



HAL
open science

Apport des nanotechnologies au traitement de la parodontite : revue systématique de littérature

Nicolas Moignot

► **To cite this version:**

Nicolas Moignot. Apport des nanotechnologies au traitement de la parodontite : revue systématique de littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02165784

HAL Id: dumas-02165784

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02165784>

Submitted on 26 Jun 2019

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N° 025

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 20 mai 2019

Par

Nicolas MOIGNOT

Apport des nanotechnologies au traitement de la parodontite : revue systématique de littérature

Dirigée par M. le Docteur Adrian Brun

JURY

M. le Professeur Benjamin Salmon

Président

M. le Docteur Éric Bonte

Assesseur

M. le Docteur Martin Biosse-Duplan

Assesseur

M. le Docteur Adrian Brun

Assesseur

Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme DURSUN Mme VITAL	M. COURSON Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET M. PIRNAY	Mme GERMA M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES		M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Mise à jour le 04 septembre 2018

Remerciements

À M. le Professeur Benjamin Salmon

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie orale

Docteur de l'Université Paris Descartes

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chef de service de l'hôpital Bretonneau

Je vous remercie de votre temps accordé à la présidence de ce jury de thèse d'exercice, ainsi que des enseignements que vous m'avez dispensé au cours de ma formation à Bretonneau.

À M. le Docteur Éric Bonte

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Docteur en Sciences odontologiques

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que des compétences cliniques d'odontologie conservatrice et d'endodontie que vous m'avez enseigné au cours de mes études.

À M. le Docteur Martin Biosse-Duplan

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Je vous remercie de votre temps accordé à l'évaluation de ce travail, ainsi que de l'enseignement de la parodontie que vous m'avez transmis lors de ma dernière année de formation.

À M. le Docteur Adrian Brun

Docteur en Chirurgie dentaire

Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ce projet et de m'avoir guidé lors de sa réalisation. Je vous remercie également de votre enseignement clinique de la parodontie et de votre sympathie.

À mes parents, pour m'avoir élevé et pour leur soutien.

À ma grand-mère, pour sa gentillesse.

Aux aides-soignant(e)s du service d'odontologie de l'hôpital Bretonneau.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : METHODOLOGIE	4
1.1. SOURCE D'INFORMATION	4
1.2. STRATEGIE DE RECHERCHE	4
1.3. SELECTION DES ARTICLES	4
1.3.1. Critères d'éligibilité	4
1.3.2. Critères d'exclusion	5
1.4. EVALUATION DE LA QUALITE DES PUBLICATIONS	5
1.5. RESULTATS DU TRI.....	6
2 : TERMINOLOGIE	7
2.1. LE PARODONTE	7
2.1.1. La gencive	7
2.1.2. Le ligament alvéolodentaire	7
2.1.3. L'os alvéolaire	7
2.1.4. Le ciment.....	8
2.2. LA PARODONTITE	8
2.2.1. Aspect bactérien	8
2.2.2. La poche parodontale	9
2.2.3. L'alvéolyse.....	9
2.2.4. La lésion infra-osseuse	9
2.2.5. Indices cliniques et radiographiques utilisés	9
2.2.6. Le traitement conventionnel.....	10
2.3. LES NANOTECHNOLOGIES	11
2.3.1. Les nanomatériaux	11
2.3.1.1. Les nano-objets.....	12
2.3.1.2. Les matériaux nano-structurés	12
2.3.2. La nano-médecine.....	13
2.3.3. Procédés de mise en forme	13
2.4. PRINCIPES ACTIFS.....	14
2.4.1. Antiseptiques	14
2.4.2. Anti-inflammatoires.....	14
2.4.3. Agents photo-activables	15
2.4.4. Facteurs de croissance	15
2.5. GALENIQUES.....	15
2.6. BIOMATERIAUX	16

2.6.1. Matériaux de comblement osseux.....	16
2.6.2. Excipients.....	17
2.6.2.1. Excipients organiques.....	17
2.6.2.2. Excipients inorganiques.....	18
3 : RESULTATS.....	19
4 : DISCUSSION.....	37
4.1. NANOTECHNOLOGIES ET AGENTS ANTIBACTERIENS.....	37
4.2. NANOTECHNOLOGIES ET PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE.....	39
4.3. NANOTECHNOLOGIES ET THERAPIES DE MODULATION DE L'HOTE.....	41
4.4. NANOTECHNOLOGIES ET REGENERATION TISSULAIRE GUIDEE.....	43
4.5. NANOTECHNOLOGIES ET COMPLEMENT OSSEUX.....	45
4.6. NANOTECHNOLOGIES ET INGENIERIE TISSULAIRE.....	48
4.6.1. Nanotechnologies et thérapie génique.....	49
4.6.2. Nanotechnologies et échafaudages tissulaires.....	51
4.7. TOXICITE DES NANOMATERIAUX A USAGE PARODONTAL.....	54
CONCLUSION.....	59
BIBLIOGRAPHIE.....	60
TABLE DES FIGURES.....	70
TABLE DES TABLEAUX.....	71

Introduction

En 2014, une étude publiée par le programme de recherche international « Global Burden of Disease » révélait que la parodontite, sous sa forme sévère, représentait la sixième maladie à la prévalence la plus élevée au monde¹. Avec 743 millions de personnes atteintes à travers le globe en 2010, et au regard des conséquences de la maladie sur la qualité de vie des patients, disposer d'un traitement efficace contre la parodontite constitue un enjeu de santé publique.

Actuellement, les thérapeutiques étiologiques, bien que donnant de bons résultats, présentent encore des limites, telles que la désinfection de zones difficiles d'accès. L'efficacité des soins régénérateurs, visant à supprimer les séquelles de la maladie, est quant à elle inconstante.

Afin de disposer de traitements toujours plus performants, de multiples recherches sont entreprises, exploitant les connaissances issues de disciplines scientifiques diverses.

Parmi ces différentes sciences, nous choisissons ici de porter notre attention sur les nanotechnologies. Si cette jeune discipline a déjà su trouver une place en odontologie conservatrice grâce aux résines composites nano-chargées, sa grande versatilité laisse entrevoir un champ d'application bien plus étendu, capable d'affecter à terme tous les secteurs de l'industrie et de l'économie. Aussi est-elle, par exemple, présumée pouvoir amener une révolution en matière de thérapie anticancéreuse dans les années à venir.

Nous chercherons donc, par une revue systématique de la littérature scientifique, à évaluer ce que les nanotechnologies ont à apporter au traitement de la parodontite, ainsi que les risques que pourrait présenter leur utilisation.

¹ Kassebaum et al., « Global burden of severe periodontitis in 1990-2010 : a systematic review and meta-regression ».

1 : Méthodologie

1.1. Source d'information

La recherche documentaire a été effectuée en août 2017, par une interrogation systématique de la base de données PubMed.

1.2. Stratégie de recherche

L'équation de recherche employée a été la suivante : (Periodontology OR periodontitis OR periodontal disease) AND (nanotechnology OR nanomedicine OR nanoparticle).

1.3. Sélection des articles

1.3.1. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité des publications ont été les suivants :

Type d'étude :

- Sont incluses les études comparatives d'efficacité thérapeutique réalisées *in-vitro*, sur modèle animal ou chez l'homme.
- Sont également incluses les études d'effets indésirables, effectuées *in-vitro*, sur modèle animal ou chez l'homme.

Type d'intervention : Sont incluses les études relatant l'utilisation de nanomatériaux en vue d'obtenir un contrôle de l'infection parodontale ou une régénération des tissus parodontaux.

Critères de jugement :

- L'évaluation de l'efficacité thérapeutique est réalisée en comparaison avec celle des traitements actuellement disponibles.
- Le contrôle de l'infection parodontale peut être appréciée en termes d'action antibactérienne ou en termes de contrôle de la réaction inflammatoire.
- L'action antibactérienne peut être évaluée quantitativement ou bien qualitativement vis-à-vis des souches citées dans le complexe bactérien de Socransky ².
- L'action anti-inflammatoire peut être évaluée par l'étude de paramètres cliniques, de coupes histologiques ou la quantification de marqueurs biologiques.

² Socransky et Haffajee, « Periodontal microbial ecology ».

- La régénération parodontale peut être évaluée par l'étude de paramètres cliniques, radiologiques, histologiques ou la quantification de marqueurs biologiques.
- Les effets indésirables peuvent être évalués par la réalisation de tests toxicologiques *in vitro* (viabilité cellulaire, stimulation inflammatoire, stress oxydatif, génotoxicité), d'essais *in vivo* chez l'animal (oncogénicité, toxicité sur la reproduction, toxicité sur le développement, tests d'implantation, tests de toxicité chronique, tests allergogènes) ou encore la réalisation d'essai clinique chez l'humain.

1.3.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion des publications sont les suivants :

- Inaccessibilité de la publication
- Absence de résumé
- Publication rédigée dans une langue autre que l'Anglais ou le Français

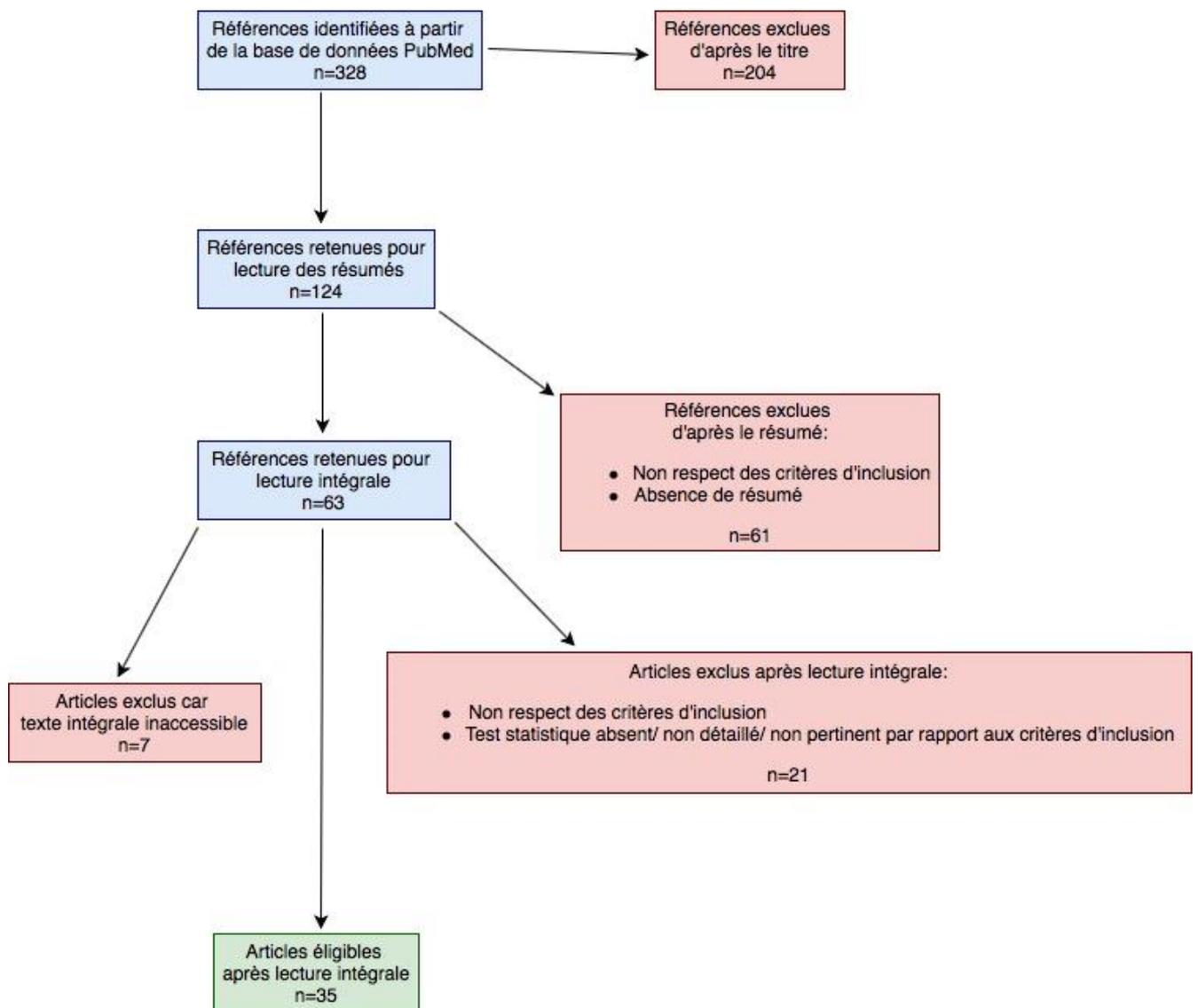
1.4. Evaluation de la qualité des publications

Seules ont été retenues pour analyse de leurs résultats les publications répondant positivement aux critères d'évaluation suivants :

- Objectifs de l'étude clairement définis
- Protocole choisi cohérent avec les objectifs annoncés
- Détails des tests statistiques employés

1.5. Résultats du tri

Figure 1 : Diagramme de flux



Source : Auteur

2 : Terminologie

2.1. Le parodonte ³

Le parodonte se définit comme l'ensemble des tissus de soutien de la dent : gencive, ligament alvéolodentaire, os alvéolaire et cément. Il constitue une unité fonctionnelle permettant le maintien des dents sur l'arcade ainsi que leur protection.

2.1.1. La gencive

La gencive représente la portion la plus superficielle du parodonte. C'est un tissu de recouvrement qui protège les dents et les tissus parodontaux sous-jacents contre des agressions de nature physique, chimique ou infectieuse.

Plusieurs parties peuvent être décrites sur le plan anatomique :

- La gencive marginale : située entre le sommet de la gencive et le sillon marginal ; elle est dite « libre » car non attachée à la dent. Elle délimite avec cette dernière un espace virtuel : le sillon gingivo-dentaire. Ce sillon est délimité dans sa partie apicale par un épithélium de jonction, adhérent à la dent au niveau de la jonction amélo-cémentaire.
- La gencive attachée : comprise entre le sillon marginal et la ligne muco-gingivale ; elle s'insère sur le cément radiculaire et l'os alvéolaire sous-jacent.
- La gencive papillaire : occupant l'espace situé sous les points de contact inter-dentaires.

