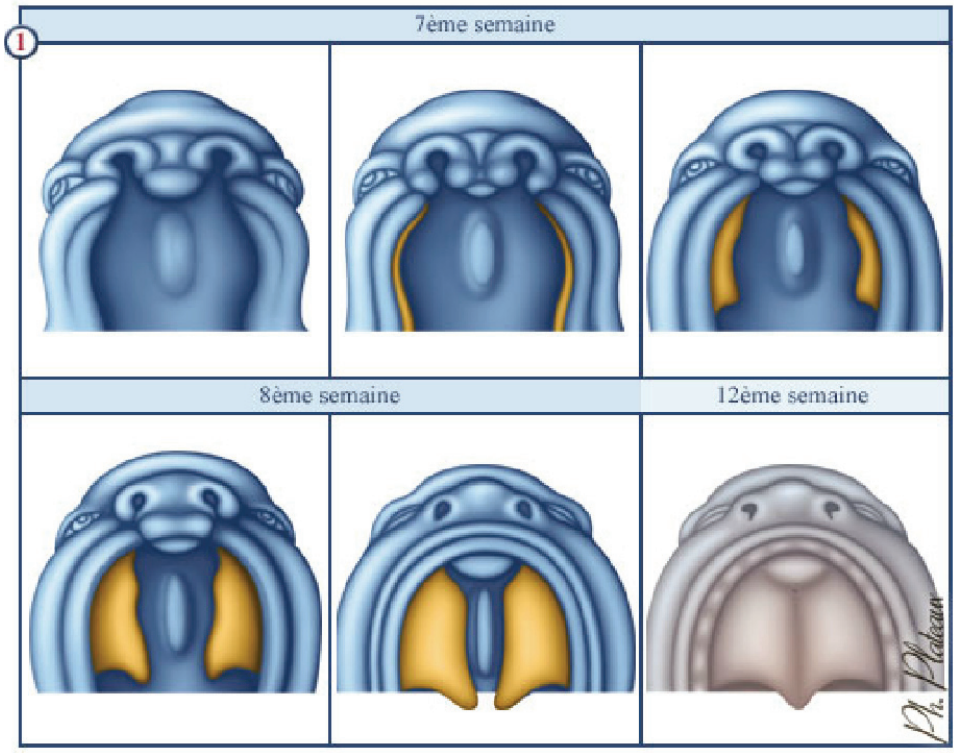


Figure 2 : Fusion des processus palatin (6)

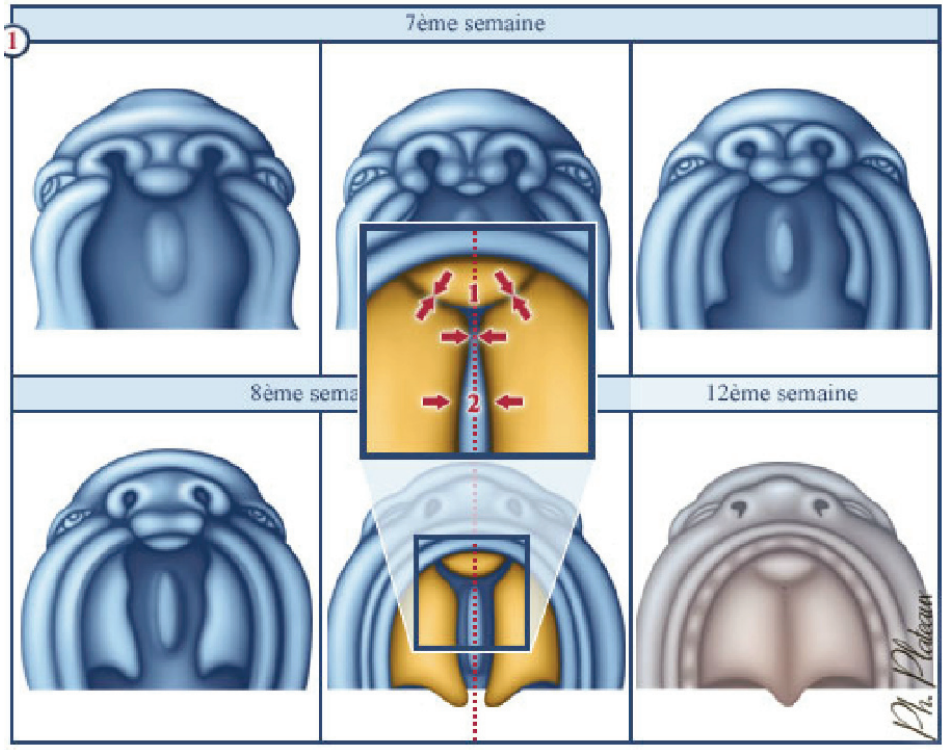


Figure 3 : Fusion des processus palatin avec le palais primaire (6)

Il persistera de cette fusion le foramen palatin antérieur.
La fusion des 2 processus palatins s'achèvera à la 12^{e} semaines.

Dans le tronc et les membres, le tissu adipeux a une origine mésenchymateuse et on a longtemps pensé qu'il dérivait uniquement du mésoderme.
Toutefois, il convient de noter que le mésoderme n'est pas la seule source de cellules mésenchymateuses. Dans la tête, les os du visage et la mâchoire il a été montré que les tissus conjonctifs et adipeux dérivent de la crête neurale. La crête neurale est une population cellulaire vertébrale qui découle du neuroectoderme.

2.1.2 Données bibliographiques sur la composition histologique du prélèvement conjonctif palatin :

La procédure de prélèvement conjonctif au palais est caractérisée par le challenge d'obtenir le plus grand volume possible avec le minimum de suite post opératoire en terme de douleurs, de nécrose ou de risque hémorragique. Pour remplir ces impératifs, différentes procédures de prélèvements ont été décrite dans la littérature. En fonction de la technique utilisée le prélèvement n'aura pas la même consistance clinique ni la même composition histologique. (2)

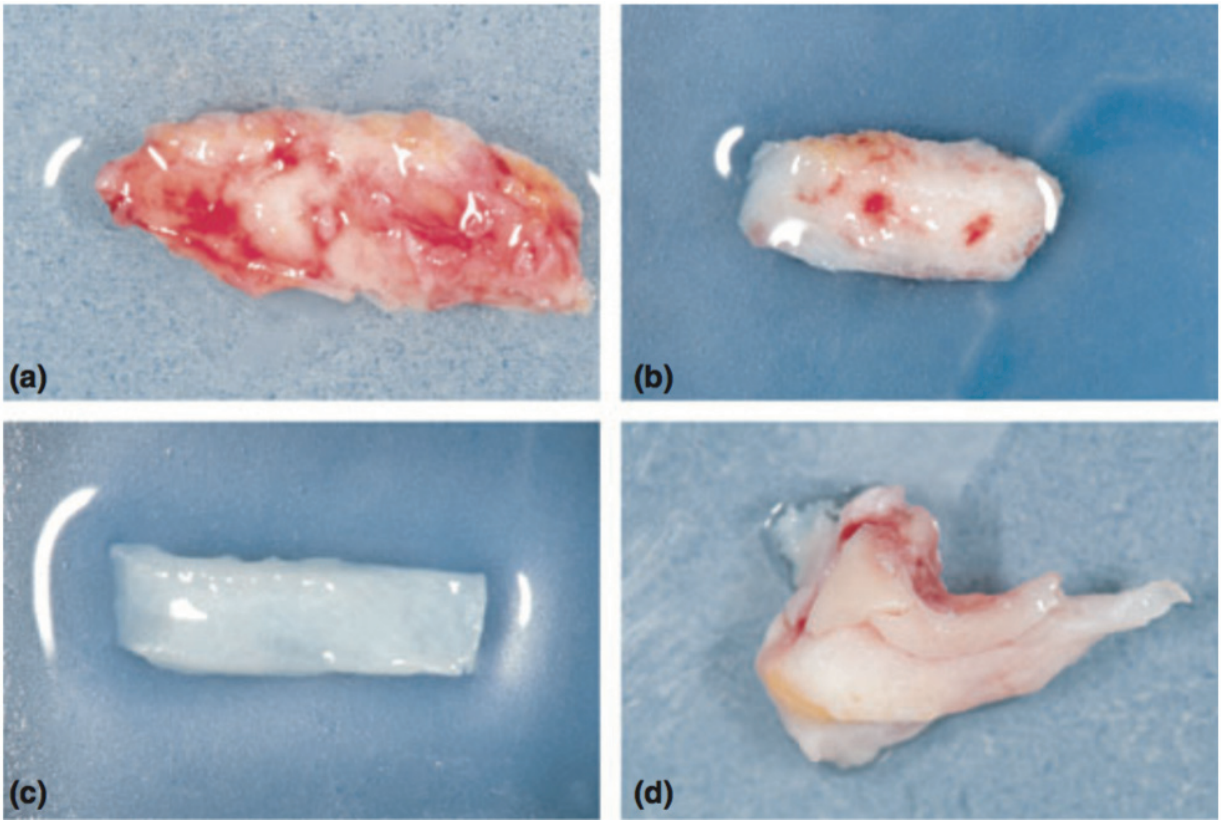
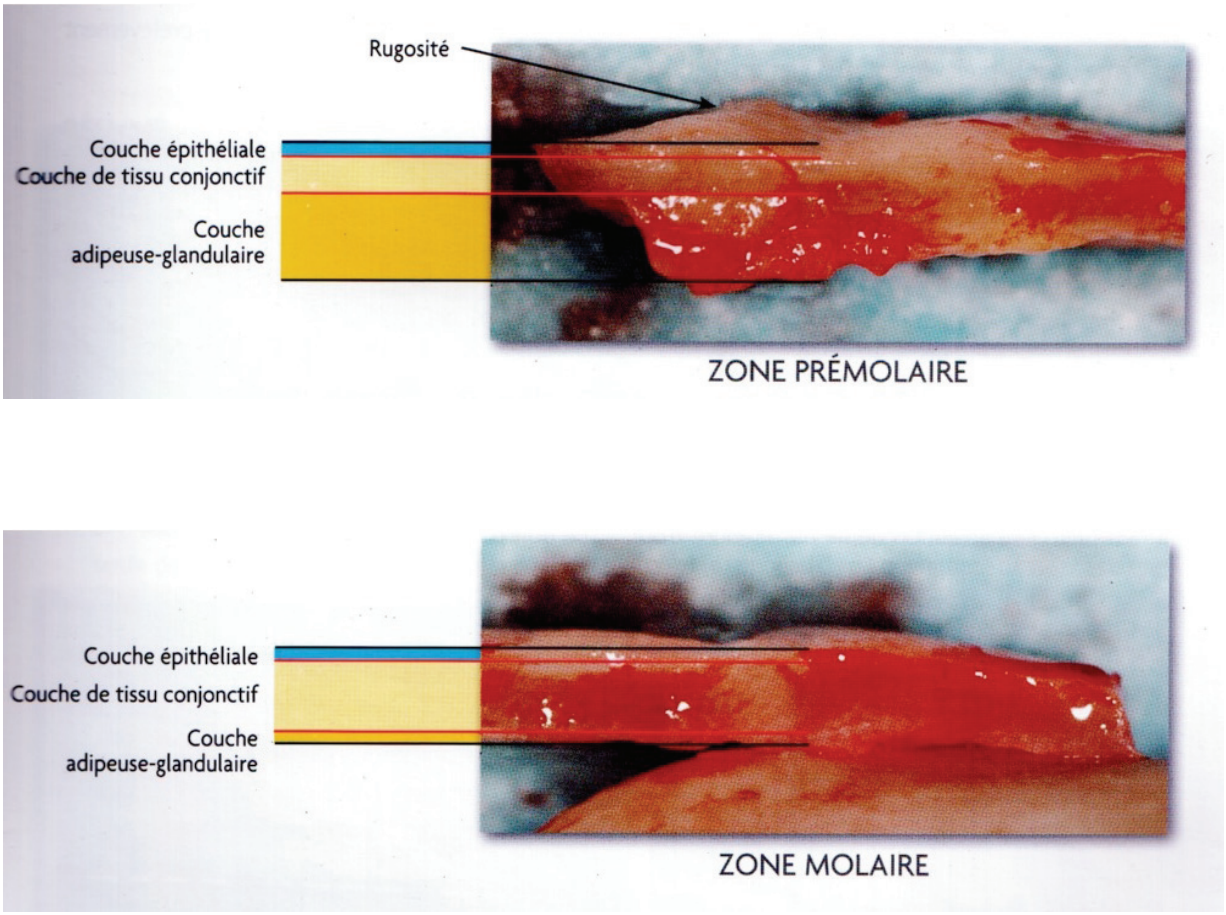


Figure 4 : Vue clinique de prélèvements conjonctif provenant de différent sites donneurs avec une variation de forme, de taille et de composition histologique : (a) provenant du palais antérieur, (b) provenant du palais postérieur, (c) provenant du palais latéral, désépithelialisé sur table, (d) provenant de la tubérosité maxillaire (2)

La composition histologique varie également selon le lieu anatomique de prélèvement :



Figures 5 : Composition histologique en fonction du lieu de prélèvement (7)

La composante adipeuse-glandulaire est ici nettement différente selon que l'on prélève en région prémolaire ou molaire.

2.1.3 Problématique : Inconvénient et limites des greffes de tissu autologue

- Anatomie palatine :

Les prélèvements conjonctifs peuvent s'étendre en postérieur de la 1e molaire jusqu'en antérieur de la canine.
Le palais osseux forme une voute concave vers le bas dans le sens antéro-posterieur et dans le sens transversal. Cette voute mesure en moyenne 4 à 5 cm de large et 7 à 8 cm de long.

Antérieur
C'est dans la région antérieure du palais, sur la ligne médiane, que l'on retrouve le foramen palatin antérieur.
Ce foramen est également appelé canal incisif. Il y émerge le paquet vasculo-nerveux palatin antérieur responsable de l'innervation et de la vascularisation antérieur du palais.

Postérieur
Parallèlement à la ligne médiane, de chaque coté de celle ci, existe une gouttière antéro-postérieure dans laquelle chemine l'artère palatine postérieure.
Cette gouttière se situe à la jonction entre le palais osseux et le rebord alvéolaire.
L'artère palatin postérieure a pour émergence le foramen palatin postérieur (ou foramen grand palatin)
Elle vascularise ainsi toute la région palatine. Son effraction provoquerait une hémorragie artérielle caractéristique.
L'étude anatomique de Reiser (8) vise à calculer une distance moyenne entre l'artère grand palatine (AGP) et la jonction amélo-cémentaire (JAC) de la deuxième prémolaire ou de la première molaire supérieure en fonction de la profondeur du palais prélevé : le risque hémorragique est augmenté en cas de palais plat, car l'AGP est alors plus proche de la JAC. (Cf. Tableau 1).

Hauteur de voute palatine	Distance AGP-JAC
Haute	17mm
Moyenne	12mm
Superficielle	7mm

Tableau 1 : Données issues de Reiser et al, en 1996 (8)

Dimension maximum des prélèvements palatins :

L'étude de Monnet Corti en 2006 (9) a permis de déterminer en moyenne la taille des prélèvements conjonctifs maximum pouvant être espérée.
198 patients âgés de plus de 21 ans, sans antécédent de maladie parodontale ont été analysés.
Une empreinte alginate du maxillaire a été prise puis coulée en plâtre de type IV.
Des mesures sont ensuite réalisées, similaire à celle de l'étude de Reiser et Bruno en 96. (8)
L'artère grande palatine est considérée comme située au niveau de la jonction palais horizontal et palais vertical. Cette simulation est reportée sur les modèles en plâtre.

Les limites de sécurité au prélèvement conjonctif sont :
- Une incision décalée de 2mm par rapport à la ligne gingivale
- 3 mm de distance de sécurité par rapport à l'artère grande palatine

La moyenne des longueurs prélevables de conjonctif de canine à la 1er molaire sont :
- 31,1mm +/- 4,0mm pour les femmes avec une variation allant de 24mm à 45mm
- 33,0 +/- 3,8mm pour les hommes avec une variation allant de 26mm à 46mm

- Il existe une différence significative entre les sexes (p=0,001)

- Epaisseur palatine :

Song et al en 2008 (10) mesure l'épaisseur de la muqueuse palatine à l'aide d'un cone-beam.
Les mesures sont réalisées sur 100 patients, avec 24 points de relevés.

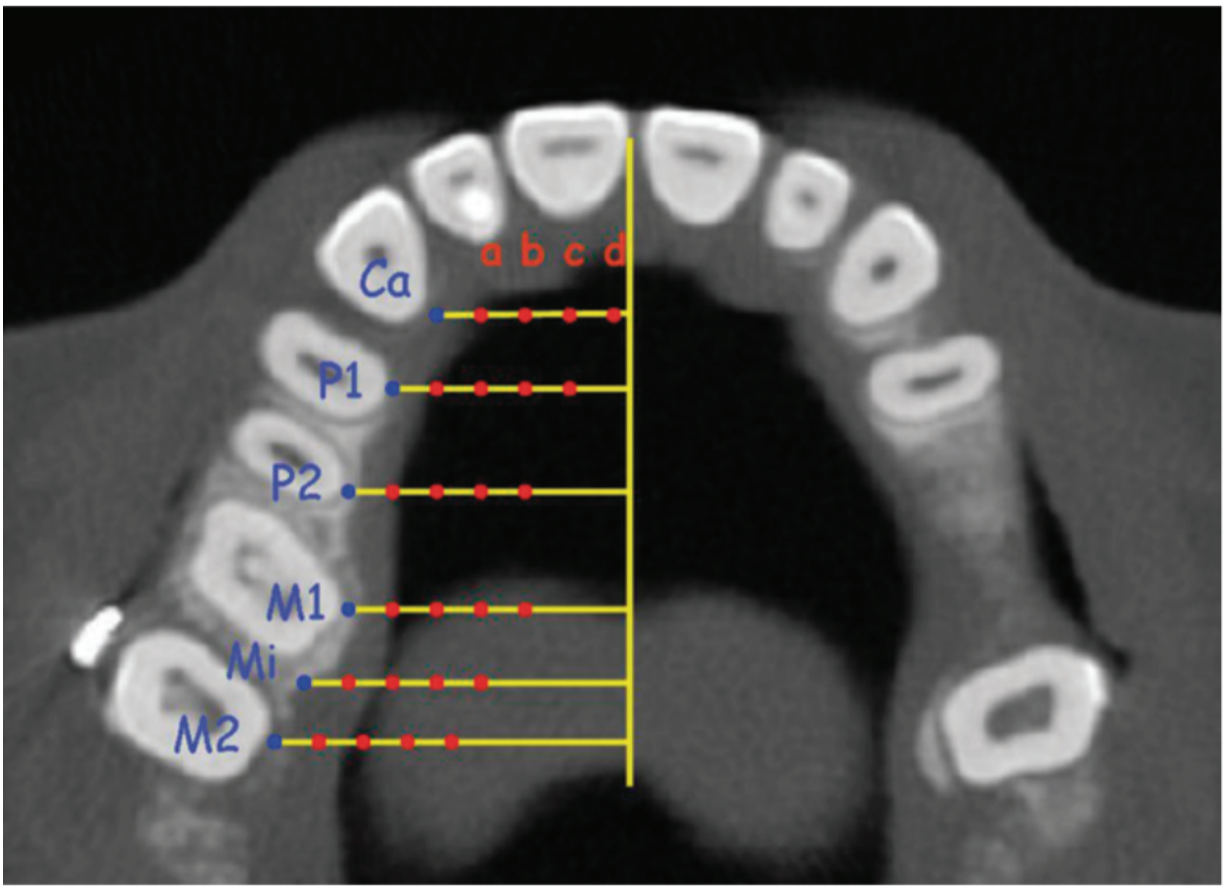


Figure 6 : 24 points de mesures (10)

Thickness (mm; mean ± SD) of Palatal Masticatory Mucosa According to Tooth Site and Distance From the Gingival Margin

Distance	Ca	P1	P2	M1	Mi	M2
a	2.81 ± 0.74	2.77 ± 0.78	2.84 ± 0.75	2.30 ± 0.71	2.39 ± 0.71	2.29 ± 0.76
b	3.61 ± 0.80	3.84 ± 0.76	4.03 ± 0.97	3.08 ± 0.80	3.15 ± 0.86	3.27 ± 1.29
c	3.96 ± 0.82	4.37 ± 0.85	4.57 ± 0.89	4.00 ± 0.87	4.37 ± 1.28	4.62 ± 1.44
d	3.82 ± 0.90	4.54 ± 1.01	4.78 ± 1.03	4.88 ± 1.07	5.34 ± 1.35	6.25 ± 1.46
Mean ± SD	3.46 ± 0.64	3.66 ± 0.66	3.81 ± 0.75	3.13 ± 0.69	3.31 ± 0.77	3.39 ± 1.00

Figure 7 : Résultats des mesures (11)

Les moyennes de ces mesures sont :

- Secteur canin : 3,46mm
- Secteur 1^{e} prémolaire : 3,66mm
- Secteur 2^{e} prémolaire : 3,81mm
- Secteur 1^{e} molaire : 3,13mm
- Secteur 2^{e} molaire : 3,39mm

Les auteurs concluent que la zone canine-prémolaire est la plus favorable en terme d'épaisseur pour les prélèvements conjonctifs. La racine palatine des molaires maxillaires rend dans cette région les prélèvement plus délicat.

- Les différentes techniques de prélèvements palatins

Nous allons décrire de façon non exhaustive les principales techniques de prélèvements palatin retrouvés dans la littérature.

Les prélèvements palatins peuvent être divisés en 2 groupes :

- Un premier groupe où de l'épithélium est prélevé en même temps que le tissu conjonctif.
- Un deuxième groupe où seul du conjonctif est prélevé, l'épithélium reste intact.

Dans le premier groupe nous retrouvons de façon chronologique :

- **La technique de Langer et Calagna (1980) (12) (13)**

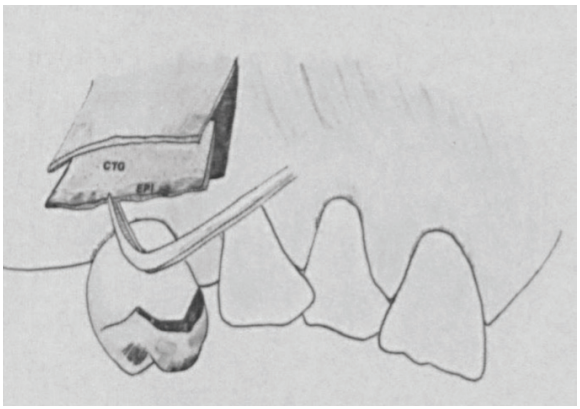




Figure 8 : Prélèvement de conjonctif selon Langer et Calagna (12)

Décrite en 1985 par Langer et Langer (13), la technique consiste à réaliser 2 incisions verticales et 2 horizontales. Un bandeau d'épithélium est prélevé en même temps que le conjonctif.
La cicatrisation se fera en seconde intention.

- **La technique de Raetzke (1985) (14)**

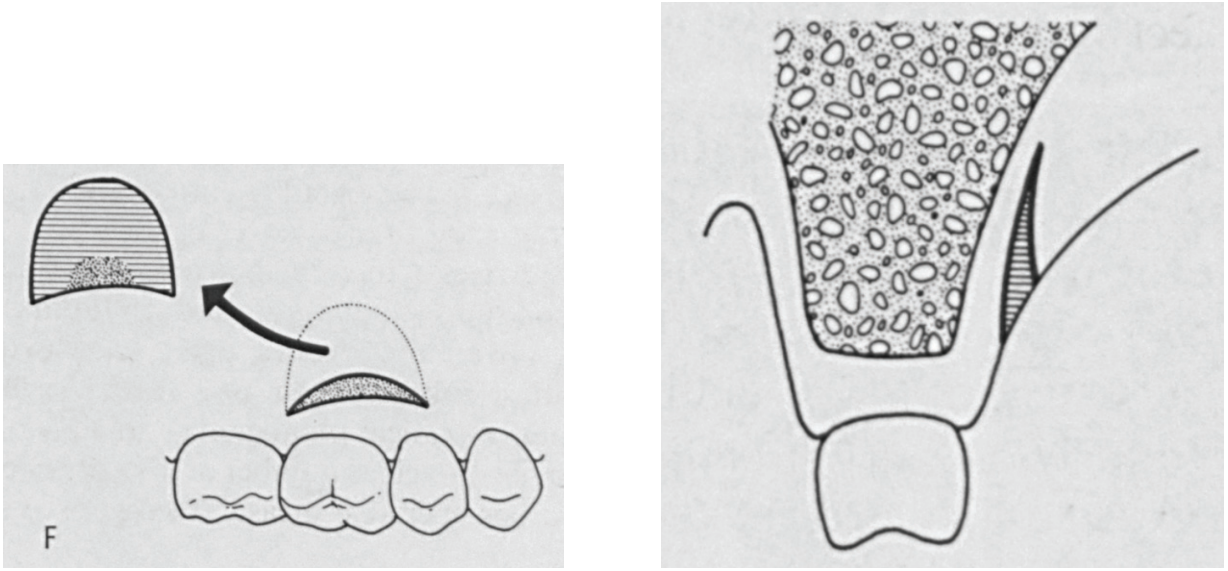


Figure 9 : Prélèvement de conjonctif selon Raetzke (14)

Raetzke propose en 1985 (14) un prélèvement sans incision verticale de décharge. Les incisions sont arciformes dans l'épaisseur du conjonctif, un bandeau d'épithélium est également prélevé.