2.1.2. Le ligament alvéolodentaire

Le ligament alvéolodentaire (PDL) est un tissu conjonctif fibreux, situé à l'interface entre racine dentaire et os alvéolaire. Il participe à l'ancrage de la dent, à l'amortissement des contraintes mécaniques exercées sur elle, ainsi qu'à la proprioception.

2.1.3. L'os alvéolaire

L'os alvéolaire correspond à la partie des maxillaires où les dents viennent s'insérer.

Il participe ainsi à l'ancrage des dents.

³ Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1, Médecine parodontale.*

Chaque alvéole comporte :

- Une paroi externe composée d'os compact,
- Une paroi interne composée d'os fasciculé,
- De l'os spongieux, interposé entre les parois internes et externes.

2.1.4. Le ciment

Le ciment correspond à un tissu minéralisé recouvrant la surface radiculaire des dents et au sein duquel viennent s'insérer des fibres du ligament alvéolodentaire. Il intervient donc dans l'ancrage de la dent. Il accompagne également le ligament alvéolo-dentaire dans son rôle d'adaptation aux contraintes occlusales et peut intervenir dans la réparation de la dentine superficielle.

2.2. La parodontite ⁴

La parodontite se définit comme une maladie inflammatoire du parodonte, d'origine infectieuse.

Elle provoque la destruction irréversible de l'ensemble des tissus parodontaux et conduit à terme à la perte des dents.

La *classification des maladies parodontales* (Chicago, 2017⁵) décrit les parodontites en fonction de leur sévérité et de la complexité des traitements qu'il sera nécessaire de mettre en œuvre (stades). Elles se distinguent par leur vitesse d'évolution ou par la réponse envisagée au traitement (grade), leur étendue (localisée ou généralisée), leur caractère nécrotique ou encore leur association à des pathologies systémiques.

2.2.1. Aspect bactérien

Chez le sujet sain, les surfaces dentaires sont recouvertes d'un biofilm de bactéries commensales, compatible avec la santé des tissus buccaux. En l'absence d'élimination par brossage, ce biofilm subit un processus de maturation et s'étend dans le sillon gingivo-dentaire. L'infection à l'origine de la parodontite est alors susceptible de se produire, en suivant un modèle « opportuniste » : les modifications locales au sein du biofilm et de son environnement entraînent une sélection d'espèces virulentes.

Parmi les centaines d'espèces bactériennes commensales de la cavité buccale, certaines, dont *Porphyromonas gingivalis* ou *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, ont été décrites comme fortement associées à la présence de parodontites. ⁶

⁴ Bouchard.

⁵ Papapanou et al., « Periodontitis : consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions : classification and case definitions for periodontitis ».

⁶ Socransky et Haffajee, « Periodontal microbial ecology ».

2.2.2. La poche parodontale

Au cours de la réaction inflammatoire caractérisant la parodontite, l'épithélium de jonction du sillon gingivo-dentaire peut être amené à migrer apicalement le long de la surface radiculaire. Il en résulte un approfondissement du sillon, qui prend alors l'appellation de poche parodontale.

2.2.3. L'alvéolyse

L'alvéolyse correspond à la destruction de l'os alvéolaire, pouvant être provoquée par le processus inflammatoire ayant lieu au cours de la parodontite. Lorsque l'os alvéolaire proximal est atteint, deux types d'alvéolyses peuvent être distingués sur un cliché radiographique :

- L'alvéolyse horizontale, pour laquelle le sommet de l'os alvéolaire est parallèle à la ligne joignant les collets de deux dents adjacentes,
- L'alvéolyse verticale dans le cas contraire.

Lorsque l'alvéolyse est située au niveau de la furcation d'une dent pluri-radiculée, on parle d'alvéolyse inter-radiculaire.

2.2.4. La lésion infra-osseuse

Une lésion infra-osseuse se définit par la présence d'une poche parodontale dont le fond se situe apicalement par rapport au sommet de l'os alvéolaire proximal ; ce cas de figure pouvant se produire en présence d'une alvéolyse verticale.

Le potentiel de cicatrisation d'une lésion infra-osseuse dépend de nombreux paramètres, parmi lesquels figurent le nombre et la morphologie des parois osseuses résiduelles.

2.2.5. Indices cliniques et radiographiques utilisés ⁷

Profondeur de poche (PPD) : Distance séparant le sommet gingival du fond de la poche parodontale.

Niveau d'attache clinique (CAL) : Distance séparant la jonction amélo-cémentaire du fond de la poche parodontale.

Indice de plaque de Løe et Silness (PI) : Indice évaluant l'état d'hygiène orale du patient, basé sur le relevé de l'épaisseur de plaque dentaire présente au niveau des tiers cervicaux des couronnes dentaires.

⁷ Dridi, *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*.

Indice gingival de Løe et Silness (GI) : Indice évaluant l'état inflammatoire de la gencive.

Saignement au sondage (BOP) ⁸ : Indice évaluant l'état inflammatoire de la gencive reposant sur le relevé de saignements gingivaux après sondage profond des sillons gingivo-dentaires/poches parodontales.

Niveau osseux sondé (PBL) : Distance entre le fond d'une lésion infra-osseuse et un repère fixe, matérialisé dans les études retenues par une encoche gravée sur une gouttière occlusale en acrylique⁹.

Comblement osseux radiographique : Indice utilisé dans les études retenues pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques de comblement osseux. Il est obtenu en comparant les distances *fond de la lésion infra-osseuse – sommet de la crête alvéolaire*, mesurées avant et après traitement, à partir de clichés rétro-alvéolaires¹⁰.

2.2.6. Le traitement conventionnel

Le traitement conventionnel de la parodontite peut se décomposer en 3 phases :

- La première phase, étiologique, consiste en une élimination du biofilm pathogène et du tartre. Elle est principalement réalisée par une action mécanique : brossage, instrumentation manuelle et ultrasonore des surfaces dentaires et de la poche.
Dans certaines situations, notamment face à une forme dont la rapidité d'évolution de la maladie est importante, il peut être recommandé de compléter l'élimination mécanique par une action chimique sous forme antiseptique ou antibiotique.
- La seconde phase du traitement n'est pas systématique et n'intervient que si une absence de cicatrisation de certaines poches est constatée, malgré l'élimination du biofilm pathogène et après plusieurs réévaluations. Elle consiste en une réduction chirurgicale de la profondeur de ces poches résiduelles.
En présence d'une lésion infra-osseuse à fort potentiel de cicatrisation, l'intervention chirurgicale peut faire intervenir des protocoles de régénération parodontale. Ces protocoles seront détaillés dans la suite de ce travail (4.4 ;4.5 ;4.6).
- La dernière phase du traitement, dite de maintenance parodontale, consiste en une surveillance régulière de l'état parodontal du patient. Elle permet d'intercepter toute aggravation ou récurrence de la maladie.

⁸ Lang et al., « Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population ».

⁹ Heinz et al., « Clinical effects of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of intrabony periodontal defects : a randomized controlled clinical study ».

¹⁰ Jain et al., « Comparison of nano-sized hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate in the treatment of human periodontal intrabony defects ».

2.3. Les nanotechnologies

Les nanosciences peuvent se définir comme l'étude des phénomènes, et la manipulation de la matière à une échelle nanométrique ¹¹. Cette échelle s'étend approximativement de 0,1 nm (ordre de grandeur d'un atome), à 100 nm (ordre de grandeur des macromolécules).

Les nanotechnologies représentent la mise en application des connaissances issues des nanosciences. Elles consistent en la conception, la synthèse, la caractérisation et l'utilisation de dispositifs et de matériaux à l'échelle nanométrique¹².

Nanosciences et nanotechnologies sont des disciplines transversales, reposant sur des savoirs tirés de la physique, la chimie, la biologie ou la science des matériaux ¹³

2.3.1. Les nanomatériaux ¹⁴

Les nanotechnologies aboutissent à la production de nanomatériaux.

L'un de leurs principaux intérêts réside dans leurs propriétés, différentes de celles de leurs homologues macroscopiques. En effet, leurs dimensions ou leur structure d'échelle nanométrique permettent une augmentation de leur surface spécifique ainsi que l'apparition de phénomènes quantiques. Ceci pouvant se traduire par une modification de leur réactivité chimique et de leur propriétés électriques, magnétiques, optiques ou mécaniques¹⁵. La manipulation de la matière à l'échelle nanométrique permet donc la création de matériaux avec de nouvelles fonctionnalités et de nouvelles applications¹⁶. Il existe à ce jour plusieurs définitions des nanomatériaux, basées sur leurs dimensions, et pouvant varier selon l'application souhaitée desdits matériaux ¹⁷.

Bien que l'ensemble des matériaux présentés dans les études incluses ne respecte pas son échelle de grandeur, nous proposons de nous appuyer pour ce travail sur la norme ISO/TS 80004, qui propose l'une de ces définitions des nanomatériaux et en distingue deux catégories :

- Les nano-objets
- Les matériaux nano-structurés

¹¹ Narayan, *Nanobiomaterials : nanostructured materials for biomedical applications*.

¹² Silva, « Introduction to nanotechnology and its applications to medicine ».

¹³ Silva.

¹⁴ International organization for standardization, « ISO/TS 80004 : Nanotechnologies - Vocabulaire ».

¹⁵ Narayan, *Nanobiomaterials : nanostructured materials for biomedical applications*.

¹⁶ Narayan.

¹⁷ Siegrist et al., « Preclinical hazard evaluation strategy for nanomedicines ».

2.3.1.1. Les nano-objets

Les nano-objets sont des matériaux dont au moins l'une des dimensions externes est comprise approximativement entre 1 et 100 nm.

Une distinction peut être faite en leur sein, en fonction de leur forme et de leurs dimensions :

Une dimension d'échelle nanométrique :

- Nanoplaque

Deux dimensions d'échelle nanométrique :

- Nanofibre
- Nanotube : nanofibre de structure creuse

Trois dimensions d'échelle nanométrique :

- Nanoparticule
- Nanocristal : nanoparticule de structure cristalline
- Nanosphère : nanoparticule de forme sphérique
- Nanocapsule : nanosphère de structure creuse
- Nanoparticule cœur-écorce : nanoparticule dont la structure interne se compose d'un cœur et d'une ou plusieurs écorces de dimensions nanométriques. Elle appartient donc également à la catégorie des matériaux nano-structurés.

2.3.1.2. Les matériaux nano-structurés

Les matériaux nano-structurés sont des matériaux possédant une structure interne ou de surface d'échelle nanométrique.

L'ISO 80004-4 en définit plusieurs catégories, parmi lesquelles nous retiendrons :

Les nanocomposites :

Matériaux solides composés d'un mélange de plusieurs matériaux. Ils s'organisent en une structure multiphasique, dont au moins l'une est de dimensions nanométrique (nanophase).

Les nanodispersions fluides :

Matériaux composés d'une nanophase ou de nano-objets, dispersés dans une phase fluide continue de composition différente. Il est possible de distinguer :

- Nano-suspension : nanodispersion fluide dont la nanophase dispersée est solide
- Nano-émulsion : nanodispersion fluide dont la nanophase dispersée est liquide
- Nano-mousse liquide : nanodispersion fluide dont la nanophase dispersée est gazeuse

Les matériaux nanoporeux :

Matériaux présentant des pores de dimensions nanométriques (nanopores).

2.3.2. La nano-médecine

L'application des nanotechnologies au domaine médical porte le nom de nano-médecine. Elle repose sur une interaction entre nanomatériaux et tissus à une échelle infra-cellulaire, dans le but de remplir des fonctions spécifiques.

La nano-médecine constitue un apport à de multiples champs de la médecine, tels que le diagnostic moléculaire, la délivrance ciblée de principes actifs, l'imagerie médicale, l'ingénierie tissulaire ou encore les thérapies géniques¹⁸. Son intérêt découle de l'idée selon laquelle tous les processus physiopathologiques présentent une base moléculaire sur laquelle on peut espérer agir¹⁹.

2.3.3. Procédés de mise en forme

Le nombre de procédés de fabrication des nanomatériaux disponibles est élevé (plusieurs dizaines définis dans l'ISO 80004-8) ; ces derniers ne seront pas détaillés dans ce travail.

On peut néanmoins distinguer deux concepts de fabrication :

- L'approche « Top-down » consistant en l'ajout, à un matériau de dimensions macroscopiques, de composants de dimensions inférieures.
- L'approche « Bottom-up » consistant en la conception et la synthèse de molécules ayant la capacité de s'auto-assembler en structures de dimensions supérieures.

¹⁸ Narayan, *Nanobiomaterials : nanostructured materials for biomedical applications*.

¹⁹ Silva, « Introduction to nanotechnology and its applications to medicine ».

2.4. Principes actifs

2.4.1. Antiseptiques

Oxyde de zinc (ZnO) : Minéral métallique possédant des propriétés antibactériennes et reconnu comme sûr pour l'humain par la Food and Drug Administration (FDA) ²⁰.

Ozone : Agent oxydant de formule O₃, présentant des propriétés antimicrobiennes, notamment contre des bactéries parodonto-pathogènes, et n'induisant pas de résistance bactérienne.

Il est considéré comme ayant une bonne biocompatibilité lorsqu'il est utilisé sous forme de solution aqueuse ²¹.

Peptide BAR : Peptide synthétique capable d'inhiber l'adhésion de *P.gingivalis* à *S.gordonii*, colonisateur précoce des poches parodontales ²².

Tétracycline : Famille de molécules antibiotiques ayant un large spectre d'action, utilisées parfois dans le traitement des maladies parodontales. Elles présentent une action bactériostatique par inhibition de la synthèse de protéines bactériennes et une action anti-inflammatoire par inhibition des collagénases²³. Parmi ces molécules figurent : Minoxycycline, Doxycycline.

2.4.2. Anti-inflammatoires

Alendronate : Molécule de la famille des bisphosphonates, régulateur endogène du remodelage osseux capable d'inhiber la résorption ostéoclastique²⁴.

Baicaléine : Flavonoïde présentant des propriétés anti-inflammatoires, utilisée en médecine chinoise²⁵.

Lipoxine A4 : Médiateur lipidique de résolution de l'inflammation, dérivé de l'acide arachidonique²⁶.

²⁰ Münchow et al., « Development and characterization of novel ZnO-loaded electrospun membranes for periodontal regeneration ».

²¹ Hayakumo et al., « Clinical and microbiological effects of ozone nano-bubble water irrigation as an adjunct to mechanical subgingival debridement in periodontitis patients in a randomized controlled trial ».

²² Kalia et al., « Peptide-modified nanoparticles inhibit formation of Porphyromonas gingivalis biofilms with Streptococcus gordonii ».

²³ Sindhura Reddy et al., « Tetracycline nanoparticles loaded calcium sulfate composite beads for periodontal management ».

²⁴ Chakraborti et al., « Drug intercalation in layered double hydroxide clay : application in the development of a nanocomposite film for guided tissue regeneration ».

²⁵ Li et al., « Nanoparticle-encapsulated baicalein markedly modulates pro-inflammatory response in gingival epithelial cells ».

²⁶ Tallima et El Ridi, « Arachidonic acid : physiological roles and potential health benefits – a review ».

2.4.3. Agents photo-activables

Bleu de méthylène (MB) : Agent photo-activable amphiphile, dont le pic du spectre d'absorption est de 660nm et possédant une action bactéricide contre les germes Gram + et Gram -²⁷.

Vert Indocyanine (ICG) : Agent photo-activable utilisé pour les examens du fond de l'œil et dont le pic du spectre d'absorption s'étend de 800 à 805 nm²⁸.

2.4.4. Facteurs de croissance

Dérivés de matrice amélaire (EMD) : Ensemble de protéines de la matrice amélaire, capables de moduler la bio-minéralisation de l'émail ainsi que la transformation du mésenchyme jouxtant les surfaces radiculaires en tissus parodontaux²⁹.

Facteur de croissance dérivé de plaquettes B (PDGF-B) : Facteur de croissance possédant entre autres des propriétés chimotactiques et pro-mitogènes sur les fibroblastes et ostéoblastes³⁰. Son utilisation combinée à celle de β -TCP est autorisée chez l'humain, pour la régénération de lésions infra-osseuses³¹.

Facteur de croissance fibroblastique 2 (FGF-2) : Facteur de croissance capable de stimuler la prolifération, migration et différenciation de certaines populations cellulaires, dont les cellules du ligament alvéolo-dentaire (PDL) et les ostéoblastes³².

2.5. Galéniques

Gel : Nano-suspension au sein de laquelle les particules de la phase dispersée vont interagir entre elles pour former un réseau tridimensionnel poreux³³.

Hydrogel : Gel dont le réseau est composé de polymères hydrophiles.

²⁷ Pourhajibagher et al., « Exploring different photosensitizers to optimize elimination of planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis* from infected root canal during antimicrobial photodynamic therapy ».

²⁸ Nagahara et al., « Antimicrobial photodynamic therapy using a diode laser with a potential new photosensitizer , indocyanine green-loaded nanospheres , may be effective for the clearance of *Porphyromonas gingivalis* ».

²⁹ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

³⁰ Elangovan et al., « Nano-sized calcium phosphate particles for periodontal gene therapy ».

³¹ Lin, Rios, et Cochran, « Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction : a systematic review from the aap regeneration workshop ».

³² Ogawa et al., « Periodontal tissue engineering by nano beta-tricalcium phosphate scaffold and fibroblast growth factor-2 in one-wall infrabony defects of dogs ».

³³ Mendoume-Nze, « Les hydrogels et les nanogels : des formes galéniques innovantes pour une libération ciblée des principes actifs ».

2.6. Biomatériaux

2.6.1. Matériaux de comblement osseux

Grefe osseuse autologue (ABG) ³⁴ : Os prélevé sur un site donneur du patient, en vue d'une transplantation sur un site receveur de ce même patient. Il constitue le matériau de comblement de référence de par sa biocompatibilité, sa nature et ses propriétés ostéogéniques. En effet, il contient en son sein des cellules compétentes qui vont pouvoir synthétiser une matrice osseuse sur le site receveur.

Hydroxyapatite (HAp) : Céramique phosphocalcique de composition $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Elle présente une bonne biocompatibilité et des propriétés d'ostéo-induction, sa résorption reste limitée. Par ailleurs, sa résistance mécanique est faible de par la porosité du matériau³⁵.

Nano Hydroxyapatite (nHAp) : Nano-cristaux d'hydroxyapatite

Phosphate tricalcique β (β TCP) : Céramique phosphocalcique de composition $[Ca_3(PO_4)_2]$. Elle présente une bonne biocompatibilité et des propriétés ostéo-inductrices³⁶. Sa résorption est plus rapide que celle de l'HAp mais sa résistance mécanique reste faible.

n β -TCP : Nanoparticules de β -TCP

Plâtre de Paris : Biocéramique, de formule $[CaSO_4 \cdot 1/2 H_2O]$, possédant des propriétés de biocompatibilité, de biodégradabilité et ostéo-inductrices³⁷.

Verre Bioactif (BG) : Verre composé en proportions variables d'oxydes (sodium, calcium, phosphore, silice). Sa dissolution en milieu biologique entraîne la libération d'ions calcium et silicium capables d'exercer un effet ostéo-inducteur sur certaines populations cellulaires. Cette libération ionique favorise également la formation d'une couche d'hydroxyapatite à la surface du verre, lui permettant de se lier fortement au tissu osseux³⁸.

nBG : Nanoparticules de verre bioactif.

³⁴ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

³⁵ Wu et al., « Electrospun fibrous scaffolds combined with nanoscale hydroxyapatite induce osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells »; Sun et al., « Comparison of periodontal ligament cells responses to dense and nanophase hydroxyapatite ».

³⁶ Jain et al., « Comparison of nano-sized hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate in the treatment of human periodontal intrabony defects ».

³⁷ Sindhura Reddy et al., « Tetracycline nanoparticles loaded calcium sulfate composite beads for periodontal management ».

³⁸ Jones, « Review of bioactive glass : from hench to hybrids ».

2.6.2. Excipients

Vecteur³⁹: Substance inactive du point de vue thérapeutique, capable de transporter le principe actif vers sa cible en quantité suffisante grâce à sa/ses capacité à :

- Protéger le principe actif contre son inactivation prématurée.
- Cibler la distribution tissulaire du principe actif (le détournant par la même occasion des tissus pour lesquels il est toxique),
- Augmenter la pénétration cellulaire ou intracellulaire du principe actif inaccessible par simple diffusion.

2.6.2.1. Excipients organiques

Acide poly (lactique-co-glycolique) (PLGA) : Copolymère d'acides lactiques (LA) et glycoliques (GA). Il est biodégradable par des réactions d'hydrolyse, d'oxydation ou de dégradation enzymatique. Son utilisation dans le domaine médical est approuvée par la FDA et l'EMA⁴⁰.

Chitosane : Polysaccharide obtenu à partir de chitine. La surface de ce matériau, chargé positivement, lui conférerait des propriétés de muco-adhésion, antibactériennes et faciliterait l'adhésion, la prolifération et la différenciation cellulaire⁴¹.

Il est biodégradable par dégradation enzymatique⁴².

Gélatine : Protéine obtenue après hydrolyse de molécules de collagène. Elle est composée de peptides favorisant l'adhésion cellulaire (RGD), biodégradable et moins immunogène que le collagène⁴³.

Gomme adragante (GT) : Polysaccharide anionique ayant des propriétés hygroscopiques, de rétention et relargage de principes actifs et de guérison de plaies. Son utilisation comme additif alimentaire est approuvée dans l'Union Européenne⁴⁴.

Nano-liposome : Nano-capsule composée d'une bicouche phospholipidique. Elle peut libérer son contenu au sein de cellules cibles en fusionnant avec leurs membranes plasmiques⁴⁵.

Nano-proresolving medicine (NPRM) : vésicules de dimensions nanométriques, issues de membranes de leucocytes et contenant des médiateurs lipidiques de résolution de l'inflammation⁴⁶.

³⁹ Fluckiger, « Intérêt des nanosphères comme forme orale à libération modifiée pour améliorer la biodisponibilité et le profil pharmaco-dynamique de l'isradipine »; Wu, « Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en miniémulsion pour la vectorisation de molécules actives ».

⁴⁰ Virlan et al., « Organic nanomaterials and their applications in the treatment of oral diseases ».

⁴¹ Mota et al., « Chitosan/bioactive glass nanoparticle composite membranes for periodontal regeneration ».

⁴² Virlan et al., « Organic nanomaterials and their applications in the treatment of oral diseases ».

⁴³ Chang et al., « Injectable scaffolds : preparation and application in dental and craniofacial regeneration ».

⁴⁴ Ranjbar-Mohammadi et al., « Electrospinning of PLGA/gum tragacanth nanofibers containing tetracycline hydrochloride for periodontal regeneration ».

⁴⁵ Liu et Yang, « Minocycline hydrochloride nanoliposomes inhibit the production of TNF- α in LPS-stimulated macrophages ».

⁴⁶ Van Dyke et al., « Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis ».

Peptide RGD : Tripeptide (arginine-glycine-acide aspartique) constitutif des ligands de l'intégrine, capable d'améliorer l'adhésion de vecteurs aux cellules cibles⁴⁷.

Poly(ϵ -caprolactone) (PCL) : Copolymère synthétique de PLA et PG. Il est hydrophobe et sa vitesse de dégradation est plus lente que celle du PLGA⁴⁸.

Poly éthylène glycol (PEG) : Polymère synthétique hautement hydrophile, facilement fonctionnalisable, capable d'inhiber l'adsorption de cellules à sa surface et présentant une bonne biocompatibilité. Son utilisation pharmacologique est autorisée par la FDA ⁴⁹.

Polymersome : Nanocapsule constituée d'une bicouche de polymères amphiphiles, lui permettant de stocker des principes actifs hydrophiles ⁵⁰. Selon la nature des polymères, le polymersome peut être internalisé dans des cellules via endocytose ⁵¹.

Poly (2- (methacryloyloxy)ethylphosphorylcholine) –poly (2- (diisopropyla- mino)ethylmethacrylate) (PMPC-PDPA) : Copolymère synthétique amphiphile, capable de former spontanément des polymersomes en solution de pH physiologique. Ces polymersomes se désassemblent spontanément en milieu acide⁵².

Poly(méthylmethacrylate)(PMMA) : Polymère non résorbable possédant une bonne biocompatibilité. Il est utilisé, entre autres, pour la fixation de prothèses orthopédiques aux os⁵³.

2.6.2.2. Excipients inorganiques

Argile à double hydroxydes stratifiée (LDH) : Composé constitué d'anions intercalés entre des feuillets de brucite et dont la cohésion est assurée par des forces électrostatiques. Il est supposé capable de retenir et de moduler la libération des principes actifs auxquels il est associé⁵⁴.

Silice méso-poreuse : Matériau nano-poreux composé de silice et présentant des pores de diamètres compris entre 2 et 50 nm⁵⁵

⁴⁷ Yao et al., « RGD functionalized polymeric nanoparticles targeting periodontitis epithelial cells for the enhanced treatment of periodontitis in dogs ».

⁴⁸ Chang et al., « Injectable scaffolds : preparation and application in dental and craniofacial regeneration ».

⁴⁹ Chang et al.

⁵⁰ Letchford et Burt, « A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures : micelles , nanospheres , nanocapsules and polymersomes ».

⁵¹ Wayakanon et al., « Polymersome-mediated intracellular delivery of antibiotics to treat Porphyromonas gingivalis-infected oral epithelial cells ».

⁵² Lomas et al., « Non-cytotoxic polymer vesicles for rapid and efficient intracellular delivery ».

⁵³ Osorio et al., « Bioactive polymeric nanoparticles for periodontal therapy ».

⁵⁴ Chakraborti et al., « Drug intercalation in layered double hydroxide clay : application in the development of a nanocomposite film for guided tissue regeneration ».

⁵⁵ Férey, « Les nouveaux solides poreux ou les miracles des trous ».

3 : Résultats

Tableau 1 : Nanomatériaux et agents antibactériens

1 ^{er} Auteur, Année	Nanomatériaux	Type d'étude	Objectifs	Résultats
Hayakumo, 2012 ⁵⁶	Nano-mousse liquide d'ozone	Essai clinique randomisé (n=10)	Evaluation de l'efficacité clinique et microbiologique de l'irrigation avec une nano-mousse liquide d'ozone lors d'une séance de débridement sous gingival.	<ul style="list-style-type: none"> - L'irrigation avec une nano-mousse liquide d'ozone permet une meilleure amélioration des paramètres cliniques suivants à 2 mois : <ul style="list-style-type: none"> - Δ PPD: -0,15mm (p<0,05) - Δ CAL: -0,18mm (p<0,05) - Pas d'amélioration significative des paramètres microbiologiques.
Wayakanon, 2013 ⁵⁷	Polymersome (PMPC-PDPA) contenant doxycycline et métronidazole	In vitro Modèles : <ul style="list-style-type: none"> - Cultures histiotypiques : kératinocytes oraux ou tumoraux + <i>P.gingivalis</i> - Cultures organotypiques : fibroblastes oraux + kératinocytes oraux ou tumoraux+ <i>P.gingivalis</i> Tests (n=3) : taux de lactate déshydrogénase, PCR cytokines inflammatoires, essais de protection antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la capacité des nanoparticules à délivrer des antibiotiques dans le compartiment intracellulaire de kératinocytes infectés par <i>P.gingivalis</i>. - Evaluer l'action bactéricide de ces nanoparticules contre les <i>P.gingivalis</i> ayant pénétré les kératinocytes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les nanoparticules sont internalisées par les kératinocytes et délivrent l'antibiotique en intracellulaire alors que les molécules d'antibiotique seules ne sont pas internalisées. - Les nanoparticules présentent une action bactéricide accrue sur <i>P.gingivalis</i> ayant infecté les cultures histiotypiques et organotypiques de kératinocytes, contrairement aux molécules d'antibiotiques seules.(p< 0,05 et p<0,01 respectivement) - Les nanoparticules ne présentent pas d'effet significatif sur la viabilité de kératinocytes oraux tumoraux et ne provoquent pas de réponse inflammatoire de leur part (production TNFα,IL-8).