- **La technique de Harris (1992) (15)**

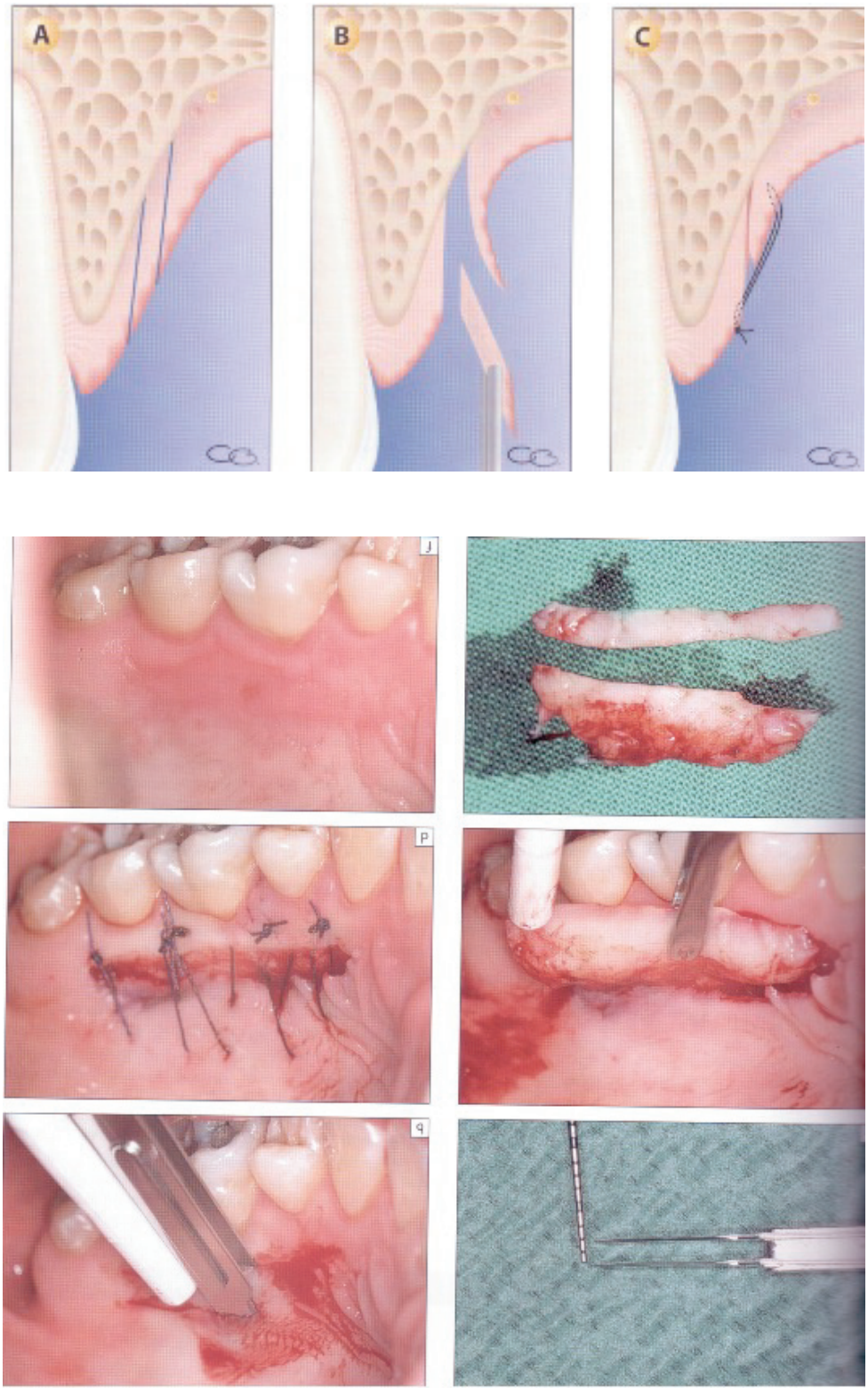
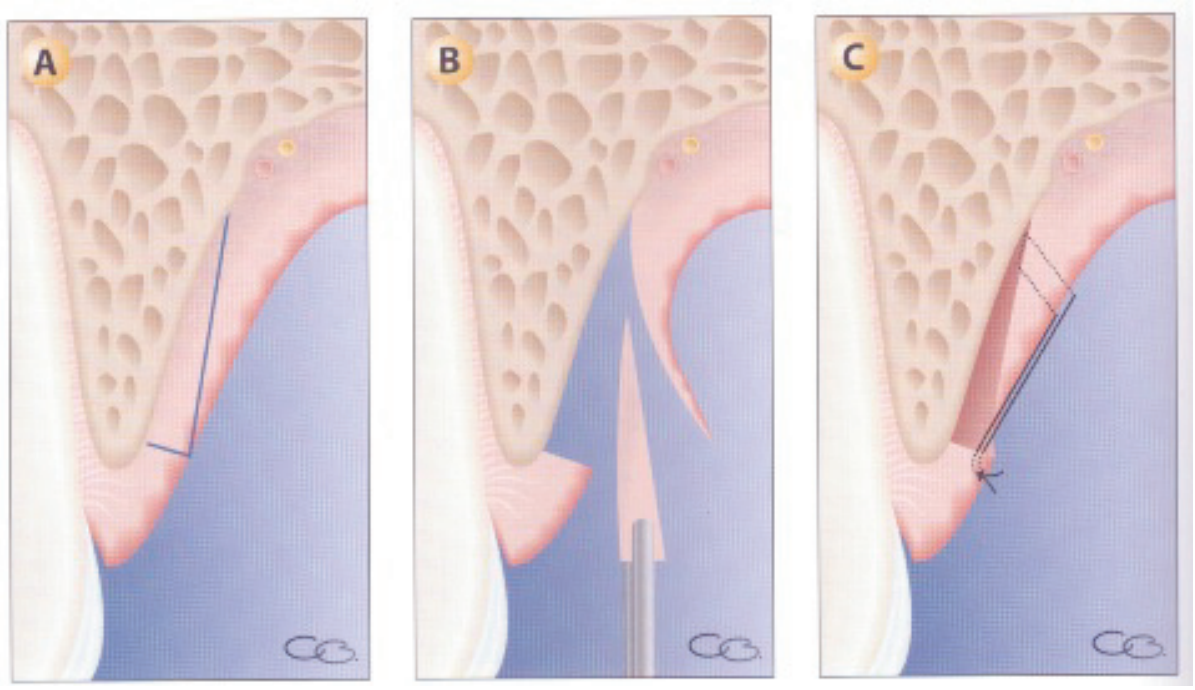
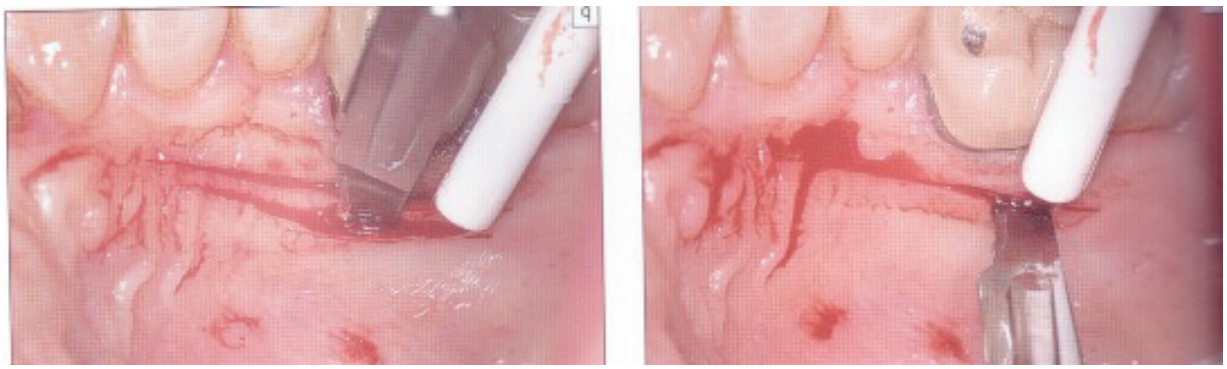


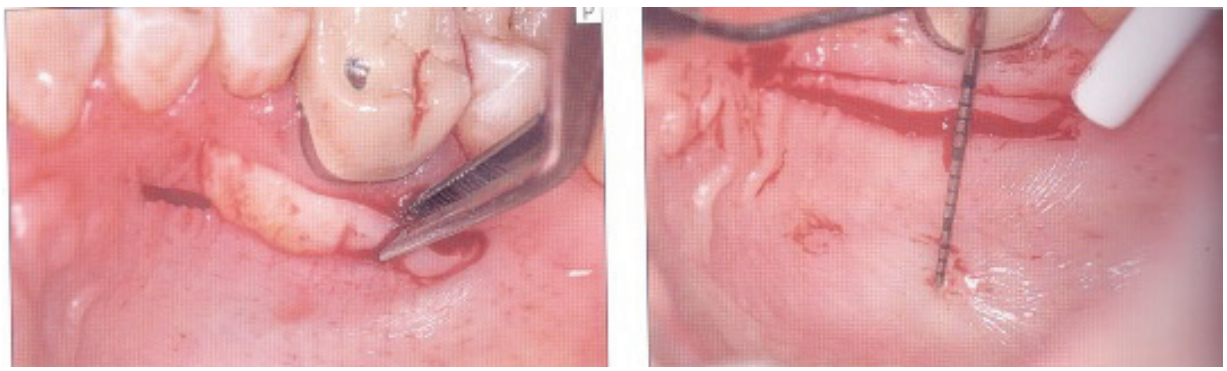
Figure 10 : Prélèvement selon la technique de Harris (16)

Harris en 1992 (15) propose une technique de prélèvement avec uniquement 2 incisions parallèles. Un bandeau d'épithélium est prélevé avec le conjonctif.
La technique originale utilise un bistouri avec 2 lames et un espacement pré-calibré.

- **<u>La technique de Bruno (1994) (17)</u>**







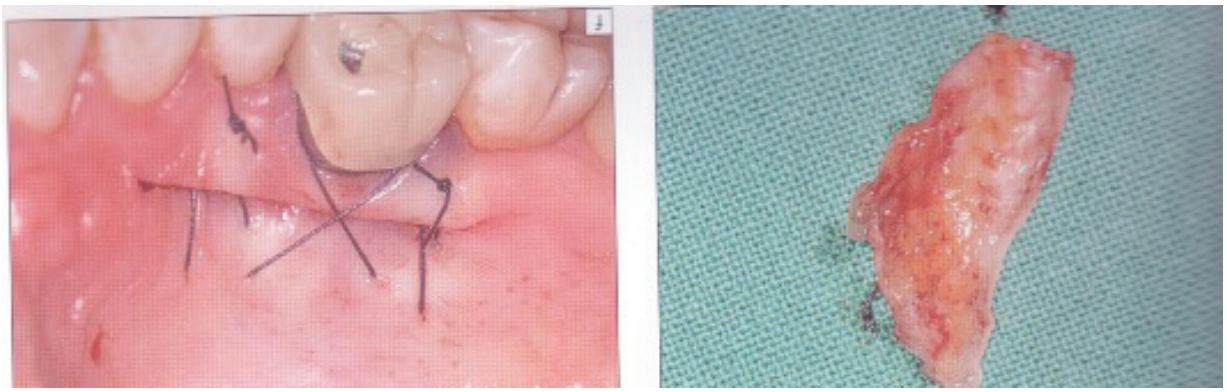
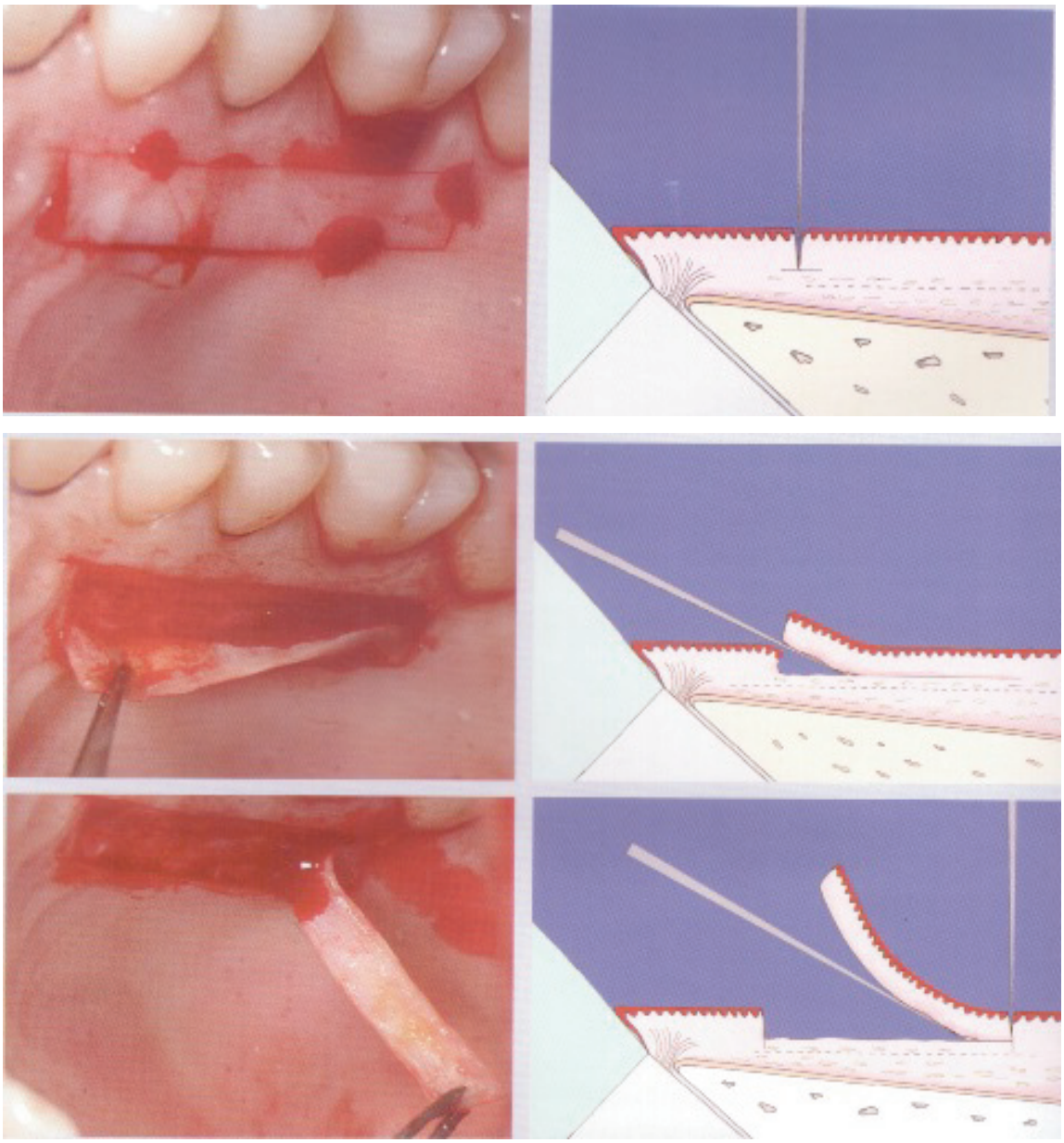


Figure 11 : Prélèvement selon la technique de Bruno (16)

La technique de prélèvement décrite par Bruno en 1994 (17) consiste en 2 incisions parallèles décalées de 1 à 2 mm formant un « coin ».
Le prélèvement de conjonctif est associé à un bandeau d'épithélium.