⁵⁶ Hayakumo et al., « Clinical and microbiological effects of ozone nano-bubble water irrigation as an adjunct to mechanical subgingival debridement in periodontitis patients in a randomized controlled trial ».

⁵⁷ Wayakanon et al., « Polymersome-mediated intracellular delivery of antibiotics to treat Porphyromonas gingivalis-infected oral epithelial cells ».

Yao, 2014 ⁵⁸	Nano-sphères PEG-PLA contenant de la minocycline	<ul style="list-style-type: none"> - In vitro - Modèle animal (Parodontite expérimentale chez le chien ; n=6) 	Evaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des nanoparticules synthétisées.	<ul style="list-style-type: none"> - La libération du principe actif <i>in vitro</i> par les nanoparticules s'effectue sur 14 jours, tandis qu'elle se fait en 24h pour une solution de minocycline. - La concentration en minocycline dans le fluide gingival descend sous le seuil de concentration efficace 2 jours après administration d'une solution de minocycline tandis qu'elle reste au-dessus de ce seuil pendant 12 jours après l'administration des nanoparticules. - L'administration de nanoparticules permet d'obtenir une amélioration des paramètres cliniques (p<0,01) sur une période de 12 jours tandis que l'administration de minocycline n'entraîne pas d'amélioration significative de ces paramètres : <ul style="list-style-type: none"> -PPD moyen : -2mm -IP moyen : -1,5% -GI moyen : -1,25% -BOP moyen : -50%
-------------------------	--	---	---	---

⁵⁸ Yao et al., « Local delivery of minocycline-loaded PEG-PLA nanoparticles for the enhanced treatment of periodontitis in dogs ».

Yao, 2015 ⁵⁹	Nano-sphères PEG-PLA fonctionnalisées avec peptide RGD, contenant de la minocycline	<ul style="list-style-type: none"> - In vitro (Modèles : culture histiotypique de cellules épithéliales tumorales pulmonaires) Tests : Essai d'attachement cellulaire, Essai d'internalisation cellulaire) - Modèle animal (Parodontite expérimentale chez le chien ; n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Caractérisation des propriétés physiques et du mode de libération <i>in vitro</i> du principe actif des nanoparticules. - Caractérisation de l'interaction entre les nanoparticules et les cellules épithéliales. - Evaluation <i>in vivo</i> des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des nanoparticules synthétisées. 	<ul style="list-style-type: none"> - La libération du principe actif <i>in vitro</i> par les nanoparticules s'effectue sur 14 jours, tandis qu'elle se fait en 48h pour une solution de minocycline. - La séquence RDG améliore la fixation et l'internalisation des nanoparticules par les cellules épithéliales <i>in vitro</i>. - Les nanoparticules fonctionnalisées présentent une amélioration de certains paramètres pharmacocinétiques par rapport à une solution de minocycline ou aux particules non fonctionnalisées : $t_{1/2}$, quantité de principe actif disponible, temps de rétention supérieur, clairance plus faible. ($p < 0,01$ et $p < 0,05$ respectivement). - La concentration en minocycline dans le fluide gingival descend sous le seuil de concentration efficace 2 jours après administration d'une solution de minocycline tandis qu'elle reste au-dessus de ce seuil pendant 14 jours après l'administration des nanoparticules. - L'administration de nanoparticules fonctionnalisées permet d'obtenir une amélioration des paramètres cliniques (sur une période de 14 jours plus importante qu'avec une solution de minocycline ou des nanoparticules non fonctionnalisées ($p < 0,05$) : <ul style="list-style-type: none"> - PPD moyen : -2mm -IP moyen : -1,4% -GI moyen : -1,3%
Ranjbar-Mohammadi, 2016 ⁶⁰	Nano-fibres PLGA+GT, avec une structure cœur-écorce, et contenant des tétracyclines	<ul style="list-style-type: none"> In vitro Modèle : Culture histiotypique de fibroblastes dermiques humain Test : Essai colorimétrique de viabilité cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Caractérisation des propriétés physico-chimiques des fibres synthétisées. - Evaluation de la cytotoxicité des fibres. - Evaluation du profil de libération du principe actif par les fibres synthétisées. 	L'exposition de fibroblastes dermiques humains aux nano-fibres sur une période de 5 jours ne donne pas de modification significative du nombre de cellule vivantes, en comparaison avec le témoin négatif.

⁵⁹ Yao et al., « RGD functionalized polymeric nanoparticles targeting periodontitis epithelial cells for the enhanced treatment of periodontitis in dogs ».

⁶⁰ Ranjbar-Mohammadi et al., « Electrospinning of PLGA/gum tragacanth nanofibers containing tetracycline hydrochloride for periodontal regeneration ».

Gallorini, 2016 ⁶¹	Nano-sphères d'Ag	In vitro Modèle : Co-culture de fibroblastes gingivaux humains+ <i>S.mitis</i> ± salive Tests (n=3) : - Taux de lactate déshydrogénase - Coloration propidium iodide/annexin-V - Quantification de la production de dérivés actifs de l'oxygène - Test ELISA des concentrations de médiateurs inflammatoires produits	Evaluer la réponse de fibroblastes gingivaux exposés à une suspension de nano-sphères d'argent.	Les nano-sphères d'argent exercent un effet cytotoxique (production de dérivés actifs de l'oxygène (p<0,05) et stimulent la production de médiateurs inflammatoires (p<0,01)) sur les fibroblastes gingivaux et diminue le nombre de cellules viables (p<0,05).
Kalia, 2017 ⁶²	Nano-sphère PLGA contenant le peptide BAR	In vitro Modèle : Co-culture <i>P. gingivalis</i> et <i>S.gordonii</i> Test (n=3) : Observation de la fluorescence émise par microscopie confocale à balayage laser	Evaluer l'efficacité des nanoparticules dans la délivrance ciblée du peptide BAR.	- L'effet inhibiteur compétitif de l'adhésion entre <i>P. gingivalis</i> et <i>S.gordonii</i> est plus important en utilisant les nanoparticules que le peptide BAR seul, à concentration de BAR équivalentes(p<0,05). - Les nanoparticules ont un effet disruptif sur les biofilms <i>P. gingivalis</i> / <i>S.gordonii</i> plus important que le peptide BAR seul, à concentration de BAR équivalente (p<0,05).

Source : Auteur

⁶¹ Gallorini et al., « Cell-protection mechanism through autophagy in HGFs/S. mitis co-culture treated with Chitlac-nAg ».

⁶² Kalia et al., « Peptide-modified nanoparticles inhibit formation of Porphyromonas gingivalis biofilms with Streptococcus gordonii ».

Tableau 2 : Nanomatériaux et photothérapie dynamique

1 ^{er} Auteur, Année	Nanomatériaux	Type d'étude	Objectifs	Résultats
Klepac-Ceraj, 2011 ⁶³	Nanoparticule PLGA contenant du MB	In vitro Modèles : Plaque dentaire de patients atteints de parodontite, présentée sous forme planctonique ou de biofilms. Tests (n= 56 pour chaque modèle) : Mesure de la quantité de bactérie présente	Démontrer une action bactéricide accrue de la PDT sur la plaque dentaire, lorsque combinée à l'utilisation de nanoparticules de PLGA comme vecteurs.	Pas d'amélioration statistiquement significative de l'action bactéricide.
Nagahara, 2013 ⁶⁴	Nano-sphères PLGA/chitosane contenant de l'ICG	In vitro Modèle : Culture de <i>P. gingivalis</i> en suspension Test (n=3): Mesure de la quantité de bactérie présente	Evaluation de l'efficacité de la PDT contre <i>P. gingivalis</i> , utilisant des nano-sphères de PLGA enrobées de chitosane comme vecteur.	L'utilisation de la PDT avec vecteur permet une diminution significativement plus importante que la PDT sans vecteur du nombre de bactéries (p<0,001).
De Freitas, 2016 ⁶⁵	Nanoparticule PLGA contenant du MB	- In vitro Modèles : Plaque dentaire de patients atteints de parodontite, présentée sous forme planctonique ou de biofilms Tests (n=120 pour chaque modèle) : mesure de la quantité de bactérie présente -Essai clinique non randomisé (n=10)	Evaluation de l'action de nanoparticules de PLGA, utilisées comme vecteurs, sur l'efficacité de la PDT vis-à-vis des bactéries de la plaque dentaire.	- Pas d'amélioration statistiquement significative de l'efficacité bactéricide <i>in vitro</i> . - L'utilisation de PDT avec des nanoparticules de PGLA en combinaison avec un débridement mécanique des poches améliore de manière statistiquement significative, en comparaison avec le débridement seul, le BOP moyen à 1 mois (-20%, p<0,05). Ce résultat s'estompe à 3 mois.

⁶³ Klepac-Ceraj et al., « Photodynamic effects of methylene blue-loaded polymeric nanoparticles on dental plaque bacteria ».

⁶⁴ Nagahara et al., « Antimicrobial photodynamic therapy using a diode laser with a potential new photosensitizer , indocyanine green-loaded nanospheres , may be effective for the clearance of Porphyromonas gingivalis ».

⁶⁵ de Freitas et al., « Polymeric nanoparticle-based photodynamic therapy for chronic periodontitis in vivo ».

Miyata,2017 66	Agrégat nanométrique Au25(Captopril)18	<p>In vitro</p> <p>Modèle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cultures histiotypiques d'ostéoblastes et fibroblastes murins - Cultures de <i>A.actinomyetemcomitans</i> et <i>P.gingivalis</i> à l'état planctonique <p>Tests (n=5) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de lactate déshydrogénase, - Essai colorimétrique de viabilité cellulaire - Mesure de turbidité 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de l'efficacité de la PDT utilisant Au25(Captopril)18 comme agent photosensible, contre <i>A.actinomyetemcomitans</i> et <i>P.gingivalis</i>. - Evaluation de la cytotoxicité des particules d'Au25(Captopril)18 	<ul style="list-style-type: none"> - Les nanoparticules diminuent la viabilité des cellules murines de manière significativement plus importante que le MB (p<0,05) - Les nanoparticules présentent une action bactéricide intrinsèque contre <i>A.actinomyetemcomitans</i> plus marquée que le MB(p<0,05) mais pas contre <i>P.gingivalis</i>.
-------------------	--	--	--	---

Source : Auteur

⁶⁶ Miyata et al., « Antimicrobial photodynamic activity and cytocompatibility of Au25(Capt)18 clusters photoexcited by blue LED light irradiation ».

Tableau 3 : Nanomatériaux et agents anti-inflammatoires

1 ^{er} Auteur, Année	Nanomatériaux	Type d'étude	Objectifs	Résultats
Liu, 2012 ⁶⁷	Nano-liposome contenant de la minocycline	In vitro Modèle : Culture histiotypique de macrophages murins Tests : - Essai colorimétrique de prolifération cellulaire - RT-PCR évaluant la quantité de TNF- α produite (n=6)	Evaluation de la capacité des nano-liposomes à limiter la prolifération et la production de TNF- α de macrophages stimulés par des LPS.	En comparaison avec l'utilisation de tétracyclines seules, l'utilisation de minocycline vectorisée : - Permet une diminution significative de la production de TNF- α pendant 60 heures (p<0,05). - Ne modifie pas la prolifération des macrophages
Van Dyke, 2015 ⁶⁸	NPRM + LXA4	Modèle animal (parodontite et lésions infra-osseuses expérimentales chez le porc ; n=4)	Démontrer la capacité des NPRM à induire une régénération parodontale au niveau de lésions infra-osseuses.	- L'utilisation de NPRM en combinaison avec un lambeau d'assainissement permet d'obtenir un gain osseux significativement plus grand qu'avec un lambeau d'assainissement seul ou qu'avec un lambeau d'assainissement associé à des médiateurs de résolutions de l'inflammation non vectorisés (p<0,001). - L'utilisation de NPRM n'a pas provoqué l'apparition d'effets indésirables.
Li, 2017 ⁶⁹	Nano-sphères de silice mésoporeuses contenant de la baicaléine	In vitro Modèle : Culture histiotypique de kératinocytes gingivaux humains. Tests (n=3): - Taux de lactate déshydrogénase - Essai colorimétrique de prolifération cellulaire	- Caractérisation des propriétés des nanoparticules : toxicité, libération des principes actifs - Evaluation de la capacité des nanoparticules à diminuer la sensibilité de kératinocytes gingivaux à un stimuli pro-inflammatoire.	Les nano-sphères de silice ne semblent pas diminuer le nombre de kératinocytes gingivaux viables.

Source : Auteur

⁶⁷ Liu et Yang, « Minocycline hydrochloride nanoliposomes inhibit the production of TNF- α in LPS-stimulated macrophages ».

⁶⁸ Van Dyke et al., « Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis ».

⁶⁹ Li et al., « Nanoparticle-encapsulated baicalein markedly modulates pro-inflammatory response in gingival epithelial cells ».

Tableau 4 : Nanomatériaux utilisés dans les membranes de RTG

1 ^{er} Auteur, Année	Nanomatériaux	Type d'étude	Objectifs	Résultats
Chakraborti, 2011 ⁷⁰	Membrane nano-composite PLGA+ nanoparticules d'argile LDH contenant des tétracyclines et des biphosphonates.	In vitro Modèle : Culture histiotypique d'ostéoblastes de calvaria de rat. Tests : - Essai colorimétrique de viabilité cellulaire (n=6) - Quantification de l'activité des phosphatases alcalines(n=12) - Marquage des nodules osseux formés(n=12)	Caractériser <i>in vitro</i> la rigidité et le mode de libération des principes actifs des membranes composites, ainsi que les propriétés ostéo-inductrices qui en découlent.	En comparaison avec les membranes ne contenant pas de nanoparticules, les membranes composites présentent : - Un mode de libération des principes actifs contrôlé sur la durée. - Une plus grande rigidité après mouillage. - Action ostéo-inductrice plus marquée sur les ostéoblastes (p<0,05). - Meilleure biocompatibilité avec les ostéoblastes (Ne provoquent pas de diminution du nombre de cellules viables (p<0,05).
Mota, 2012 ⁷¹	Membrane nano-composite : Fibres de chitosane+ nBG	In vitro Modèle : Cultures histiotypiques de cellules de ligaments alvéolodentaires humains et cellules souches de moelle osseuse humaine. Tests (n=3) : - Evaluation de la prolifération cellulaire par mesure de la quantité d'ADN - Essai colorimétrique de viabilité cellulaire - Quantification du calcium contenu dans les matrices extracellulaires synthétisées	Caractériser <i>in vitro</i> l'effet de l'adjonction de nanoparticules sur les propriétés physiques, la bio-activité et la biocompatibilité des membranes composites.	En comparaison avec une membrane composée exclusivement de chitosane, les membranes composites présentent : - Une plus grande rigidité. - Une résistance à la traction plus faible. - Une capacité accrue à stimuler la minéralisation des matrices extracellulaires des deux types de cellules testées (p<0,001). - Une capacité accrue à stimuler la prolifération des hPDLC en contact avec elles (p<0,01).

⁷⁰ Chakraborti et al., « Drug intercalation in layered double hydroxide clay : application in the development of a nanocomposite film for guided tissue regeneration ».

⁷¹ Mota et al., « Chitosan/bioactive glass nanoparticle composite membranes for periodontal regeneration ».

Munchow, 2015 ⁷²	Membranes nano-composites : Nano-fibres PCL± gélatine et nanoparticules de ZnO	In vitro Modèle : Culture histiotypique de cellules souches de pulpes dentaires humaines Test : Essai colorimétrique de viabilité cellulaire		Les nanoparticules d'oxyde de zinc diminuent le nombre de cellules souches pulpaire viables de manière dose dépendante (p<0,05).
-----------------------------	--	--	--	--

Source : Auteur

⁷² Münchow et al., « Development and characterization of novel ZnO-loaded electrospun membranes for periodontal regeneration ».

Tableau 5 : Nanomatériaux utilisés comme matériau de comblement osseux

1 ^{er} Auteur, Année	Nanomatériaux	Type d'étude	Objectifs	Résultats
Sun, 2007 ⁷³	Nanocristaux d'hydroxyapatite (nHAP)	In vitro Modèle : Culture histiotypique de cellules fibroblastiques issues de ligaments alvéolodentaires humains Tests (n=6): - Essai colorimétrique de prolifération cellulaire - Quantification de l'activité des phosphatases alcalines	Caractériser l'action du nHAP sur les PDLC.	En comparaison avec l'hydroxyapatite, le nHAP stimule la prolifération ($p < 0,01$) et la différenciation en ostéoblaste des PDLC de manière significativement plus importante.
Kasaj, 2008 ⁷⁴	nHAP	In vitro Modèle : Culture organotypique de cellules issues de ligaments alvéolodentaires humains Test(n=3) : Essai de prolifération cellulaire au BrdU	Caractériser l'action du nHAP sur les PDLC.	Le nHAP stimule la prolifération des PDLC de manière significative ($P < 0,05$).
Kasaj, 2008 ⁷⁵	nHAP	Essai clinique randomisé (n=14)	Evaluation de l'efficacité clinique du nHAP dans le traitement de lésions infra-osseuses.	- Absence d'effets indésirables pendant l'étude. - L'utilisation de nHAP après réalisation d'un lambeau d'assainissement permet d'obtenir une amélioration des paramètres cliniques significativement plus importante qu'avec un lambeau seul, à 6 mois (PPD moyen : -1,3mm ; CAL moyen : -1,8mm). ($P < 0,05$ et $p < 0,01$ respectivement)

⁷³ Sun et al., « Comparison of periodontal ligament cells responses to dense and nanophase hydroxyapatite ».

⁷⁴ Kasaj et al., « Ability of nanocrystalline hydroxyapatite paste to promote human periodontal ligament cell proliferation ».

⁷⁵ Kasaj et al., « Clinical evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of human periodontal bony defects : a randomized controlled clinical trial : 6-month results ».

Kasaj, 2012 ⁷⁶	nHAP	In vitro Modèle : Culture organotypique de fibroblastes issus de ligaments alvéolodentaires humains Tests (n=3) : - Essai colorimétrique de prolifération cellulaire - Essai de prolifération cellulaire au BrdU	Evaluation et explication de l'effet du nHAP sur l'adhésion, prolifération et différenciation des fibroblastes du ligament alvéolodentaire.	Le nHAP semble stimuler la prolifération des fibroblastes du ligament alvéolodentaire (p<0,05).
Heinz, 2010 ⁷⁷	nHAP	Essai clinique randomisé (n=14 ; 1 perdu de vu)	Evaluation de l'efficacité clinique du nHAP dans le traitement de lésions infra-osseuses.	L'utilisation de nHAP après réalisation d'un lambeau d'assainissement permet d'obtenir une amélioration des paramètres cliniques (PPD moyen : -1,4mm, niveau osseux sondé PBL moyen : -1,7mm) significativement plus importante qu'avec un lambeau seul, à 6 mois (p<0,05)
Chitsazi, 2011 ⁷⁸	nHAP	Essai clinique (n=12)	Comparaison de l'efficacité clinique du nHAP à celle de greffon autologue (ABG), dans le traitement de lésions infra-osseuses à 2 ou 3 parois.	<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'effets indésirables relevés pendant l'étude. - Absence de différence statistiquement significative dans l'évolution des paramètres cliniques après utilisation de nHAP ou ABG en association avec lambeau d'assainissement.

⁷⁶ Kasaj et al., « Human periodontal ligament fibroblasts stimulated by nanocrystalline hydroxyapatite paste or enamel matrix derivative : an in vitro assessment of PDL attachment, migration, and proliferation ».

⁷⁷ Heinz et al., « Clinical effects of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of intrabony periodontal defects : a randomized controlled clinical study ».

⁷⁸ Chitsazi et al., « A clinical comparison of nano-crystalline hydroxyapatite (Ostim) and autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects ».

Tavakoli, 2012 ⁷⁹	Nanoparticules de verre bioactif (nBG)	In vitro Modèle : Culture histiotypique de fibroblastes gingivaux humains Test : Essai Comète	Evaluation de la génétoxicité des nanoparticules synthétisées sur des fibroblastes gingivaux.	<ul style="list-style-type: none"> - Le nBG présente un effet génotoxique significatif sur les fibroblastes gingivaux à partir d'une concentration de 4mg/ml (p<0,05). - Le nBG présente une action génotoxique plus marquée que le BG pour une concentration de 5mg/ml (P<0,01).
Sindhura Reddy, 2014 ⁸⁰	Nano- composite : Plâtre de Paris + Nano-sphères de chitosane contenant des Tétracyclines	In vitro Modèle : Culture histiotypique de hPDL Tests (n=3) : <ul style="list-style-type: none"> - Essai colorimétrique de viabilité cellulaire - Quantification de l'activité des phosphatases alcalines 	Caractériser les propriétés de la biocéramique synthétisée.	<ul style="list-style-type: none"> - En comparaison avec le sulfate de calcium, le composite sulfate de calcium/nanoparticules présente des propriétés modifiées : <ul style="list-style-type: none"> - Surface moins lisse - Porosité plus importante (p<0,05) - Gonflement initial en milieu aqueux plus important (p<0,05) - Adsorption de protéines à sa surface plus importante (p<0,05). - L'adjonction de nanoparticules au ciment ne semble pas avoir d'incidence sur la viabilité et la prolifération de PDLC mais semble stimuler leur transformation en ostéoblaste (p<0,05).
Al Machot, 2014 ⁸¹	nHAP	Essai clinique randomisé (n=19)	Comparaison de l'efficacité clinique du nHAP à celle de l'EMD, dans le traitement de lésions infra-osseuses à 1 ou 2 parois.	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de différence statistiquement significative dans l'évolution des paramètres cliniques après utilisation de nHAP ou EMD en association avec lambeau d'assainissement. - Suites opératoires significativement plus marquées lors de l'utilisation de nHAP (saignements) (p<0,05)

⁷⁹ Tavakoli et al., « Genotoxicity effects of nano bioactive glass and Novabone bioglass on gingival fibroblasts using single cell gel electrophoresis (comet assay) : an in vitro study ».

⁸⁰ Sindhura Reddy et al., « Tetracycline nanoparticles loaded calcium sulfate composite beads for periodontal management ».

⁸¹ Al Machot et al., « Clinical outcomes after treatment of periodontal intrabony defects with nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or enamel matrix derivatives (Emdogain) : a randomized controlled clinical trial ».

Pilloni, 2014 ⁸²	nHAp	Essai clinique randomisé (n=16)	Comparaison de l'efficacité clinique de l'utilisation combinée de EMD et nHAP et de l'utilisation isolée d'EMD ou nHAP, dans le traitement de lésions infra-osseuses à 1, 2 ou 3 parois.	Après réalisation d'un lambeau d'assainissement, l'utilisation combinée de nHAP et EMD permet une amélioration significativement plus importante : <ul style="list-style-type: none"> - Du PPD médian à 12,18,24 mois par rapport aux nHAP ou lambeau seuls (-2mm ; p<0,05) - Du CAL médian à 12,18,24 mois par rapport au nHAP seul (-3 mm ; p<0,05) et du lambeau seul à 18 mois (-3 mm ; p<0,05) <p>En comparaison avec l'utilisation isolée de EMD, l'utilisation isolée de nHAP permet :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une augmentation de la récession gingivale médiane moins marquée à 12 mois (-1mm ; p<0,05) ; ce résultat s'estompe à partir de 18 mois - Une diminution du PPD médian moins marquée à 24 mois (-1 mm ; p<0,05).
Jain, 2014 ⁸³	nHAp	Essai clinique non randomisé (n=12)	Comparaison de l'efficacité clinique et radiologique du nHAP à celle du β -TCP en tant que matériau de comblement osseux.	<ul style="list-style-type: none"> - En comparaison avec le βTCP, l'utilisation de nHAP dans le comblement de lésions infra-osseuses à 2 ou 3 parois permet : - Une amélioration significative de la réduction de PPD moyen (-1 mm) à 3 mois (p<0,05). - Une absence de différence significative pour les autres paramètres cliniques à 3 et 6 mois. - Une amélioration significative du comblement osseux moyen (évalué radiographiquement) à 3 mois (-0,7 mm ; p<0,05). <p>- Absence d'effets indésirables lors de l'étude.</p>

⁸² Pilloni et al., « Clinical evaluation of the regenerative potential of EMD and NanoHA in periodontal infrabony defects : a 2-year follow-up ».

⁸³ Jain et al., « Comparison of nano-sized hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate in the treatment of human periodontal intrabony defects ».

Osorio, 2016 ⁸⁴	Nano-sphères de PMMA	<p>In vitro Modèle : Culture histiotypique de fibroblastes de muqueuses orales humaines</p> <p>Tests :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de l'intégrité de la membrane nucléaire (n=3) - Taux de lactate deshydrogénase (n=5) - Marquage fluorescent spécifique des cellules mortes et observation au microscope à fluorescence (n=5) 	<ul style="list-style-type: none"> - Caractériser les propriétés bioactives des nanoparticules - Caractériser la biocompatibilité des nanoparticules avec des fibroblastes de muqueuse orale. 	Les nanoparticules testées semblent diminuer le nombre de fibroblastes de muqueuse orale viables (p<0,05).
----------------------------	----------------------	--	---	--

Source : Auteur

⁸⁴ Osorio et al., « Bioactive polymeric nanoparticles for periodontal therapy ».

Tableau 6 : Nanomatériaux et thérapie génique

1 ^{er} Auteur, Année	Nanomatériaux	Type d'étude	Objectifs	Résultats
Elangovan, 2013 ⁸⁵	nHAp	In vitro Modèle : Culture histiotypique de fibroblastes murins Tests : - Essai colorimétrique de prolifération cellulaire (n=8) - Mesure de la quantité de PDGF-B produite par Rt-PCR et test ELISA (n=3) - Evaluation de la prolifération cellulaire par mesure de bioluminescence produite (n=3)	Etudier la sécurité et l'efficacité des nanoparticules synthétisées, en tant que vecteur de plasmides contenant un gène murin PDGF-B.	- En comparaison avec l'utilisation de plasmides seuls, l'utilisation de plasmides couplés aux nanoparticules permet : - Une transcription du gène quantitativement plus importante sur une période de 96h - Une sécrétion de PDGF-B par les cellules cibles plus importante sur une période de 96h (P<0,0001) - Une prolifération accrue des cellules cibles sur une période de 96h (P<0,0001) - Les nanoparticules ne semblent pas diminuer le nombre de fibroblastes murins viables.

Source : Auteur

⁸⁵ Elangovan et al., « Nano-sized calcium phosphate particles for periodontal gene therapy ».

Tableau 7 : Nanomatériaux utilisés dans des échafaudages tissulaires

1 ^{er} Auteur, Année	Nanomatériaux	Type d'étude	Objectifs	Résultats
Ge, 2012 ⁸⁶	Echafaudage nano-composite : Chitosane + nHap	<ul style="list-style-type: none"> - In vitro Modèle : Culture histiotypique de cellules souches de ligament alveolodentaire humain (PDLSC) Tests : <ul style="list-style-type: none"> - Essai colorimétrique de viabilité cellulaire(n=5) - Quantification de l'activité des phosphatases alcalines(n=5) - Rt-PCR de marqueurs de différenciation ostéoblastique (n=3) - Modèle animal (implantation dans la calvaria de rats d'échafaudages colonisés par des PDLSC ; n=6) 	<ul style="list-style-type: none"> - Etudier <i>in vitro</i> les effets de l'échafaudage composite sur des PDLSC. - Etudier <i>in vivo</i> le comportement de PDLSC transplantées via l'échafaudage composite. 	<ul style="list-style-type: none"> - En comparaison avec un échafaudage ne contenant pas de nanoparticules, l'échafaudage composite permet : - Plus grande prolifération des PDLSC <i>in vitro</i> (p<0,05) - Plus grande ostéo-différenciation des PDLSC <i>in vitro</i> (p<0,05) - Une meilleure ostéogénèse <i>in vivo</i>
Ge, 2013 ⁸⁷	Echafaudage nano-composite : MEC porcine décellularisée+nHAP	In vitro Modèle : Culture histiotypique de PDLSC humaines. Tests : <ul style="list-style-type: none"> - Essai colorimétrique de viabilité cellulaire (n=9) - Quantification de l'activité des phosphatases alcalines(n=5) - Rt-PCR de marqueurs de différenciation ostéoblastique (n=3) 	Etudier l'influence de l'échafaudage composite sur le comportement et les caractéristiques de PDLSC.	En comparaison avec un échafaudage ne contenant pas de nanoparticules, l'échafaudage composite permet : <ul style="list-style-type: none"> - Une ostéo-différenciation plus importante des PDLSC (p<0,01) - Plus grande prolifération des PDLSC (p<0,01)

⁸⁶ Ge et al., « Bone repair by periodontal ligament stem cellseeded nanohydroxyapatite-chitosan scaffold ».