- **<u>La technique utilisée par Zucchelli et De Sanctis (2000) (18)</u>**



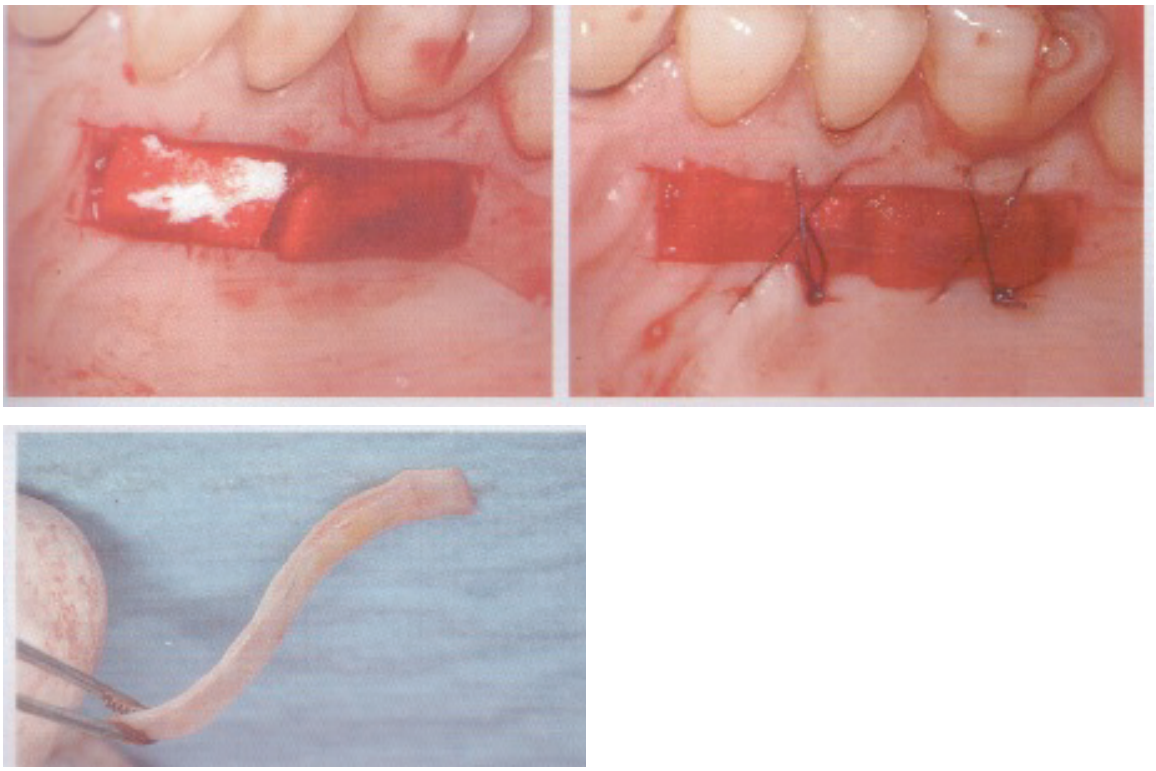


Figure 12 : Prélèvement recommandé Zucchelli et de De Sanctis (7)

Zucchelli et al (19) propose de prélever le tissu conjonctif de manière superficielle, ce qui correspond à la lamina propria.

L'épithélium prélevé, correspondant à la taille du prélèvement, est ensuite retiré sur la table opératoire sous aides optiques.

Il est à noter que ce type de prélèvement ne contient pas tissu adipeux ni de glandes qui se localisent plus en profondeur. (20)

Zucchelli et al (19) ont réalisé une étude randomisée pour comparer les douleurs post opératoire en comparaison avec la technique de la trap-door. Aucune différence significative n'a été relevé par les auteurs, pour qui les douleurs post opératoires dépendent de la profondeur du prélèvement de conjonctif.

Dans le 2e groupe nous retrouvons :

- **La technique de la Traap-Door décrite par Edel (1974) (21)**

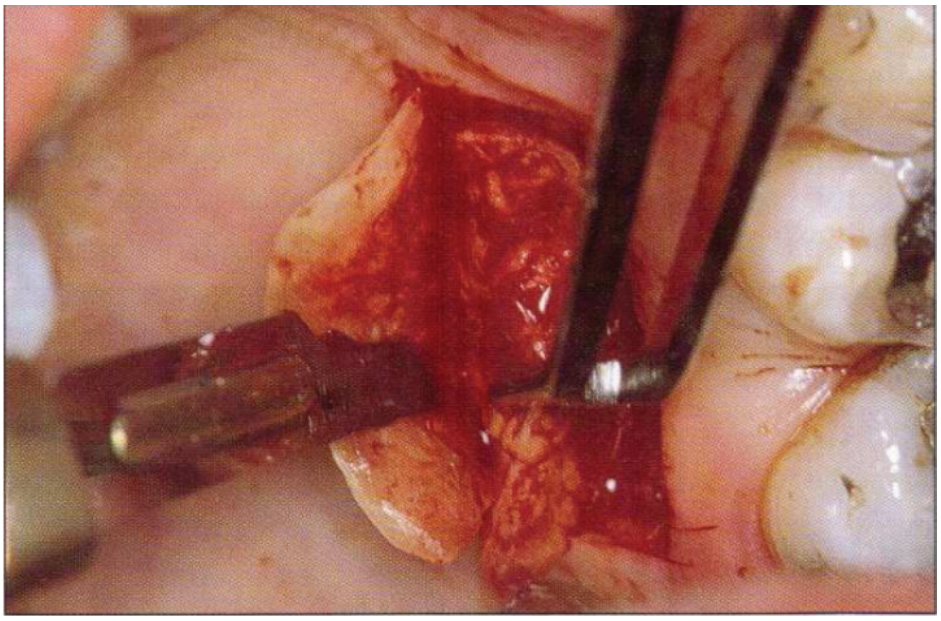


Figure 13 : Prélèvement contenant uniquement du conjonctif utilisant la technique décrite par Edel en 1974 (21)

Edel en 1974 (21) est le premier à décrire une technique de prélèvement conjonctif sans épithélium.

Le protocole opératoire consiste à réaliser 2 incisons verticales et 1 incision horizontale, une dissection en « feuillet » permet dans un premier temps de prélever le conjonctif et ensuite rabattre la « trappe » afin de permettre une cicatrisation de première intention.

Le conjonctif prélevé est, dans ce cas, plus profond que dans la technique précédente Cette dernière contenant contient donc plus de tissu adipeux et de glandes adipeuses.

- **La technique de l'incision unique décrite par Hurzeler (1999) (22)**

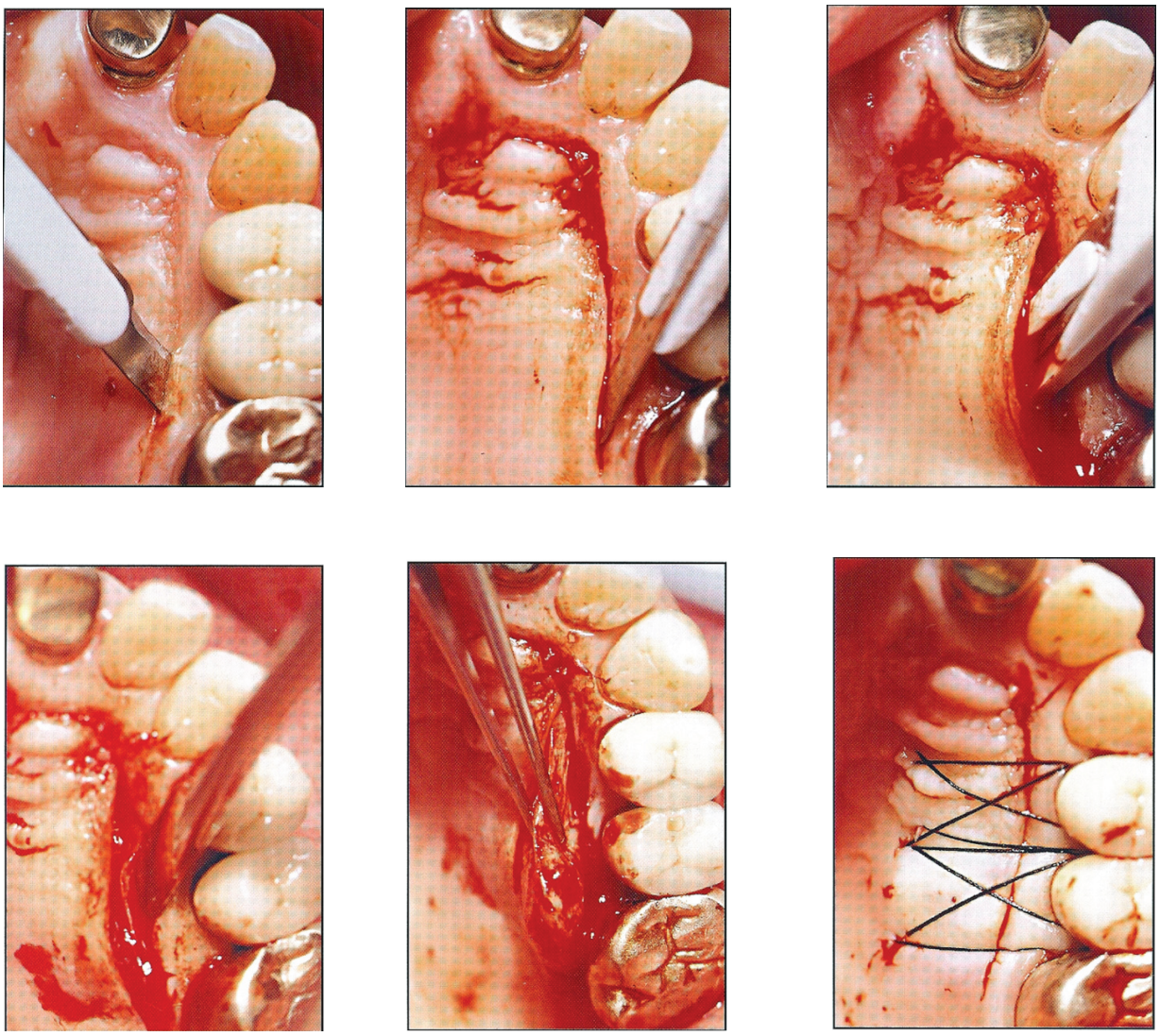


Figure 14 : Prélèvement avec 1 seule incision décrite par Hurzeler (22)

Hurzeler et al (22) décrivent en 1999 une technique de prélèvement palatin avec un seul trait d'incision afin de réduire les suites opératoires.

Le protocole opératoire se déroule ainsi :

- incision à 90° en regard du secteur molaire à canin jusqu'au contact osseux
- la lame est ensuite incliné à 135° et elle pénètre sur toute sa longueur
- le conjonctif isolé est ensuite décollé de l'os à l'aide d'un élévateur
- l'incision unique est ensuite suturée

- **Composition histologique du palais**

Harris en 2003 nous renseigne sur la nature histologique des greffons palatins obtenus avec sa technique de prélèvement (décrite précédemment).

Il en en tire les résultats suivants (4) :

- Un épithélium ortho kératinisé de 0,3mm recouvrant le conjonctif sous-jacent
- La partie coronaire correspondant à 65% du prélèvement conjonctif mesure 3,2mm d'épaisseur en moyenne. Elle est composée par la lamina propria qui se caractérise par des fibres de conjonctifs denses.
- La partie apicale mesure elle en moyenne 2mm et est composée par de la sous muqueuse dans laquelle on retrouve des fibres de collagènes lâches, du tissu adipeux et des glandes adipeuses.

L'auteur n'observe pas de différence histologique significative selon le sexe, l'âge ou la consommation de tabac.

- **Les techniques de prélèvements induisent des qualités de greffons différentes :**

Une étude récente (11) étudiée la composition en fibre conjonctive, en tissu et en glande adipeuse en fonction des 2 types de prélèvements et de site de prélèvements différents.

Les techniques prélèvements utilisées sont :

- La technique de l'incision unique (Hurzeler 1999) (22)
- Le prélèvement épithelio-conjonctif désépithélialise en extra oral (23)

3 régions dans les prélèvements sont ainsi analysées au microscope à un grossissement x20:

- ROI (region of interest) A : comprend la section entière de tissu prélevé (de l'épithélium au périoste).
- ROI B : 1,5mm de tissu à partir de l'épithélium : ce qui correspond au prélèvement conjonctif réalisé par prélèvement épithelio-conjonctif désépithélialisé (DE)
- ROI C : situé entre 1,5mm et 3mm sous l'épithélium : ce qui correspond au prélèvement conjonctif avec fermeture primaire du lambeau palatin.

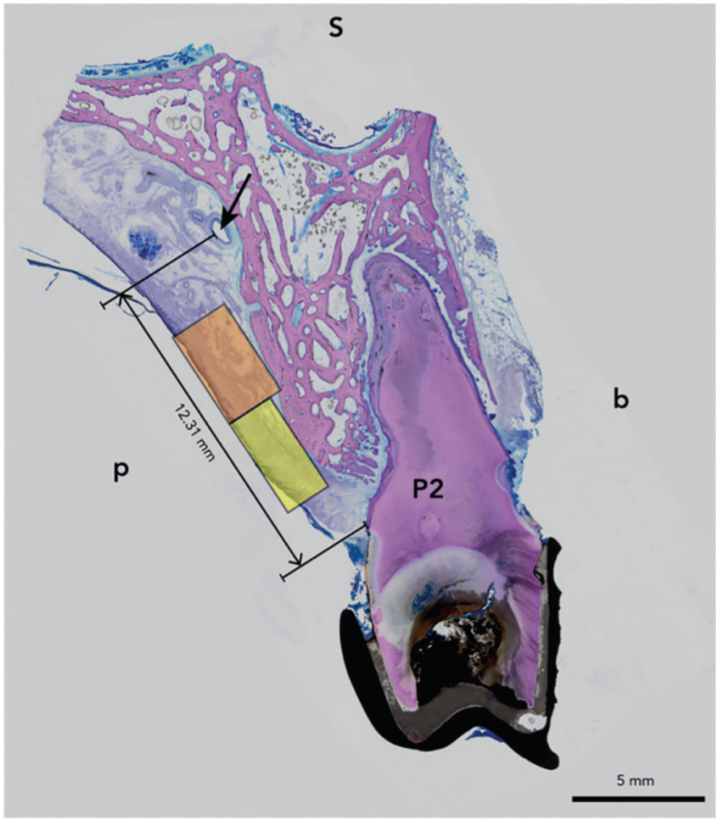


Figure 15 : Section du palais antérieur : en jaune la zone marginale (2 à 6mm) et en orange la zone apicale (6 à 10mm). La flèche montre l'artère palatine (11)

Composition des sites donneurs

La composition en tissu adipeux varie de 0,04% à 73,8% suivant les sites donneurs.

La composition en fibres conjonctives varie, elle, entre 23,3% à 93,3% du prélèvement.

La lamina propria a une épaisseur variant de :

- 0,2mm à 2,8mm si le taux de tissu adipeux est inférieur à 25%
- 0,3mm à 3,3mm si le taux de tissu adipeux est inférieur à 50%

D'une manière générale le palais antérieur des hommes contient plus de fibres conjonctives et moins de tissus adipeux que celui des femmes.

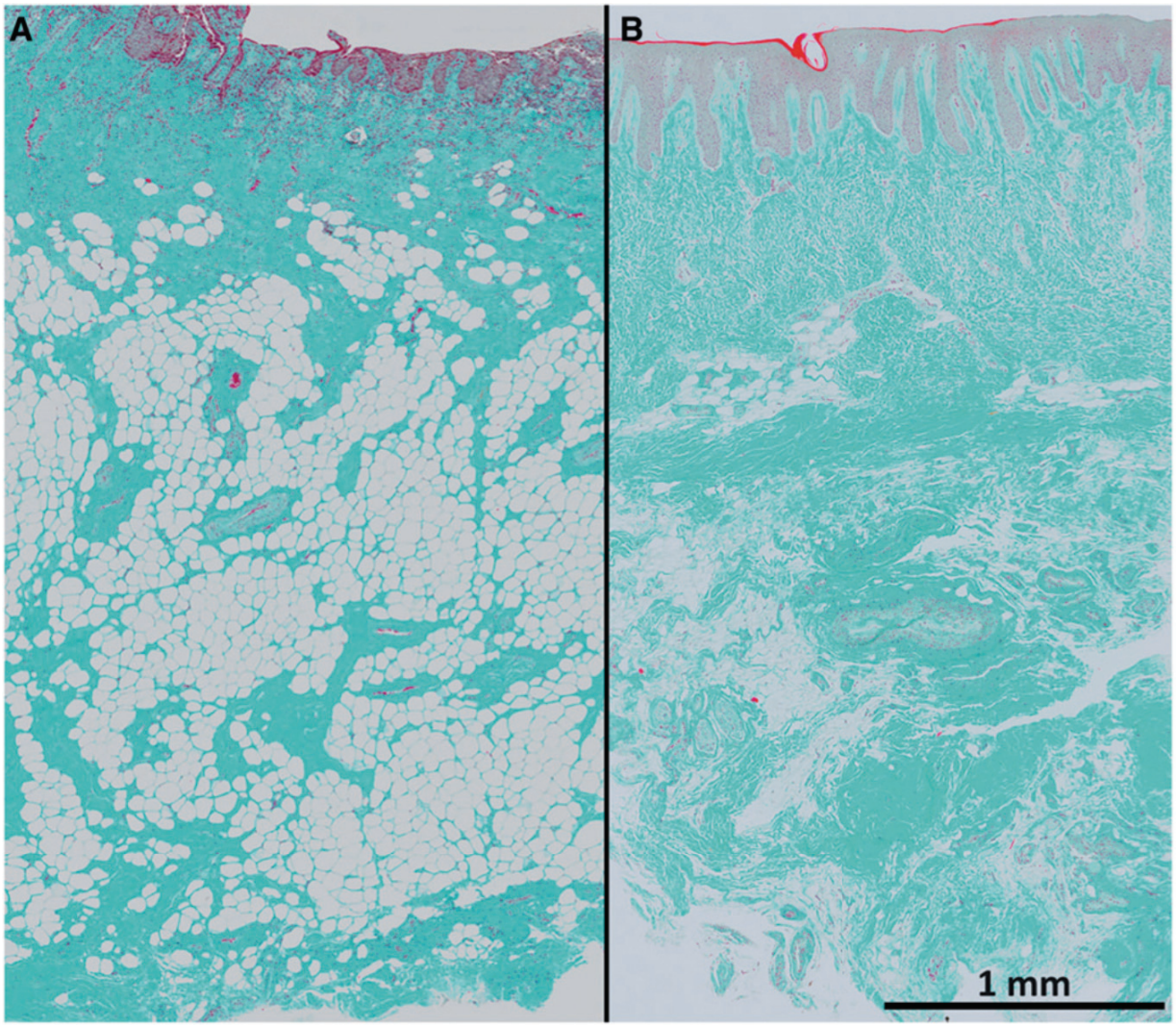


Figure 16 : sections du palais antérieur : (A) est composé par 42,2% de fibres conjonctives et 51,7% de tissu adipeux, (B) est composé par 71,9% de fibres conjonctives et 17,4% de tissu adipeux (11)

Proportion des fibres conjonctives et du tissu adipeux en fonction des techniques de prélèvements et des sites de prélèvements

Le prélèvement conjonctif par désépithelialisation d'un prélèvement épithelio conjonctif (DE) contient plus de tissus conjonctif et moins de tissu adipeux que le prélèvement par une seule incision.

L'étude (11) rapporte du tissu conjonctif en plus grande quantité sur les prélèvements

antérieurs par rapport aux prélèvements postérieurs.
A contrario il y a plus de tissu adipeux dans les prélèvements postérieurs.
C'est 2 observations ne présentent pas de différence significative.
Les auteurs concluent que malgré une variabilité interindividuelle de la composition des prélèvements, le ratio en tissu conjonctif et adipeux est stable en fonction du lieu de prélèvements (antérieur, postérieur, marginal, apical)
Les prélèvements par désépithelialisation de prélèvement épithelio-conjonctif contient plus de tissus conjonctifs et moins de tissu adipeux que les prélèvements par incision dans l'épaisseur palatine.
Ce dernier est moins dense et plus difficile à manipuler, toujours d'après les auteurs.
Ce type de prélèvement se résorbe plus car avec un pourcentage en tissu adipeux plus important il est plus susceptible à la pression du lambeau.
Cependant la littérature n'apporte aucune différence significative de recouvrement entre les 2 types de prélèvements. (24)
Les auteurs mettent en évidence l'absence de relation entre l'épaisseur du palais et l'épaisseur de la lamina propria. L'épaisseur de cette dernière diffère en fonction de la quantité de gras (<25% ou <50% de tissu adipeux).

2.1.3 Données bibliographiques sur l'utilisation du tissu adipeux en chirurgie mucco-gingivale

Depuis de nombres années le tissu adipeux est utilisé en chirurgie buccale pour ses capacités régénératrices. L'utilisation la plus courante consiste à tracter la Boule de Bichat pour fermer une communication bucco-sinusienne.
Plus récemment des auteurs ont utilisé du tissu adipeux ou des dérivés de tissu adipeux dans le traitement de récessions gingivales.

* **Analyse de la littérature**

En 2011 Nicholas Toscano (25) et son équipe ont publié une étude pilote sur l'utilisation de la fraction stromale et de ses cellules souches dans les récessions de classe I et II de Miller.

Le but de l'étude est d'utilisé des cellules souches multipotentes obtenues à partir de tissu adipeux par le procédé IntelliCell pour traiter ces récessions gingivales.

Pour utiliser le procédé IntelliCell il faut prélever 60cc de tissus adipeux au niveau de l'abdomen, des hanches ou de l'intérieur des cuisses.

Le tissu adipeux prélevé est ensuite traité par cavitation afin de séparer sa fraction stomale.

Cette fraction stomale est composé de cellules souches mésenchymateuses, pré adipocyte, cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses, pérycites, fibroblastes et de facteurs de croissances.

Tous ces composés lui confèrent des propriétés régénératices : (26)

- Anti-inflammatoire / immunomodulation
- Support de différentions trophique : sécrétion de cytokine angiogénique (VEGF) (HGF) (bFGF)
- Mécanisme de guidage

Dans cette étude, les auteurs utilisent une membrane Muccograft comme support pour déposer la fraction stromale du tissu adipeux.

Le Muccograft est une matrice de collagène bi laminaire xénogénique d'origine porcine composée de collagène de type I et III.

Elle sert de matrice pour la migration et régénération cellulaire. Elle a aussi un rôle dans la stabilisation du caillot sanguin.

Certains auteurs la présentent comme une alternative aux prélèvements autologues (27) (28) (29)

Toscano et al (25) propose dans cette série de cas, de potentialiser les avantages de la membrane de Muccograft par l'adjonction de cellules souches provenant de la fraction stomale du tissu adipeux.

Résultats cliniques :

- Absence d'inflammation et d'infection post opératoire.
- L'inconfort est jugé minime par les patients.

A 6 mois les auteurs ne distinguent aucune différence visuelle entre les sites greffés et les dents adjacentes.
Le gain de recouvrement moyen est de 3mm avec un pourcentage de recouvrement de 86,83%.
Les récessions résiduelles sont en moyennes de 0,79mm.
66% des patients ont 100% de recouvrement.

Un rapport de cas a été publié en 2008 dans le Journal de Periodontology par El Haddad et al (30) sur l'utilisation de la boule de Bichât comme substitut de recouvrement d'un classe IV de Miller.
La patiente est une femme de 19 ans présentant une classe IV de Miller sur 16 avec une mobilité de type 3 et une atteinte de furcation de type 2.
Après une motivation à l'hygiène et une thérapeutique initiale (détartrage / surfaçage) la greffe est réalisée.



Figure 17 : Défaut initial

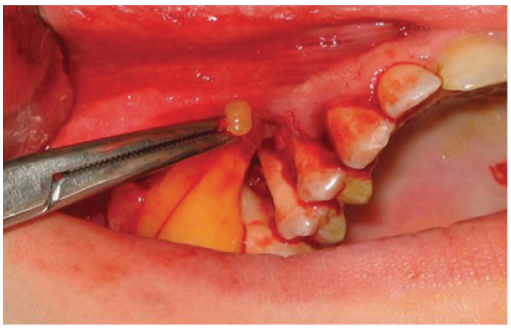


Figure 18 :Traction de la boule de Bichat



Figure 19 : Sutures de la boule de Bichat



Figure 20 : Cicatrisation à 1 semaine



Figure 21 : Cicatrisation à 4 semaines



Figure 22 : Cicatrisation à 8 semaines

A 8 semaines on peut constater un résultat tout à fait acceptable en comparaison avec la situation initiale.
Le tissu adipeux de la boule de Bichat s'est complètement ré-épithelialisé.

Plus récemment Panda et Del Fabbro (31) ont publié un rapport de cas similaire sur une récession de classe II de Miller .

Les auteurs justifient l'utilisation de la boule de Bichat dans le recouvrement gingival à partir de l'etude de PYO en 2006. (32)
PYO et al (32) mettent en évidence des cellules souches mésenchymateuse au seins de la boule de Bichat. Ces dernières, capables de se différencier en graisse, en muscle, en cartilage ou en os, pourront également aider la régénération du parodonte.

2.1.5 Problématique

L'utilisation de tissu adipeux seul ou de sa fraction stromale donne des résultats prometteurs dans le traitement des récessions gingivales. (31) (30) Lors de prélèvements conjonctifs palatin, la gestion de ce tissu adipeux n'est pas clairement indiquée dans la littérature. Il s'agit donc d'évaluer l'intérêt, ou non, de conserver ce gras pour l'amélioration de nos résultats.