⁸⁷ Ge et al., « Effects of hydroxyapatite nanostructure on channel surface of porcine acellular dermal matrix scaffold on cell viability and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells ».

Ogawa, 2016 ⁸⁸	Construction d'ingénierie tissulaire : Echafaudage nano-composite (Fibres de collagène + nβ-TCP) + FGF-2	In vitro Modèle : Culture histiotypique d'ostéoblastes murins Tests : Essai colorimétrique de viabilité cellulaire (n =6) Modèle animal : - Implantation sous cutanée des constructions d'ingénierie tissulaire chez le rat - Lésions infra-osseuses expérimentales chez le chien	Etudier <i>in vivo</i> les effets de la construction d'ingénierie tissulaire sur la régénération parodontale.	- En comparaison avec un échafaudage ne contenant pas de nanoparticules, l'échafaudage composite présente : - Une plus grande prolifération d'ostéoblastes murin <i>in vitro</i> (p<0,05) - Une plus grande résistance à la compression <i>in vitro</i> (p<0,05) - Une meilleure ostéogénèse <i>in vivo</i> - (Hauteur d'os formée : +0,75mm ; n=7 ; p<0,05) - (Surface d'os formée : +2mm ² ; n=7 ; p<0,05) - Une meilleure régénération du ligament alvéolodentaire <i>in vivo</i> - (Hauteur formée : +0,75mm ; n=7 ; p<0,05)
Chen, 2016 ⁸⁹	Echafaudage nano-composite : Hydrogel de gélatine/méthacrylate +nHAP	- In vitro Modèle : Culture histiotypique de PDLSC humaines encapsulées dans le gel Tests (n≥3) : - Essai colorimétrique de viabilité cellulaire - Evaluation de la prolifération cellulaire par incorporation de BrdU - RT-PCR de marqueurs de différenciation ostéoblastique - Modèle animal (implantation sous cutanée de l'échafaudage chez la souris ; n= 28)	- Caractérisation <i>in vitro</i> des propriétés mécaniques de l'échafaudage composite ainsi que son interaction avec des PDLSC - Etudier <i>in vivo</i> , la capacité ostéogénique de l'échafaudage composite ayant préalablement encapsulé des PDLSC en voie d'ostéo-différenciation.	En comparaison avec un échafaudage ne contenant pas de nanoparticules, l'échafaudage composite présente : - Des pores de diamètres inférieurs - Une rigidité accrue (p<0,05) - Une prolifération cellulaire accrue <i>in vitro</i> (p<0,05) - Une ostéo-induction accrue <i>in vitro</i> (p<0,05) - Une mortalité cellulaire accrue à partir d'une certaine concentration en nanoparticules <i>in vitro</i> (p<0,05) - Une absence d'effets indésirables <i>in vivo</i> (implantation ectopique) - Une Formation de tissu osseux plus importante <i>in vivo</i>

⁸⁸ Ogawa et al., « Periodontal tissue engineering by nano beta-tricalcium phosphate scaffold and fibroblast growth factor-2 in one-wall infrabony defects of dogs ».

⁸⁹ Chen et al., « Fabrication of gelatin methacrylate/nanohydroxyapatite microgel arrays for periodontal tissue regeneration ».

Murakami, 2017 ⁹⁰	Echafaudage nano-composite : Fibres de collagène + nβ-TCP	<p>In vitro</p> <p>Modèle :</p> <p>Culture histiotypique d'ostéoblastes murins</p> <p>Test : Essai colorimétrique de viabilité cellulaire (n=6)</p> <p>Modèle animal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Implantation sous cutanée de l'échafaudage chez le rat ; n=10 - Implantation de l'échafaudage dans la calvaria de rats (n=45) 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer <i>in vitro</i> l'effet de la dose en nβ-TCP sur les propriétés physiques et biologiques de l'échafaudage - Evaluer l'effet de la dose en nβ-TCP sur les propriétés ostéo-inductrices de l'échafaudage <i>in vivo</i> 	<p>En comparaison avec un échafaudage ne contenant pas de nanoparticules, les échafaudages composites présentent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des pores de diamètres inférieurs (p<0,05) - Une résistance à la compression majorée, (p<0,05) - Un meilleur maintien de l'espace <i>in vivo</i> - Une résistance accrue à la dégradation enzymatique <i>in vitro</i> (p<0,05) - Un relargage d'ions calcium plus important <i>in vitro</i> (p<0,05) - Une prolifération cellulaire accrue <i>in vitro</i> (p<0,05) - Une meilleure ostéo-induction <i>in vivo</i> (surface d'os formée : +2mm² ; n=6 ; p<0,05) - Une meilleure résorption lors du remodelage tissulaire (surface résorbée : -1,5mm² ; n=6 ; p<0,05) <p>- Une concentration en nanoparticules trop élevée diminue les performances de l'échafaudage sur le plan biologique et provoque l'apparition de réactions inflammatoires <i>in vivo</i></p>
------------------------------	--	---	--	---

Source : Auteur

⁹⁰ Murakami et al., « Dose effects of beta-tricalcium phosphate nanoparticles on biocompatibility and bone conductive ability of three-dimensional collagen scaffolds ».

4 : Discussion

4.1. Nanotechnologies et agents antibactériens

Lors de la première phase du traitement de la parodontite, le praticien peut choisir de compléter l'élimination mécanique du biofilm bactérien par l'utilisation d'antiseptiques ou d'antibiotiques (cf. 2.2.6).

Ces derniers ont alors pour but d'éliminer les bactéries situées dans des zones difficilement instrumentables, telles que les furcations inter-radiculaires.

L'utilisation de ces agents antibactériens peut se faire selon deux approches distinctes :

- La première, consiste en l'administration d'antibiotiques par voie systémique. Des méta-analyses, datant de 2014⁹¹, concluent à une amélioration cliniquement significative des paramètres cliniques (PPD : -1,26mm à 12 mois, CAL : - 1mm à 12 mois) lorsqu'une administration systémique d'antibiotiques est couplée au débridement mécanique, en comparaison avec le débridement seul. Cependant, cette amélioration ne concerne que les cas de parodontite à évolution rapide (grade C) dont la perte d'attache est importante (stade III-IV). Par ailleurs, le maintien d'une concentration efficace en antibiotique au niveau des poches parodontales nécessite des administrations répétées à forte dose, favorisant ainsi le développement de bactéries résistantes et la survenue d'effets indésirables⁹².
- La seconde approche, développée en vue d'éviter les effets indésirables de la voie systémique, consiste en l'application de molécules antibiotiques ou antiseptiques directement au sein des poches parodontales. Ce concept repose sur l'utilisation de diverses galéniques (films, bandes, fibres, gels) dont les propriétés permettraient idéalement une mise en œuvre facile, une adhérence et un mode de libération contrôlée du principe actif, les rendant efficaces pendant plusieurs semaines⁹³. Malheureusement, aucun des dispositifs disponibles à l'heure actuelle ne dispose de l'ensemble de ces caractéristiques, et leur utilisation peut amener à des déconvenues : mise en place difficile, rétention insuffisante dans la poche parodontale,

⁹¹ Keestra et al., « Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis : a systematic review and meta-analysis »; Keestra et al., « Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis : a systematic review and meta-analysis ».

⁹² Joshi et al., « Advanced drug delivery approaches against periodontitis ».

⁹³ Nguyen et Hiorth, « Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity ».

libération de principe actif trop rapide, nécessité de ré-intervenir pour retirer les galéniques non biodégradables⁹⁴. En outre, d'après une méta-analyse publiée par Matezan-Pérez en 2013⁹⁵, l'application locale d'antimicrobiens en combinaison avec un débridement mécanique ne semble pas permettre une amélioration cliniquement significative du PPD (-0,4mm) ou du CAL (-0,3mm).

Quelle que soit l'approche sélectionnée, des difficultés sont donc susceptibles de survenir en cours de traitement (action antimicrobienne peinant à se traduire en une amélioration des paramètres cliniques, difficultés à maîtriser les doses délivrées dans les poches parodontales pouvant entraîner des effets indésirables : toxicité, antibio-résistance, perte d'efficacité).

Nous avons énoncé précédemment que les nanotechnologies permettaient la création de matériaux aux propriétés et fonctionnalités nouvelles, notamment dans le champ de la délivrance ciblée de principes actifs. Nous nous interrogerons donc, à partir des données du tableau 1, sur leur capacité à répondre aux problématiques susmentionnées.

Parmi les publications retenues, un seul matériau a été étudié pour ses propriétés antibactériennes : une nano-mousse liquide d'ozone (définition en 2.4.1), utilisée comme solution d'irrigation adjuvante au débridement mécanique. A la suite d'un essai clinique randomisé, les auteurs n'ont pas été en mesure de conclure à une amélioration cliniquement significative des paramètres cliniques (Δ PPD : -0,15 mm, Δ CAL : -0,18mm) ou microbiens (quantité et nature des bactéries sous gingivales), en comparaison avec un débridement mécanique seul. Ces résultats n'étant pas meilleurs que ceux décrits précédemment pour les antimicrobiens locaux conventionnels, aucune donnée ne permet donc de conclure que les nanomatériaux présentent un intérêt en tant qu'agent antimicrobien adjuvant au débridement mécanique.

Diverses nanoparticules polymériques, de compositions différentes, ont été testé en tant que vecteurs d'agent antibactériens (définition en 2.6.2) en vue d'une utilisation par voie topique.

Deux études *in vitro* (Wayakanon et al ; Kalia et al) démontrent que la vectorisation permet d'accroître significativement ($p < 0,05$) l'action antimicrobienne des principes actifs contre *P.gingivalis*, y compris contre les bactéries ayant pénétré des kératinocytes. Ces résultats reposeraient sur la capacité des nanoparticules à adhérer aux cellules cibles ou à être internalisées par elles. Des études *in vivo*

⁹⁴ Joshi et al., « Advanced drug delivery approaches against periodontitis ».

⁹⁵ Matezan-Pérez et al., « A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement , compared with subgingival debridement alone , in the treatment of chronic periodontitis ».

complémentaires restent cependant nécessaires pour savoir si cette efficacité accrue pourrait se traduire par une amélioration cliniquement significative des PPD et CAL.

Deux études *in vivo* (Yao et al) suggèrent qu'une utilisation de minocycline sous forme vectorisée permettrait d'en maintenir une concentration efficace dans le fluide gingival pendant une durée six à sept fois supérieure (12-14 jours) à celle permise par une solution de minocycline simple. Ce résultat étant obtenu, selon les auteurs, grâce aux capacités des nanoparticules à se lier et à être internalisées par les cellules épithéliales des poches, ainsi qu'à leur mode de libération prolongé du principe actif. Il est par ailleurs intéressant de relever que l'utilisation de minocycline vectorisée, comparée à celle de minocycline seule, a permis une amélioration à 15 jours supérieure et cliniquement significative du PPD moyen chez le chien (- 2mm ; $p < 0,05$). Des études complémentaires et de plus long terme chez l'humain restent, ici aussi, nécessaires afin de confirmer ces résultats et préciser leur durée.

Nous avons énoncé précédemment que lors de l'utilisation de galéniques topiques, le praticien pourrait se trouver confronté à de multiples difficultés d'ordre pratique. Nous noterons ici que les nano-objets peuvent être injectés de façon simple au sein des poches parodontales sous forme de nano-dispersion fluide (définition en 2.3.1.2), et qu'ils peuvent présenter des propriétés de muco-adhésion et de biodégradabilité, garantissant leur rétention au sein des poches et dispensant d'une ré-intervention.

En conclusion, les nanomatériaux utilisés comme vecteurs semblent être capables de fournir une réponse adéquate aux différentes problématiques soulevées par l'élimination chimique adjuvante des biofilms bactériens. Cette observation reste toutefois à confirmer par des études cliniques complémentaires.

4.2. Nanotechnologies et photothérapie dynamique

Le concept de photothérapie dynamique (PDT), appliqué au traitement de la parodontite, consiste en l'introduction d'un agent photosensible au sein des poches parodontales et en son activation par une onde lumineuse de paramètres prédéfinis. Cet agent, lié préférentiellement aux bactéries, générera alors des radicaux libres capables d'exercer une action bactéricide sur les germes parodontopathogènes⁹⁶.

⁹⁶ Allaker et Ian Douglas, « Non-conventional therapeutics for oral infections ».

L'un des principaux avantages de la PDT, par rapport aux antibiotiques et antiseptiques traditionnels, est la plus faible probabilité de voir émerger des souches bactériennes résistantes après son utilisation⁹⁷.

A ce jour, l'intérêt clinique de la photothérapie dynamique appliquée au traitement de la parodontite n'est pas clairement établi. En effet, plusieurs méta-analyses ont conclu que la PDT ne pouvait constituer une alternative au débridement mécanique⁹⁸.

En ce qui concerne le rôle de la PDT en tant que thérapie adjuvante au débridement mécanique, une méta-analyse récente n'a pas mis en évidence d'amélioration cliniquement significative de la réduction des CAL et PPD à 3 ou 6 mois (< -1mm), en comparaison avec le débridement mécanique seul.⁹⁹

Plusieurs pistes ont été évoquées pour expliquer ce manque d'efficacité¹⁰⁰:

- Action réduite contre les germes GRAM négatifs,
- Inactivation de l'agent photosensible en présence de fluide gingival, sang, sérum ou salive,
- Pénétration réduite de l'agent photosensible au sein du biofilm¹⁰¹,
- Expulsion de l'agent photosensible hors des bactéries par des pompes¹⁰².