2.2 Données bibliographiques sur la gestion du tissu adipeux dans la littérature de ces 5 dernières années :

articles	auteurs	revues	techniques de prélèvement	gras ou pas
Coronally advanced flap + connective tissue graft techniques for the treatment of deep gingival recession in the lower incisors. A controlled randomized clinical trial. (33)	Zucchelli	JCP 2014	Désépithelialisé (=DE)	DE = non
Coronally advanced flap versus the pouch technique combined with a connective tissue graft to treat Miller's class I gingival recession: a randomized controlled trial. (34)	Salhi	JCP 2014	incision unique	pas précisé

Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial. (35)	Zucchelli	JCP 2014	DE	DE = non
Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part II. Volumetric studies on healing dynamics and gingival dimensions. (36)	Rebel et Zuhr	JCP 2014	incision unique	pas précisé

Evaluation of recession defects treated with coronally advanced flaps and either recombinant human platelet-derived growth factor-BB plus β-tricalcium phosphate or connective tissue: comparison of clinical parameters at 5 years. (37)	McGuire	J Perio 2014	pas précisé	pas précisé
Human histologic evaluation of root coverage obtained with connective tissue graft over a compomer restoration. (38)	Comuzzi	Prd 2014	Pas précisé région PM	pas précisé
Coronally advanced flap with and without connective tissue graft for the treatment of multiple gingival recessions: a	Zucchelli	JCP 2014	DE	DE = non

comparative short- and long-term controlled randomized clinical trial. (39)				
Dimensional changes during early healing after a subepithelial connective tissue graft procedure. (40)	Rotenberg SA	J Perio 2014	pas préciser	pas précisé
Enamel matrix derivative (emdogain) or subepithelial connective tissue graft for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a pilot study. (41)	Alkan	Prd 2013	pas préciser	pas précisé

Treatment of multiple adjacent Miller class I and II gingival recessions with a Modified Coronally Advanced Tunnel (MCAT) technique and a collagen matrix or palatal connective tissue graft: a randomized, controlled clinical trial. (42)	Aroca	JCP 2013	incision unique	pas précisé
Coronally advanced flap alone or with connective tissue graft in the treatment of single gingival recession defects: a long-term randomized clinical trial. (43)	Kuis	J Perio 2013	trap door secteur PM/M	pas précisé

Randomized controlled clinical trial evaluating connective tissue graft plus resin-modified glass ionomer restoration for the treatment of gingival recession associated with non-carious cervical lesion: 2-year follow-up. (44)	Santamaria	J Perio 2013	incisions parallèles	pas précisé
Subepithelial connective tissue graft with growth factor for the treatment of maxillary gingival recession defects. (45)	Rubins	Prd 2013	Incision unique	Pas précisé
Subepithelial connective tissue graft in combination with a coronally advanced flap for the treatment of Miller Class II and III gingival recessions in	Nart	Prd 2012	DE	DE = non

mandibular incisors: a case series. (46)				
Coronally advanced flap with and without connective tissue graft for the treatment of single maxillary gingival recession with loss of inter-dental attachment. A randomized controlled clinical trial. (47)	Cairo	JCP 2012	Incision unique secteur 2PM-M	pas précisé
Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue: comparison of	McGuire	J Perio 2012	Pas précisé région PM	pas précisé

clinical parameters at 10 years. (48)				
Acellular dermal matrix allograft versus subepithelial connective tissue graft in treatment of gingival recessions: a 5-year randomized clinical study. (49)	Moslemi	JCP 2011	pas précisé	pas précisé
Surgical microscope may enhance root coverage with subepithelial connective tissue graft: a randomized-controlled clinical trial. (50)	Bittencourt	J Perio 2012	incisions parallèles	pas précisé

Connective tissue graft and resin glass ionomer for the treatment of gingival recession associated with noncarious cervical lesions: a case series. (51)	Santamaria	Prd 2011	DE	DE = non
Complete root coverage of Miller Class III recessions. (52)	Esteibar	Prd 2011	DE Incision parallèles Langer et Langer	Pas précisé
Treatment of gingival recession defects using coronally advanced flap with a porcine collagen matrix compared to coronally advanced flap with connective tissue graft: a randomized controlled clinical trial. (53)	Cardaropoli	J Perio 2012	Technique de Bruno région postérieure	pas précisé

Subepithelial connective tissue graft for treatment of gingival recessions with and without enamel matrix derivative: a multicenter, randomized controlled clinical trial. (54)	Rasperini	Prd 2011	pas précisé palais	pas précisé
Coronally advanced flap combined with a subepithelial connective tissue graft using full- or partial-thickness flap reflection. (55)	Mazzocco	J Perio 2011	incision unique	pas précisé
The connective tissue platform technique for soft tissue augmentation. (3)	Zucchelli	Prd 2012	DE	DE = non

2.3 Hypothèse de travail

* **Hypothèse nulle principale :**

Le tissu adipeux palatin n'aurait pas la même composition histologique que le tissu adipeux de la boule de Bichat.

* **Hypothèse secondaire :**

Le tissu adipeux des prélèvements palatin exprimerait l'ARN CP1, marqueur de tissu adipeux brun.

2.4 Objectif de l'étude

Analyser la composition histologique du tissu adipeux d'origine palatine.

2.5 Critère d'évaluation

- **Principal** : Evaluation histologique des gouttelettes lipidiques du tissu adipeux palatin

- **Secondaire** : Mise en culture de l'ARN du marqueur CP1

2.6 Non redondance avec des travaux déjà disponibles

La revue de la littérature scientifique internationale et les études d'antériorité à l'INPI ont montré que cette étude n'était pas en redondance avec des travaux déjà disponibles : Aucune étude ne met en œuvre l'analyse du tissu adipeux palatin ni la présence de marqueur CP1, nous permettant de le classifier en tissu adipeux blanc ou brun.

2.7 Faisabilité de l'étude

Afin d'appuyer ce **projet** sur une base expérimentale réaliste, nous avons déjà réalisé

une pré- étude de faisabilité, un prélèvement de tissu adipeux palatin sur donneur vivant a permis de faire des coupes histologiques et de les comparer à ceux de la boule de Bichat. Ce déchet opératoire a été donné par un étudiant en dentaire devant bénéficier d'une chirurgie plastique parodontale en accord avec l'article article 16-10 du code civil.

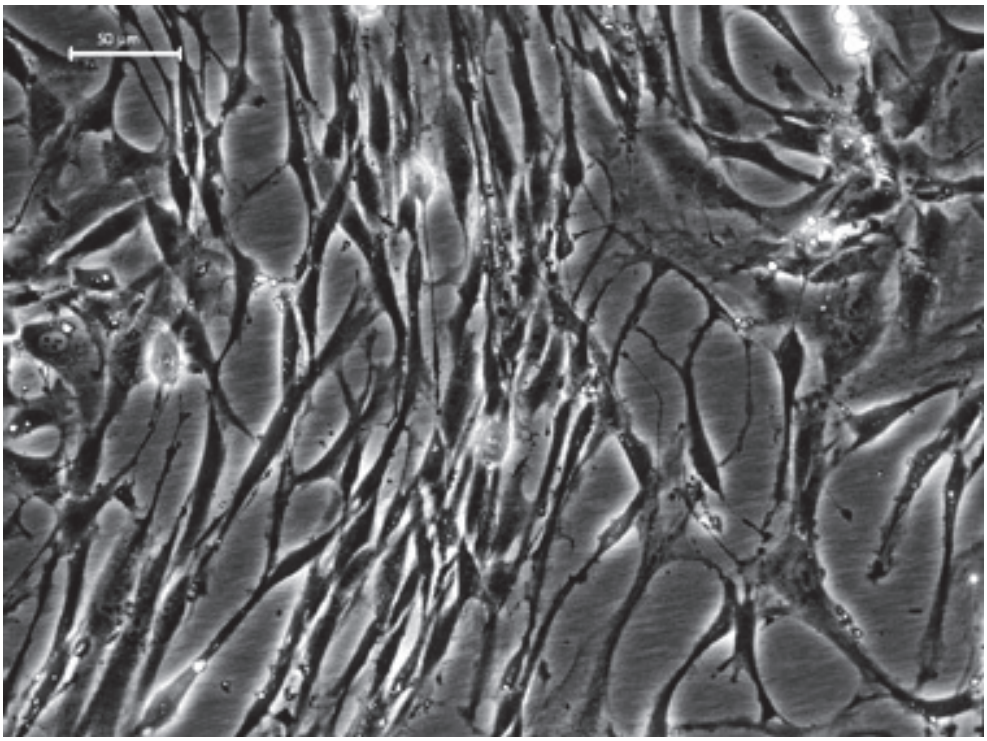


Figure 23 : Coupe histologique de tissu adipeux palatin

Cette étude de faisabilité a permis de mettre en évidence une similarité histologique entre le tissu adipeux d'origine palatine et celui de la boule de Bichat.

* *Perspectives :*

Elles résident dans l'inclusion de nouveaux prélèvements sur donneurs vivants afin de valider les résultats préliminaires et d'investiguer davantage sur l'intérêt de conserver ce gras pour améliorer les résultats de nos greffes gingivales.

2.8 Type d'essai

Ce projet est une recherche **biomédicale interventionnelle**, il est soumis au dispositif du Code de la Santé Publique (Loi n°2004-806 du 9 août 2004) qui s'applique aux recherches « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».
Cette étude est un essai clinique prospectif, monocentrique, non randomisée.

Design de l'étude

* *Patients*
- 20 patients nécessitant le traitement d'une ou plusieurs récession(s) gingivale(s).

Pour chacun d'entre eux :
- un prélèvement de conjonctif palatin avec la technique de l'incision unique sera réalisé
- ce prélèvement sera dégraissé afin de récupérer le tissu adipeux comme déchet opératoire

- Durée des inclusions : 6 mois
- Durée individuelle : 1 mois
- Durée totale de l'étude (demande d'autorisation, analyses statistiques et la publication des résultats) : 1,5 ans

A la suite de cette étude, une période d'exclusion de 1 mois après la visite V6 (fin d'étude) effectuée 6 mois après la chirurgie semble nécessaire afin d'éviter un biais dans une autre étude.

** Pour chaque patient,* ***2 visites***
- V0: information, bilan parodontal
- V1 : visite d'inclusion (si l'inclusion n'a pas été réalisée en V0), signature du consentement, délivrance de l'ordonnance pré-opératoire, programmation de

l'intervention.
- V2 : Chirurgie muco-gingivale, conseils post-opératoires

2.9 Balance bénéfice/risque

* *Bénéfice attendu*

Au niveau individuel, le bénéfice attendu pour le patient est celui d'une chirurgie plastique parodontale.

Au niveau collectif, si ce travail met en évidence la similitude histologique entre le tissu adipeux palatin et la boule de Bichat signera un impact majeur en terme :

- De gestion per opératoire de ce tissu jusqu'à présent peu connu.
- D'amélioration des résultats de nos chirurgies mucco-gingivales.

* *Risque anticipé*

Les risques induits par cette étude sont :

Le prélèvement du déchet opératoire se fait dans le cadre d'un acte courant de soin devant être réalisé par le patient. Ce prélèvement n'entraine pas de risque ou de perte de chance pour le patient.

* *Synthèse*

Au total, la balance bénéfice/risque anticipée est favorable.

2.10 Sélection des sujets

La population étudiée comportera 20 patients (10 hommes et 10 femmes) ambulatoires recrutés dans le service de parodontologie de l'Hôpital st Roch, nécessitant une greffe de conjonctif enfouie.**Une visite de sélection, menée par l'investigateur de l'étude, permettra de vérifier les critères d'éligibilité de chaque patient.** En effet, un examen sera réalisé lors duquel les pathologies associées, les contre indications à la chirurgie, les allergies à l'anesthésie seront vérifiées. Tous les signes vitaux et les signes d'infection seront éliminés.En cas de non éligibilité ou de refus de participation à l'étude, les patients seront pris en charge dans le département de Parodontologie de l'hôpital St Roch pour la réalisation de la chirurgie mucco-gingivale.

- **Critères d'inclusion**

- Sujets âgés d'au moins 18 ans,
- Sujet nécessitant un recouvrement d'au moins 1 récession gingivale
- Sujet ayant lu et compris la note d'information relative à l'étude, et signé le formulaire de consentement éclairé.
- Sujet affiliés à un régime de sécurité sociale.

- **Critères de non inclusion**

- Patient avec une contre-indication absolue à la chirurgie dentaire : cardiopathies valvulaires à risque d'endocardite infectieuse, infarctus récent (≤ à 12 mois) transplantations d'organes, pose récente d'un stent coronaire (≤ 12 mois), accidents ischémiques transitoires récidivants, instabilité cardio-vasculaire, épilepsie non contrôlée, rhumatisme articulaire aigu.
- Patient présentant une maladie du métabolisme osseux (maladie de Paget, ostéomalacie, ostéogénèse imparfaite).- Patient avec un score ASA ≥ 3.- Patient présentant une contre-indication absolue à la chirurgie dentaire
- Patient présentant une hémopathie grave.- Patient présentant un diabète de type I ou II-Patient présentant ou ayant présenté une pathologie aiguë ou chronique sévère cardio-

vasculaire, rénale, hépatique, gastro-intestinale, allergique, endocrinienne, neuro-psychiatrique, jugée par l'investigateur incompatible avec la réalisation de l'étude.- Patient traité par rétinoïdes par voie orale, bisphosphonates, anticoagulants oraux ou anticonvulsivants.- Patient présentant ou ayant présenté un cancer des voies aéro-digestives supérieures traité par radiothérapie.- Patient ayant pris un traitement anti-inflammatoire stéroïdien ou non stéroïdien, une chimiothérapie anti-cancéreuse ou immunosuppressive dans les 6 derniers mois.- Suivi du patient jugé difficile par l'investigateur.- Patient présentant une hygiène bucco-dentaire insuffisante incompatible avec une chirurgie buccale.- Patient présentant une maladie parodontale non stabilisée.- Patient présentant une dermatose buccale ou une occlusion défavorable.- Patient avec une infection aiguë ou chronique du site chirurgical (par exemple ostéomyélite). avec une allergie connue au collagène.- Patient présentant une maladie auto-immune.- Patient présentant une incapacité linguistique ou psychique à comprendre l'information.- Patient sous tutelle, sous curatelle ou sous sauvegarde de justice

- Patient participant à une autre étude clinique.

2.11 Calcul du nombre de sujets nécessaire à la vérification de l'hypothèse à tester

En nous basant sur les résultats de notre étude préliminaire de faisabilité ayant permis de mettre en évidence la similarité de composition du tissu adipeux palatin et de la boule de Bichat, il nous semble raisonnable de penser que l'inclusion de 20 patients (10 hommes et 10 femmes) devrait permettre d'assurer une représentativité satisfaisante sur les résultats histologiques.

2.12 Déroulement de l'étude

Plan expérimental :

- *Lieu de l'étude :*

L'étude se déroulera à l'hôpital St Roch (service d'odontologie, département de parodontologie). Le recueil des données, l'acte chirurgical ou le suivi des patients pourront être réalisés par l'investigateur de l'étude.

- *Durée de l'étude :*
- Durée individuelle : 1 mois.
- Durée totale de l'étude (saisie des résultats, analyse statistique des données, interprétation et publication des résultats) : 1,5 ans.
- Durée des inclusions : 6 mois.

- *Déroulement de l'étude*

Visite V0 (à J0) : Visite d'informationLes investigateurs donneront au patient toutes les informations relatives à l'étude, lui
remettront la note d'information et lui proposeront un délai de réflexion d'une semaine entre la délivrance de l'information et le recueil du consentement.

Visite V1 (J7) : Visite d'inclusion (si l'inclusion n'a pas été réalisée en V0)Après avoir été informés, les patients répondant aux critères d'inclusion et ayant accepté de participer à l'étude signeront le formulaire de consentement éclairé (Annexe II). Un numéro d'inclusion et des initiales sont attribués à chaque patient, afin de conserver son anonymat. Un fichier collectant l'identité des patients et leur numéro d'inclusion correspondant est établit. Lors de la visite V1, chaque patient répondra à un questionnaire médical et sera soumis à un examen clinique parodontal.Le chirurgien dentiste investigateur délivrera une ordonnance pré-opératoire (Amoxicilline 3g/J, à commencer 2 jours avant l'intervention et à continuer 5 jours après ; Prednisolone 60 mg le matin, à commencer la veille de l'intervention et à continuer pendant 3 jours ; Paracétamol 3g/j pendant 5j, à commencer après l'intervention), Chlorhexidine 0,2% en bains de bouche 2 fois par jour pendant 10 jours. L'intervention chirurgicale sera alors programmée.

Visite V2 : Chirurgie de recouvrement des récessions

Le chirurgien dentiste investigateur pratiquera la chirurgie de recouvrement : après une anesthésie locale des sites opératoires Puis le greffon est prélevé et dégraissé sur table

opératoire. Il est mis en place à l'aide d'un fil de suture résorbable de type Vicryl en 5.0. Les déchets opératoires seront alors récupérés.
L'investigateur adressera les déchets opératoires au laboratoire « Cellules Souches et Différenciation » iBV, UMR7277 CNRS - UMR1091 INSERM.
Les conseils post-opératoires sont prodigués au patient. Le patient continuera de prendre son Amoxicilline 3g/j, Prednisolone 60 mg/j et Paracétamol 3g/j, et Bains de bouche à la chlorhexidine conformément à la prescription notée sur l'ordonnance préopératoire.

2.13 Évènements indésirables

- *Définition*

Un effet ou un événement indésirable grave (EIG) est défini comme tout signe, symptôme, condition médicale, événement défavorable qui répond à l'un des critères suivants :
- Ayant pu contribuer à la survenue d'un décès.
- Mettant en jeu le pronostic vital du patient.
- Entraînant l'hospitalisation du patient ou sa prolongation.
- Provoquant une incapacité/invalidité permanente ou importante.
- Se traduisant par une anomalie/malformation congénitale.

Chaque événement indésirable (EI) doit être jugé par l'investigateur et le promoteur : évaluation de la gravité, du lien de causalité entre l'EI et les ME ou traitements associés et du caractère attendu/inattendu.

Un SUSAR (*suspected unexpected severe adverse reaction*) est un effet indésirable dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le RCP, la brochure investigateur ou le protocole.

Conformément à la loi du 09 août 2004 du Code de la Santé Publique : toute survenue d'effet indésirable grave sera signalée immédiatement au promoteur, qui déclarera les

EIG susceptibles d'être liés à la recherche biomédicale dans les 7 jours calendaires en cas de décès ou de menace du pronostic vital et dans les 15 jours pour les autres EIG.

- *Type d'événement indésirable de l'étude*

- La collection des déchets opératoires ne peut entrainer d'évènement indésirable en soit.

- *Conduite à tenir*

- Arrêt du geste si réaction allergique, déclaration de l'effet indésirable, et suivi du patient par le médecin investigateur du site sur lequel le patient a été recruté.
- Dans de très rares cas, la réalisation de sutures supplémentaires peut être indiquée si l'hémostase n'est pas obtenue.

2.14 Recueil des données

Les données anonymes (n° d'inclusion et initiales) seront recueillies par les chirurgiens-dentistes investigateurs dans les cahiers d'observation spécifiques à l'étude. L'investigateur principal fera la saisie des données sur une base Excel créée pour l'étude.

2.15 Analyse statistique des données

Cette étude clinique vise à analyser comparativement la composition histologique du tissu adipeux palatin par rapport à celui de la boule de Bichat. Les prélèvements seront constitués de déchet opératoire lors de prélèvement palatin dans le cadre de chirurgie parodontale de recouvrement.
Les prélèvements seront ensuite transmis au laboratoire du Pr Christian Dani afin d'y être analysés. Au total 20 prélèvements seront traités.

3. Modalités Administratives

3.1 La réglementation

L'investigateur ainsi que les investigateurs associés au projet, mèneront l'essai en totale conformité avec :

La déclaration d'Helsinki :La déclaration d'Helsinki a été établie par l'Association Médicale Mondiale en Juin 1964 (recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales), revue à Tokyo en octobre 1975, à Venise en octobre 1983, à Hong Kong en septembre 1989, à Somerset West en octobre 1996 puis à Edimbourg en octobre 2000.

Les dispositions législatives et règlementaires :Loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7).Cette loi modifie la loi 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat et fixe les conditions des recherches biomédicales pratiquées et organisées en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.Le décret d'application de cette loi est paru le 26 avril 2006 sous le numéro 2006-477.Le champ d'application de la loi a été redéfini, le nouveau dispositif du Code de la Santé Publique (CSP) s'applique aux recherches « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

3.2 Les principaux points éthiques

Les droits de la personne et de ses intérêts sont un point essentiel de la loi notamment en ce qui concerne les mineurs et les incapables majeurs.L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société.

- Information du patient et consentement éclairé :

Préalablement au début de la recherche, l'investigateur ou un médecin qui le représente est chargé d'informer la personne sur le déroulement de l'essai et ses conséquences. Le patient devra également être informé des éventuelles alternatives médicales, des modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche ainsi que de son droit d'être informé sur les résultats globaux de la recherche.

Le consentement éclairé, libre et exprès sera recueilli par écrit (article L-1122-1 du Code de la Santé Publique) sachant que le patient aura l'opportunité de poser des questions et sera informé de son droit de refuser de participer à la recherche et se retirer à tout moment de l'essai sans donner de justification et sans préjudice de ce fait.
Le consentement doit être adapté à la compréhension du plus grand nombre et un délai de réflexion peut être prévu entre la délivrance de l'information et le recueil du consentement.

L'investigateur donnera à signer le consentement éclairé, en dupliqué ; il conservera l'original, donnera la copie au patient.La notice d'information et le consentement éclairé sont annexés au protocole.

- Examen médical et Affiliation à un régime de sécurité social :

L'examen médical préalable ainsi que l'affiliation à un régime de Sécurité Sociale d'une personne susceptible de participer à un essai sont obligatoires pour l'ensemble des recherches biomédicales (article L1121-11 du code de la Santé Publique).
- La confidentialité des données :Le personnel médical et non médical participant à l'essai est soumis au secret médical et professionnel vis à vis des données recueillies au cours de l'étude sur le patient.Les documents relatifs à l'essai doivent être rangés dans une armoire ou un local fermant à clef.

3.3 L'enregistrement de l'essai dans les bases de données de référence

L'essai a été enregistré dans la base de données nationale, gérée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé (ANSM), qui recense l'ensemble des recherches biomédicales menées par les promoteurs français.Il devra figurer dans tous les documents relatifs au dossier ayant fait l'objet du présent dépôt.

3.4 Rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet

Démarches préalables au dépôt du dossier :

- Assurance Responsabilité Civile

Le promoteur contractera une assurance en responsabilité civile auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle (SHAM) pour la réalisation de ce protocole.

- Vérification de la nécessité d'une autorisation de lieu :

Une autorisation de lieu n'est pas requise lorsque le service de soin concerné par la recherche dispose des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs qui s'y prêtent.

- Demande d'autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) et de l'ANSM

Le promoteur soumet un dossier complet (comprenant le protocole, les documents d'information ainsi que les documents administratifs) au CPP qui rendra un avis.Le protocole doit permettre de répondre à la recherche tout en étant conforme à l'éthique médicale.

Le promoteur adresse également le dossier complet de demande d'autorisation de la recherche biomédicale à ANSM.

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM. (Article L1123-9).

La procédure de déclaration de la recherche au CPP et à l'ANSM peut se faire de manière parallèle ou séquentielle.

Toute modification mineure du protocole en cours d'étude sera adressée à chaque investigateur associé, avec accord a priori, sous forme d'un avenant par l'investigateur principal.

- Déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés :

Si les données nominatives doivent faire l'objet d'un traitement informatisé afin de permettre l'analyse statistique, la constitution de la base de donnée sera déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), conformément à la Loi 2004-801 du 6/08/2004 et au décret d'application numéro 2005-1309 paru le 20/10/2005. Par la décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (méthodologie de référence MR-001), la déclaration de la recherche auprès de la CNIL consistera en un engagement à cette méthodologie de référence.

3.5 Réalisation du projet et résultats

- Démarrage de l'essai :

L'étude ne pourra commencer qu'après avoir reçu l'avis favorable du CPP et l'ANSM.La date effective de commencement de la recherche devra être communiquée sans délai à l'ANSM et au CPP.La recherche doit avoir débutée dans un délai d'un an suivant l'avis du CPP auquel cas cet avis deviendrait caduque.

- Modalité de recueil des données :

Un cahier d'observations (CRF) doit être rempli pour tous les patients inclus dans l'essai. L'investigateur sera responsable de l'exhaustivité et de l'exactitude des informations contenues dans le CRF. Les données seront consignées dans l'ordre chronologique présenté dans le CRF. Toutes les rubriques doivent être complétées pour permettre une interprétation significative.

Les données figurant sur le CRF ne peuvent être corrigées qu'en barrant d'un seul trait la donnée incorrecte et en écrivant la donnée correcte à côté de celle qui a été barrée. Chaque correction doit être paraphée, datée et signée par l'auteur de la correction.

- Monitoring et inspection :

Un Assistant de Recherche Clinique (ARC) rendra régulièrement visite à l'investigateur principal afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans le cahier d'observations. L'ARC s'assure que les cahiers contiennent toutes les informations demandées et vérifie la conformité du cahier d'observation par rapport au protocole et à la réglementation en vigueur.

Le cahier d'observation de chaque patient doit être en adéquation avec les documents sources, c'est-à-dire le dossier médical du patient. L'accès de l'ARC à ces documents doit être facilité par l'investigateur. L'ARC est tenu à la confidentialité quant aux informations auxquelles il accède.

La fréquence des visites dépendra du nombre de patients inclus, du rythme d'inclusions et des difficultés constatées lors de la réalisation de l'étude.

Une inspection est un contrôle officiel assuré par l'ANSM dans le but d'évaluer la recevabilité des données cliniques, de vérifier le respect de la législation et l'absence de fraude.

Les inspecteurs vérifient les documents, les moyens logistiques, les enregistrements et toute autre ressource que les autorités considèrent comme associés à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur les lieux même de l'essai, chez le promoteur et/ou dans les locaux de l'organisme prestataire de service (Contract Research Organizations CRO) ou dans d'autres établissements jugés pertinents.

- Rapport scientifique final et fin d'étude

A la fin de l'essai, il est impératif que le promoteur informe le CPP et l'ANSM de la fin de la recherche (date de dernière visite du dernier patient) dans un délai de 90 jours.L'investigateur principal doit rédiger le rapport scientifique final du projet qui doit

contenir notamment les résultats ainsi que les retombées cliniques de l'étude. L'investigateur sera invité à venir présenter ces résultats devant le Comité Scientifique du CHU de Nice.Un résumé du rapport final devra être communiqué à l'ANSM dans l'année qui suit la fin de la recherche.

De plus, à la fin de l'essai, le promoteur doit clôturer l'essai, prévenir les centres associés et le CPP. Selon la Loi du 09 août 2004, les patients peuvent demander à l'investigateur une synthèse sur les résultats globaux de la recherche selon les modalités décrites dans les documents d'information.

- Publication

Toute publication ou communication doit mentionner le promoteur de l'étude c'est-à-dire le CHU de Nice et la source de financement (PHRC, CIR, CPR....). A ce titre, l'investigateur doit transmettre une copie de ces communications et/ou publications au Département de la Recherche et de l'Innovation.

- Archivage

Conformément aux Bonne Pratiques Cliniques, à la fin de l'essai, tous les documents relatifs au protocole doivent être archivées pendant une durée de 15 ans par l'investigateur principal.

Tous ces documents doivent être situés dans un local fermant à clef et offrant des garanties suffisantes de protection contre l'incendie, les dégâts des eaux, la lumière ou toute malveillance.