Il est possible d'imaginer que la conception de nanomatériaux adaptés, jouant le rôle d'agent photosensibles ou de vecteur à ces derniers, permettrait de franchir ces limites.

Le tableau 2 regroupe différentes études traitant de l'utilisation de nanomatériaux à ces fins.

En matière de vectorisation, un seul matériau y est étudié : l'acide poly(lactique-co-glycolique) ou PLGA ; ceci étant explicable par les propriétés de biocompatibilité et de biodégradabilité de ce polymère (cf. 2.6.2.1).

In vitro, l'efficacité de la PDT utilisant le PLGA comme vecteur semble varier en fonction de l'agent photosensible utilisé et des espèces bactériennes sur lesquelles elle est testée. En effet, l'utilisation combinée de bleu de méthylène (MB) et PLGA sur de la plaque bactérienne collectée sur des patients malades ne semble pas être plus efficace que l'utilisation de MB seule. En revanche, l'action conjointe

⁹⁷ Allaker et Ian Douglas.

⁹⁸ Azarpazhooh et al., « The effect of photodynamic therapy for periodontitis : a systematic review and meta-analysis » ; Sgolastra et al., « Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis : a systematic review and meta-analysis ».

⁹⁹ Xue et al., « Clinical efficacy of photodynamic therapy adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis : a systematic review and meta-analysis ».

¹⁰⁰ Allaker et Ian Douglas, « Non-conventional therapeutics for oral infections ».

¹⁰¹ Klepac-Ceraj et al., « Photodynamic effects of methylene blue-loaded polymeric nanoparticles on dental plaque bacteria ».

¹⁰² de Freitas et al., « Polymeric nanoparticle-based photodynamic therapy for chronic periodontitis in vivo ».

de vert d'indocyanine (ICG) et PLGA semble être plus efficace que celle de l'ICG seule lorsque testée contre une culture de *P. gingivalis* ($p < 0,001$). Il apparaît néanmoins important de préciser que cette étude a été réalisée sur des bactéries à l'état planctonique ; des études complémentaires sont donc nécessaires pour s'assurer que ces résultats soient reproductibles en situation clinique et évaluer leur capacité à induire une amélioration significative des paramètres cliniques.

In vivo, un essai clinique non randomisé testant l'action adjuvante de la PDT (PLGA+MB), ne met pas en évidence d'amélioration cliniquement significative des paramètres cliniques (PPD, CAL, BOP) à trois mois, en comparaison avec le débridement mécanique seul.

Une seule étude s'est intéressée à l'utilisation de nanomatériaux comme agent photosensible (nanoparticule d'or + captopril). A l'issue d'un essai *in vitro*, les auteurs concluent à une action bactéricide intrinsèque du nanomatériau supérieure à celle du MB contre *A.actinomycescomitans* ($p < 0,05$). Cependant, la pertinence de ce résultat paraît discutable en raison des conditions expérimentales (bactéries à l'état planctonique ; absence d'exposition lumineuse).

Au regard de ces données, rien ne permet actuellement d'affirmer que les nanomatériaux, utilisés en tant que vecteurs ou agent photosensibles, puissent améliorer les résultats cliniques de la PDT décrits précédemment.

4.3. Nanotechnologies et thérapies de modulation de l'hôte

La modulation de la réponse de l'hôte est un concept consistant en l'induction, chez des patients présentant une pathologie inflammatoire chronique, de modifications dans le déroulement des processus inflammatoires, afin de diminuer les destructions tissulaires provoquées par cette dernière¹⁰³. Son application au traitement de la parodontite prend le nom de thérapie de modulation de l'hôte (TMH), et consiste en l'administration au patient de molécules aux propriétés anti-inflammatoires en tant qu'adjuvant de l'élimination mécanique du biofilm bactérien¹⁰⁴.

A l'heure actuelle, seule la doxycycline à faible dose est autorisée pour la réalisation de TMH¹⁰⁵, et uniquement aux Etats-Unis. Sa prescription à raison de 40mg/jour pendant trois mois permet une amélioration statistiquement significative, mais non pertinente cliniquement, de la réduction des PPD et CAL moyens, obtenue grâce au débridement mécanique des poches parodontales (-0,5 et -0,88 mm

¹⁰³ Preshaw, « Host modulation therapy with anti-inflammatory agents ».

¹⁰⁴ Preshaw.

¹⁰⁵ Preshaw.

respectivement)¹⁰⁶. Si l'on considère le principe de précaution vis-à-vis de l'émergence de souches bactériennes résistantes, ainsi que la plus grande compliance nécessaire de la part des patients, son utilisation se trouve alors limitée à des cas bien sélectionnés¹⁰⁷.

En ce qui concerne les autres molécules candidates au titre « d'agent immuno-modulateur », leur utilisation est pour le moment contre-indiquée en raison de la crainte de survenue d'effets indésirables potentiellement graves, tels qu'une immunodépression¹⁰⁸.

Si l'on considère que ces différentes classes de molécules (dont la doxycycline) ont été testées cliniquement par le biais d'une administration systémique aux patients, il est alors possible de constater que la TMH se heurte aux mêmes problématiques que l'antibiothérapie adjuvante (action pharmacologique peinant à se traduire en amélioration significative des paramètres cliniques, effets indésirables liés aux doses délivrées en dehors de la cible ; cf 4.1).

Les nanomatériaux étant capables de constituer pour les agents antimicrobiens un élément de réponse à ces problématiques, nous chercherons donc à savoir s'il en va de même pour les agents immuno-modulateurs, en nous basant sur le tableau 3.

Bien qu'ils soient de natures différentes, tous les nanomatériaux ont été utilisés comme vecteur, et toutes les études se sont attachées à quantifier les effets de la vectorisation sur l'efficacité des agents immuno-modulateurs. *In vitro*, les résultats de Liu et al ; montrent que l'utilisation de nano-liposomes permet d'améliorer significativement ($p < 0,05$) la capacité de la minocycline à diminuer la production de TNF- α des macrophages pendant 60h. Ce résultat serait attribuable à la capacité des liposomes à être phagocytés, ainsi qu'à leur mode de libération contrôlé du principe actif.

In vivo, les résultats de Van Dyke et al ; montrent que la vectorisation de médiateurs de résolution de l'inflammation améliore significativement ($p < 0,001$) la capacité de ces derniers à stimuler la régénération d'os alvéolaire (évaluée informatiquement). Ceci serait explicable, selon les auteurs, par la fonctionnalité de ciblage spécifique des tissus inflammés des nano-vecteurs utilisés.

Les nano-vecteurs permettraient donc d'administrer directement les principes actifs au sein des poches/lésions parodontales et d'en assurer une délivrance ciblée et continue. Ils seraient de ce fait susceptibles de fournir une réponse aux effets indésirables des TMH.

Bien qu'ils semblent capables d'améliorer l'action pharmacologique des agents immuno-modulateurs le manque de données concernant leur aptitude à améliorer les paramètres cliniques de la parodontite ne permet pas, à l'heure actuelle, de conclure à leur efficacité dans ce domaine.

¹⁰⁶ Preshaw.

¹⁰⁷ Preshaw.

¹⁰⁸ Preshaw.

4.4. Nanotechnologies et régénération tissulaire guidée

Après le curetage chirurgical d'une lésion parodontale, un processus de cicatrisation se met en place. Des cellules issues des tissus bordant la lésion vont alors coloniser la surface radiculaire et synthétiser un nouveau tissu, afin de remplacer celui ayant été détruit par la maladie.

Différents types de tissus peuvent être ainsi synthétisés en fonction du type de cellule ayant colonisé le site. Ainsi, ces tissus cicatriciels ne correspondent pas systématiquement à ceux présents initialement, et il n'est pas rare qu'un épithélium vienne se substituer au tissu conjonctif du ligament alvéolodentaire.

La régénération tissulaire guidée (RTG) est un concept selon lequel il est possible de sélectionner le type de cellule venant coloniser le site et donc, indirectement, le type de tissu qui sera formé.

Elle consiste, en pratique, en un recouvrement de la lésion préalablement curetée par une membrane afin d'exclure les cellules épithéliales de la zone à régénérer, et de permettre la colonisation de la surface radiculaire par les PDLC dont la migration est plus lente¹⁰⁹. Ces PDLC seraient alors en mesure de recréer ciment, ligament alvéolodentaire et os alvéolaire¹¹⁰.

Diverses méta-analyses ont été menées afin d'évaluer l'efficacité clinique de la RTG lors du traitement de lésions infra-osseuses (LIO). Il est apparu qu'en comparaison avec un lambeau d'accès et curetage seuls, la RTG permettait une amélioration supérieure, et cliniquement significative, des paramètres cliniques. (PPD moyen : -1,21 mm ; CAL moyen : -1,22 mm ; PBL moyen : -1,39mm ; $P < 0,05$)¹¹¹.

Cependant, les auteurs ont conclu à une reproductibilité limitée de ces résultats, en rapport avec une connaissance insuffisante des facteurs de pronostic de cette thérapeutique.

Depuis, il a été suggéré que certaines caractéristiques des membranes pourraient constituer un facteur déterminant dans le succès de la RTG. Parmi ces caractéristiques figurent :

- Une surface externe présentant des pores fins, favorable à la diffusion d'oxygène, nutriments et facteurs de croissance vers le site à régénérer, mais imperméable aux cellules épithéliales, bactériennes ou fibroblastes gingivaux¹¹².

¹⁰⁹ Larsson et al., « Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases ».

¹¹⁰ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

¹¹¹ Needleman et al., « Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects ».

¹¹² Jamuna-Thevi et al., « Triple-layered PLGA/nanoapatite/lauric acid graded composite membrane for periodontal guided bone regeneration »; Yang et al., « Development of an electrospun nano-apatite/PCL composite membrane for GTR/GBR application ».

- Une résistance mécanique suffisante pour prévenir la survenue d'un collapsus du site de régénération lors du processus de cicatrisation¹¹³.
- Des propriétés antibactériennes : l'issue d'une thérapeutique régénératrice étant dépendante de l'absence de développement d'infection sur le site traité¹¹⁴.
- Une surface interne présentant des ports larges, favorable à la rétention du caillot sanguin ainsi qu'à l'adhésion, la prolifération et la différenciation des cellules du ligament alvéolo-dentaire¹¹⁵
- Une biodégradabilité, intervenant après six semaines de cicatrisation et permettant d'éviter une seconde intervention chirurgicale, nécessaire au retrait des membranes non résorbables¹¹⁶.

Les nanotechnologies permettent la conception et la fabrication de membranes nano-structurées (définition en 2.3.1.2). Nous chercherons donc, à partir des données du tableau 4, à savoir si ces nouvelles membranes sont plus conformes au cahier des charges susmentionné que leurs prédécesseurs.

Bien que les membranes testées soient composées de matériaux de natures différentes, il est possible de les classer selon deux catégories :

- Catégorie 1 : membranes constituées d'une matrice polymérique poreuse bio-résorbable « classique », au sein de laquelle auront été incorporées des nanoparticules.
- Catégorie 2 : membranes dont la matrice poreuse est elle-même constituée d'un réseau de nano-fibres, au sein de laquelle auront été incorporées des nanoparticules.

Aucune des publications sélectionnées n'a étudié l'influence des nano-phases sur la porosité ou la cinétique de dégradation des membranes.

In vitro, il apparaît que l'adjonction de nanoparticules permette d'obtenir des membranes de catégorie 1 plus rigides que les membranes conventionnelles. Cette fluctuation de rigidité semble dépendre de la nature des matériaux composant les phases matricielles et particulaires, ainsi que des mécanismes d'interaction entre ces dernières, qui ne seront pas détaillés.

¹¹³ Chakraborti et al., « Drug intercalation in layered double hydroxide clay : application in the development of a nanocomposite film for guided tissue regeneration ».

¹¹⁴ Münchow et al., « Development and characterization of novel ZnO-loaded electrospun membranes for periodontal regeneration ».

¹¹⁵ Jamuna-Thevi et al., « Triple-layered PLGA/nanoapatite/lauric acid graded composite membrane for periodontal guided bone regeneration »; Yang et al., « Development of an electrospun nano-apatite/PCL composite membrane for GTR/GBR application ».

¹¹⁶ Münchow et al., « Development and characterization of novel ZnO-loaded electrospun membranes for periodontal regeneration ».

L'adjonction de nanoparticules semble également conférer aux membranes de catégorie 1 des propriétés dont sont dépourvues les membranes conventionnelles, et qui varient selon la nature des nanoparticules employées.

Ainsi, Chakraborti et al. montrent que l'utilisation de nanoparticules d'argile LDH (définition en 2.6.2.2) permet une libération contrôlée et prolongée des molécules de tétracyclines et d'alendronate contenues dans la membrane, se traduisant *in vitro* par une meilleure biocompatibilité et stimulation des ostéoblastes de rat ($p < 0,05$).

Mota et al. montrent quant à eux que l'utilisation de nBG (définition en 2.6.1) permet d'améliorer *in vitro*, l'action ostéo-inductrice des membranes vis-à-vis de PDL (p < 0,01).

L'utilisation des nanotechnologies semble donc permettre la synthèse de membranes répondant mieux au cahier des charges, au regard de certains critères (résistance mécanique, ostéo-induction). Cependant des études complémentaires seraient souhaitables, afin de caractériser l'impact des nanophasés sur les paramètres non étudiés (porosité, cinétique de dégradation) et d'évaluer la capacité des membranes nano-structurées à améliorer les paramètres cliniques de la parodontite.

4.5. Nanotechnologies et comblement osseux

Le comblement osseux est une technique chirurgicale, applicable au traitement de certaines lésions infra-osseuses ou inter-radiculaires, et dont le but est d'obtenir une réparation, sinon une régénération, du parodonte profond.

Il consiste en l'apport d'un biomatériau, appelé substitut osseux, au sein des lésions afin de remplacer la portion d'os alvéolaire détruite.

Si les parois alvéolaires restantes lui fournissent une vascularisation et une stabilisation mécanique suffisante, le substitut osseux permettrait de stabiliser le caillot sanguin obtenu après élimination du tissu de granulation, et servirait, idéalement, d'échafaudage pour la néoformation d'os alvéolaire¹¹⁷.