Bibliographie

1. Chambrone L, Tatakis DN. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. J Periodontol. 2015 Feb;86(2 Suppl):S8–51.
2. Zuhr O, Bäumer D, Hürzeler M. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. J Clin Periodontol. 2014 Apr;41 Suppl 15:S123–42.
3. Zucchelli G, Mazzotti C, Bentivogli V, Mounssif I, Marzadori M, Monaco C. The connective tissue platform technique for soft tissue augmentation. Int J Periodontics Restorative Dent. 2012 Dec;32(6):665–75.
4. Harris RJ. Histologic evaluation of connective tissue grafts in humans. Int J Periodontics Restorative Dent. 2003 Dec;23(6):575–83.
5. Müller HP, Heinecke A, Schaller N, Eger T. Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. J Clin Periodontol. 2000 Sep;27(9):621–6.
6. B Bleyl S, Brauer P, Francis-West P, Larsen W, Schoenwolf G. Embryologie humaine. de boeck.
7. Giovanni ZUCCHELLI, Giudo GORI. Chirurgie esthétique mucogingivale. QUINTESSENCE INTERNATIONAL; 2014.
8. Reiser GM, Bruno JF, Mahan PE, Larkin LH. The subepithelial connective tissue graft palatal donor site: anatomic considerations for surgeons. Int J Periodontics Restorative Dent. 1996 Apr;16(2):130–7.
9. Monnet-Corti V, Santini A, Glise J-M, Fouque-Deruelle C, Dillier F-L, Liébart M-F, et al. Connective tissue graft for gingival recession treatment: assessment of the maximum graft dimensions at the palatal vault as a donor site. J Periodontol. 2006 May;77(5):899–902.
10. Song J-E, Um Y-J, Kim C-S, Choi S-H, Cho K-S, Kim C-K, et al. Thickness of posterior palatal masticatory mucosa: the use of computerized tomography. J Periodontol. 2008 Mar;79(3):406–12.
11. Bertl K, Pifl M, Hirtler L, Rendl B, Nürnberger S, Stavropoulos A, et al. Relative Composition of Fibrous Connective and Fatty/Glandular Tissue in Connective Tissue Grafts Depends on the Harvesting Technique but not the Donor Site of the Hard Palate. J Periodontol. 2015 Dec;86(12):1331–9.
12. Langer B, Calagna L. The subepithelial connective tissue graft. J Prosthet Dent. 1980 Oct;44(4):363–7.
13. Langer B, Langer L. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. J Periodontol. 1985 Dec;56(12):715–20.
14. Raetzke PB. Covering localized areas of root exposure employing the “envelope” technique. J Periodontol. 1985 Jul;56(7):397–402.
15. Harris RJ. The connective tissue and partial thickness double pedicle graft: a predictable method of obtaining root coverage. J Periodontol. 1992 May;63(5):477–86.
16. BORGHETTI A, Monnet-Corti V. Chirurgie plastique parodontale. JPIO.

17. Bruno JF. Connective tissue graft technique assuring wide root coverage. Int J Periodontics Restorative Dent. 1994 Apr;14(2):126–37.
18. Zucchelli G, De Sanctis M. Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. J Periodontol. 2000 Sep;71(9):1506–14.
19. Zucchelli G, Mounssif I, Mazzotti C, Montebugnoli L, Sangiorgi M, Mele M, et al. Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2014 Jul;41(7):708–16.
20. Zucchelli G, Mele M, Stefanini M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, et al. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: a comparative randomized-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2010 Aug 1;37(8):728–38.
21. Edel A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva. J Clin Periodontol. 1974;1(4):185–96.
22. Hürzeler MB, Weng D. A single-incision technique to harvest subepithelial connective tissue grafts from the palate. Int J Periodontics Restorative Dent. 1999 Jun;19(3):279–87.
23. Zucchelli G, De Sanctis M. Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. J Periodontol. 2000 Sep;71(9):1506–14.
24. Zucchelli G, Mele M, Stefanini M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, et al. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: a comparative randomized-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2010 Aug 1;37(8):728–38.
25. Toscano N, Danny Holtzclaw, Steven Victor. A Prospective Pilot Study on the Clinical Application of Stromal Vascular Fraction Stem Cells in the Treatment of Miller Class I and II Gingival Recession Defects. Stromal Vasc Fraction Stem Cells. 2011 Oct;Vol 3, No. 6.
26. Cowan CM, Shi Y-Y, Aalami OO, Chou Y-F, Mari C, Thomas R, et al. Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. Nat Biotechnol. 2004 May;22(5):560–7.
27. Sanz M, Lorenzo R, Aranda JJ, Martin C, Orsini M. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: a randomized prospective clinical trial. J Clin Periodontol. 2009 Oct;36(10):868–76.
28. McGuire MK, Scheyer ET. Xenogeneic collagen matrix with coronally advanced flap compared to connective tissue with coronally advanced flap for the treatment of dehiscence-type recession defects. J Periodontol. 2010 Aug;81(8):1108–17.
29. McGuire MK, Scheyer ET, Nunn ME, Lavin PT. A pilot study to evaluate a tissue-engineered bilayered cell therapy as an alternative to tissue from the palate. J Periodontol. 2008 Oct;79(10):1847–56.
30. El Haddad SA, Abd El Razzak MY, El Shall M. Use of pedicled buccal fat pad in root coverage of severe gingival recession defect. J Periodontol. 2008 Jul;79(7):1271–9.
31. Panda S, Del Fabbro M, Satpathy A, Das AC. Pedicled buccal fat pad graft for root coverage in severe gingival recession defect. J Indian Soc Periodontol. 2016 Apr;20(2):216–9.

32. Pyo SW, Park JW, Lee IK, Kim CH. Differentiation of adult stem cell derived from buccal fat pad into osteoblasts. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2006;32:524–9.
33. Zucchelli G, Marzadori M, Mounssif I, Mazzotti C, Stefanini M. Coronally advanced flap + connective tissue graft techniques for the treatment of deep gingival recession in the lower incisors. A controlled randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2014 Aug;41(8):806–13.
34. Salhi L, Lecloux G, Seidel L, Rompen E, Lambert F. Coronally advanced flap versus the pouch technique combined with a connective tissue graft to treat Miller's class I gingival recession: a randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 2014 Apr;41(4):387–95.
35. Zucchelli G, Mounssif I, Mazzotti C, Montebugnoli L, Sangiorgi M, Mele M, et al. Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2014 Jul;41(7):708–16.
36. Zuhr O, Rebele SF, Schneider D, Jung RE, Hürzeler MB. Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part I. Clinical and patient-centred outcomes. J Clin Periodontol. 2014 Jun;41(6):582–92.
37. McGuire MK, Scheyer ET, Snyder MB. Evaluation of recession defects treated with coronally advanced flaps and either recombinant human platelet-derived growth factor-BB plus β-tricalcium phosphate or connective tissue: comparison of clinical parameters at 5 years. J Periodontol. 2014 Oct;85(10):1361–70.
38. Comuzzi L, Mazzocco F, Stefani R, Gobbato L, Fornea E, Stellini E, et al. Human histologic evaluation of root coverage obtained with connective tissue graft over a compomer restoration. Int J Periodontics Restorative Dent. 2014 Feb;34(1):39–45.
39. Zucchelli G, Mounssif I, Mazzotti C, Stefanini M, Marzadori M, Petracci E, et al. Coronally advanced flap with and without connective tissue graft for the treatment of multiple gingival recessions: a comparative short- and long-term controlled randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2014 Apr;41(4):396–403.
40. Rotenberg SA, Tatakis DN. Dimensional changes during early healing after a subepithelial connective tissue graft procedure. J Periodontol. 2014 Jul;85(7):884–9.
41. Alkan EA, Parlar A. Enamel matrix derivative (emdogain) or subepithelial connective tissue graft for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a pilot study. Int J Periodontics Restorative Dent. 2013 Oct;33(5):619–25.
42. Aroca S, Molnár B, Windisch P, Gera I, Salvi GE, Nikolidakis D, et al. Treatment of multiple adjacent Miller class I and II gingival recessions with a Modified Coronally Advanced Tunnel (MCAT) technique and a collagen matrix or palatal connective tissue graft: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2013 Jul;40(7):713–20.
43. Kuis D, Sciran I, Lajnert V, Snjaric D, Prpic J, Pezelj-Ribaric S, et al. Coronally advanced flap alone or with connective tissue graft in the treatment of single gingival recession defects: a long-term randomized clinical trial. J Periodontol. 2013 Nov;84(11):1576–85.
44. Santamaria MP, da Silva Feitosa D, Casati MZ, Nociti FH, Sallum AW, Sallum EA. Randomized controlled clinical trial evaluating connective tissue graft plus resin-modified glass ionomer restoration for the treatment of gingival recession associated

with non-carious cervical lesion: 2-year follow-up. J Periodontol. 2013 Sep;84(9):e1–8.
45. Rubins RP, Tolmie PN, Corsig KT, Kerr EN, Kim DM. Subepithelial connective tissue graft with growth factor for the treatment of maxillary gingival recession defects. Int J Periodontics Restorative Dent. 2013 Feb;33(1):43–50.
46. Nart J, Valles C, Mareque S, Santos A, Sanz-Moliner J, Pascual A. Subepithelial connective tissue graft in combination with a coronally advanced flap for the treatment of Miller Class II and III gingival recessions in mandibular incisors: a case series. Int J Periodontics Restorative Dent. 2012 Dec;32(6):647–54.
47. Cairo F, Cortellini P, Tonetti M, Nieri M, Mervelt J, Cincinelli S, et al. Coronally advanced flap with and without connective tissue graft for the treatment of single maxillary gingival recession with loss of inter-dental attachment. A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2012 Aug;39(8):760–8.
48. McGuire MK, Scheyer ET, Nunn M. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue: comparison of clinical parameters at 10 years. J Periodontol. 2012 Nov;83(11):1353–62.
49. Moslemi N, Mousavi Jazi M, Haghighati F, Morovati SP, Jamali R. Acellular dermal matrix allograft versus subepithelial connective tissue graft in treatment of gingival recessions: a 5-year randomized clinical study. J Clin Periodontol. 2011 Dec;38(12):1122–9.
50. Bittencourt S, Del Peloso Ribeiro E, Sallum EA, Nociti FH, Casati MZ. Surgical microscope may enhance root coverage with subepithelial connective tissue graft: a randomized-controlled clinical trial. J Periodontol. 2012 Jun;83(6):721–30.
51. Santamaría MP, Ambrosano GMB, Casati MZ, Nociti FH, Sallum AW, Sallum EA. Connective tissue graft and resin glass ionomer for the treatment of gingival recession associated with noncarious cervical lesions: a case series. Int J Periodontics Restorative Dent. 2011 Oct;31(5):e57–63.
52. Esteibar JRV, Zorzano LAA, Cundín EE, Blanco JDM, Medina JRO de G. Complete root coverage of Miller Class III recessions. Int J Periodontics Restorative Dent. 2011 Aug;31(4):e1–7.
53. Cardaropoli D, Tamagnone L, Roffredo A, Gaveglio L. Treatment of gingival recession defects using coronally advanced flap with a porcine collagen matrix compared to coronally advanced flap with connective tissue graft: a randomized controlled clinical trial. J Periodontol. 2012 Mar;83(3):321–8.
54. Rasperini G, Roccuzzo M, Francetti L, Acunzo R, Consonni D, Silvestri M. Subepithelial connective tissue graft for treatment of gingival recessions with and without enamel matrix derivative: a multicenter, randomized controlled clinical trial. Int J Periodontics Restorative Dent. 2011 Apr;31(2):133–9.
55. Mazzocco F, Comuzzi L, Stefani R, Milan Y, Favero G, Stellini E. Coronally advanced flap combined with a subepithelial connective tissue graft using full- or partial-thickness flap reflection. J Periodontol. 2011 Nov;82(11):1524–9.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois
de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Le Président du jury,

Professeur

Vu,
Nice, le

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur Armelle MANIERE

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

Gwénaël BORIE

LE TISSU ADIPEUX PALATIN : REVUE DE LA LITTERATURE ET PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, **2016**, **n°42-57-16-24**

Directeur de thèse : Dr LAMURE Julie

Mots-clés : chirurgie plastique parotontale, chirurgie mucco-gingivale, tissu adipeux, boule de Bichat,

Résumé :

La greffe de conjonctif n'a plus à faire ses preuves en matière de recouvrement radiculaire et en gain de tissu kératinisé sur le long terme. C'est un acte courant de chirurgie dentaire depuis plus de 30 ans.
De nombreuses techniques de prélèvement du tissu conjonctif palatin on était décrite dans la littérature. Chacune ayant des avantages et des inconvénients sur l'acte chirurgicale et peut influer sur la composition histologique du prélèvement.

En effet en fonction de la profondeur du prélèvement, le greffon sera plus ou moins composé de tissus et de glandes adipeuses. Ce tissu adipeux lorsqu'il est prélevé, peut en fonction des praticiens être retiré ou conservé. Une revue récente de la littérature montre que ce point n'est que très rarement signalé dans les protocoles opératoires.

Une analyse de ce tissu adipeux sur cadavre puis sur donneur vivant, a montré une composition similaire avec le tissu adipeux de la boule de Bichat.

Ce mémoire a pour objectif d'établir un protocole de recherche clinique permettant d'étudier des déchets opératoires récoltés lors de chirurgie plastique parodontale dans le département de parodontologie du CHU de Nice, à l'hôpital Saint Roch. Les prélèvements seront ensuite analysé au laboratoire « Cellules Souches et Différenciation » iBV, UMR7277 CNRS - UMR1091 INSERM.