Le substitut osseux devrait idéalement présenter les propriétés suivantes¹¹⁸:

- Biocompatibilité,
- Analogie de structure et de composition avec la matrice extracellulaire de l'os alvéolaire, afin de faciliter son incorporation dans l'os environnant,
- Propriétés ostéogéniques, ostéo-inductrices ou ostéo-conductrices,
- Vitesse de résorption similaire à la vitesse de néoformation osseuse,

¹¹⁷ Larsson et al., « Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases ».

¹¹⁸ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

Il existe à ce jour quatre catégories de substituts osseux, différant par leurs origines, et présentant des avantages et inconvénients qui leur sont propres ¹¹⁹:

- **Les greffes autologues** : (cf. 2.6.1) matériau « gold standard » mais disponible en quantité limitée et associé à plus de complications post-opératoires.
- **Les allogreffes** : greffons provenant d'un autre individu de la même espèce. Présentent des propriétés ostéo-inductrices et moins de complications post-opératoires que les greffes autologues. Son coût est élevé et peut présenter des risques de transmission d'agents infectieux.
- **Les xélogreffes** : greffon provenant d'une espèce animale. Présentent des propriétés ostéo-inductrices et les mêmes types de risque que les allogreffes.
- **Les matériaux alloplastiques** : matériaux d'origine synthétique. Présentent des propriétés ostéo-inductrices et moins de risques que les xélogreffes.

L'efficacité des techniques de comblement osseux a été étudiée à travers plusieurs méta-analyses, parues au début des années 2000 ¹²⁰.

Leurs conclusions ont été les suivantes :

- Les techniques de comblement osseux permettent une amélioration cliniquement significative des paramètres cliniques lors du traitement de lésions infra-osseuses, en comparaison avec un lambeau d'assainissement seul (exemple de l'hydroxyapatite (HAP) : CAL : - 1,2 mm ; niveau osseux : + 1,58 mm).
- Pas de supériorité démontrée d'un type de substitut par rapport à un autre en matière d'amélioration des paramètres cliniques.
- Sur le plan histologique, l'efficacité de la procédure dépendrait du type de substitut osseux utilisé : autogreffes, allogreffes et xélogreffes permettraient une régénération parodontale tandis que les substituts alloplastiques ne permettraient qu'une réparation parodontale.

L'utilisation des nanotechnologies pourrait permettre la mise au point de nouveaux matériaux alloplastiques ou de modifier les propriétés de ceux déjà existant ; une amélioration de leur efficacité sur les plans clinique et histologique serait alors envisageable.

¹¹⁹ Bartold et al.

¹²⁰ Trombelli et al., « A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects » ; Reynolds et al., « The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects : a systematic review ».

Le tableau 5 constitue une synthèse des différentes études retenues, traitant de l'utilisation des nanomatériaux en tant que potentiel substitut osseux.

Une seule étude traite de l'amélioration d'un matériau déjà existant : le plâtre de Paris (définition 2.6.1). Les résultats *in vitro* semblent indiquer que l'incorporation de nanoparticules au sein de la masse du matériau pourrait augmenter significativement l'activité phosphatase alcaline (marqueur de différenciation ostéoblastique ; $p < 0,05$ à 7 jours ; $p < 0,01$ à 14 jours) de cellules du ligament alvéolodentaire (PDLC), placées dans un milieu de culture adéquat. Ceci pourrait s'expliquer par une modification des propriétés du matériau, telle que sa porosité ($p < 0,05$), influant sur la vitesse de dégradation du matériau et la quantité d'ions libérée.

Des études cliniques sont toutefois nécessaires afin d'évaluer l'influence de ces paramètres sur l'efficacité clinique du matériau.

Neuf études traitent de l'utilisation d'un matériau innovant, composé de nano-cristaux d'hydroxyapatite (nHAP). Elles se sont attachées à comparer l'efficacité du nHAP à celle d'autres substituts osseux, ou à celle des dérivés de matrice amélaire (EMD).

In vitro, Sun et al. ont démontré que le nHAP possédait une plus grande faculté à induire la prolifération et l'ostéo-différenciation de PDLC que l'HAP; caractéristique déterminante dans la définition de la compétence ostéo-inductrice d'un substitut. Ceci pourrait s'expliquer par la plus grande surface relative des nanomatériaux, comparée à celle des matériaux traditionnels.

Ce résultat *in vitro* semble se traduire cliniquement selon des proportions variables, fonctions du matériau servant d'élément de comparaison. Kasaj et al. ainsi que Heinz et al. ont conclu que l'utilisation de nHAP comme substitut osseux permettait une amélioration des paramètres cliniques significativement plus grande que celle obtenue lors de la réalisation d'un lambeau d'assainissement seul (PPD moyen : -1,4 mm, $p < 0,05$; CAL moyen : -1,8 mm, $p < 0,01$; niveau osseux sondé (PBL) : -1,7 mm, $p < 0,05$).

En comparaison avec l'emploi de céramique phosphocalcique- β (β -TCP), le nHAP permet une amélioration significative du PPD moyen et du comblement osseux (définition en 2.2.5) à 3 mois (-1 et -0,7 mm respectivement ; $p < 0,05$) ; ces différences s'estompent néanmoins à 6 mois.

Aucune différence significative d'efficacité clinique n'a été mise en évidence lors de la comparaison du nHAP et des greffes osseuses autologues.

En comparaison avec l'utilisation d'EMD, Chitsazi et al. concluent à une absence de différence significative d'efficacité clinique lors de l'utilisation de nHAP comme substitut osseux. Pilloni et al. concluent quant à eux à une efficacité supérieure de l'EMD vis-à-vis du nHAP, en termes de réduction du PPD médian à 24 mois (-1mm ; $p < 0,05$). Ils observent d'autre part que l'utilisation combinée de

nHAP et EMD est significativement plus efficace que le nHAP seul en termes d'amélioration des PPD et CAL médians à 24mois (-2 et -3 mm respectivement ; $p < 0,05$) ; la différence d'efficacité avec l'EMD seule n'étant quant à elle pas significative pour ces paramètres.

Aucune des études retenues n'a analysé, sur le plan histologique, la cicatrisation parodontale après utilisation de nHAP. Cependant, il peut être intéressant de noter qu'Horváth et al. concluent à la prédominance des phénomènes de réparation sur les phénomènes de régénération parodontale, suite à l'utilisation de nHAP dans le traitement de lésions infra-osseuses sévères (compromettant la conservation des dents)¹²¹.

Au regard de ces résultats, le nHAP ne semble donc pas présenter d'intérêt clinique significatif par rapport aux autres substituts osseux disponibles.

Aucune donnée ne permet à l'heure actuelle de tirer des conclusions différentes en ce qui concerne l'utilisation d'autres nanomatériaux pour les procédures de comblement osseux.

4.6. Nanotechnologies et ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire est un champ de recherche multidisciplinaire, basé sur des connaissances issues de la médecine, de la biologie ou de la science des matériaux¹²².

Elle vise à restaurer, maintenir, ou améliorer le fonctionnement des tissus et des organes en stimulant leur régénération¹²³.

En pratique, elle consiste en l'implantation de biomatériaux ou de tissus de substitution, construits *in-vitro*, au niveau du site traité afin d'y réunir les conditions nécessaires au processus de régénération tissulaire¹²⁴ :

- Des populations cellulaires compétentes, servant à la synthèse de tissus spécialisés¹²⁵.
- De molécules de signalisation, présentes en quantité suffisante et de manière séquencée, capables de moduler l'activité des cellules¹²⁶.
- Une matrice capable d'interagir avec les cellules et les molécules de signalisation¹²⁷, mais également de maintenir l'espace nécessaire à la croissance tissulaire en prévenant son

¹²¹ Horváth et al., « Histological evaluation of human intrabony periodontal defects treated with an unsintered nanocrystalline hydroxyapatite paste ».

¹²² Sood, Gupta, et Mahendra, « Gene therapy with growth factors for periodontal tissue engineering-a review ».

¹²³ Larsson et al., « Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases ».

¹²⁴ Larsson et al.

¹²⁵ Sood, Gupta, et Mahendra, « Gene therapy with growth factors for periodontal tissue engineering-a review ».

¹²⁶ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

¹²⁷ Lin, Rios, et Cochran, « Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction : a systematic review from the aap regeneration workshop ».

collapsus et sa colonisation par des populations cellulaires non désirées¹²⁸. Cette matrice devrait par ailleurs pouvoir servir d'armature aux tissus synthétisés¹²⁹.

- Une angiogenèse localisée, afin de fournir l'apport en nutriments nécessaire à une croissance tissulaire et permettant le maintien de l'homéostasie de ces tissus¹³⁰.
- Des stimuli mécaniques adaptés, afin d'orienter l'organisation spatiale des tissus synthétisés¹³¹.
- Un contrôle des processus infectieux et des réponses de l'hôte à ces infections¹³².

4.6.1. Nanotechnologies et thérapie génique

La thérapie génique est un traitement consistant en un transfert de matériel génétique aux cellules d'un individu, afin d'y introduire, supprimer ou modifier un gène intervenant dans la synthèse d'agents thérapeutiques¹³³.

Appliquée au traitement de la parodontite, elle pourrait permettre une diminution des destructions engendrées par les processus inflammatoires chroniques, en réduisant la production de médiateurs impliqués dans la résorption osseuse¹³⁴.

La thérapie génique pourrait également stimuler la régénération parodontale en y augmentant la sécrétion de facteurs de croissances. Elle permettrait ainsi de s'affranchir d'une partie des difficultés liées à l'utilisation de protéines exogènes (demi-vie trop courte, adressage insuffisant, surdosages...), en simplifiant leur synthèse¹³⁵ et en garantissant le maintien d'une concentration efficace sur une longue période au niveau du site traité¹³⁶.

Le transfert d'acides nucléiques aux cellules cibles se fait par le biais d'un vecteur dont l'origine, virale ou non, peut faire varier l'efficacité et la dangerosité¹³⁷. L'administration du vecteur peut se faire *in vitro* à des cellules prélevées sur l'hôte et qui lui seront réimplantées, ou *in vivo*, au niveau du site à régénérer¹³⁸. Dans le second cas, les vecteurs seront administrés en l'état ou par l'intermédiaire de supports à moyen de libérations contrôlées (échafaudages)¹³⁹.

¹²⁸ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

¹²⁹ Lin, Rios, et Cochran, « Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction : a systematic review from the aap regeneration workshop ».

¹³⁰ Lin, Rios, et Cochran.

¹³¹ Rios et al., « Cell- and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative medicine ».

¹³² Rios et al.

¹³³ Rios et al.

¹³⁴ Abbayya et al., « Cell- and gene- based therapeutics for periodontal regeneration ».

¹³⁵ Rios et al., « Cell- and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative medicine ».

¹³⁶ Abbayya et al., « Cell- and gene- based therapeutics for periodontal regeneration ».

¹³⁷ Lin, Rios, et Cochran, « Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction : a systematic review from the aap regeneration workshop ».

¹³⁸ Abbayya et al., « Cell- and gene- based therapeutics for periodontal regeneration ».

¹³⁹ Abbayya et al.

Nous retiendrons que le choix du vecteur et de sa voie d'administration peut varier en fonction du type des cellules cibles, de la morphologie du site ou de la durée d'action souhaitée¹⁴⁰.

Dans le domaine de l'ingénierie tissulaire parodontale, la thérapie génique n'a à ce jour pas dépassé le stade des études précliniques¹⁴¹. Afin de pouvoir être utilisée chez l'humain, la mise au point de nouveaux vecteurs maximisant le rapport bénéfices/risques reste nécessaire¹⁴².

En effet, les vecteurs viraux actuels peuvent présenter des effets indésirables graves (oncogénèse, réplication virale, réactions immunitaires)¹⁴³ et leurs homologues non viraux ont une efficacité moindre (transfection plus faible, expression du gène plus transitoire)¹⁴⁴.

Comme nous avons pu le voir précédemment (cf. parties 4.1 et 4.3), les nanomatériaux présentent un fort potentiel en matière de vectorisation d'agents thérapeutiques vers leurs cellules cibles. Il est donc tout à fait envisageable que ces mêmes nanomatériaux puissent constituer un nouveau type de vecteur non viral, ayant une efficacité de transfection accrue.

Une seule publication traitant de l'utilisation de nanomatériaux lors d'une thérapie génique parodontale a été retenue (Tableau 6). *In vitro*, les auteurs montrent que la vectorisation du gène PDGF-B, par des nano-sphères de nHAP, permet une transfection puis une expression du gène quantitativement plus importantes que lors de l'utilisation de plasmides seuls, sur une période de quatre jours ($p < 0,0001$). Cette amélioration pourrait s'expliquer par la capacité des nanoparticules à être endocytées et à libérer les acides nucléiques de manière prolongée.

D'autre part, l'essai de toxicité réalisé au cours de l'étude (quantification de la prolifération cellulaire) semble montrer une bonne biocompatibilité du vecteur vis-à-vis des fibroblastes murins. Les limites de cette approche toxicologique seront détaillées en 04.7.

Au vu de ces résultats, les nanotechnologies semblent permettre la mise au point de nano-vecteurs capables de répondre aux problématiques des vecteurs conventionnels. Des études comparatives cliniques sont néanmoins nécessaires afin de pouvoir estimer l'utilité clinique de ces vecteurs, et de la thérapie génique en général, en matière de régénération parodontale.

¹⁴⁰ Rios et al., « Cell- and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative medicine ».

¹⁴¹ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

¹⁴² Lin, Rios, et Cochran, « Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction : a systematic review from the aap regeneration workshop ».

¹⁴³ Lin, Rios, et Cochran.

¹⁴⁴ Abbayya et al., « Cell- and gene- based therapeutics for periodontal regeneration ».

4.6.2. Nanotechnologies et échafaudages tissulaires

Les échafaudages tissulaires sont des substituts de matrice extracellulaire (MEC)¹⁴⁵ pouvant être combinés *in vitro* à des cellules compétentes et des molécules bioactives afin de créer des « constructions d'ingénierie tissulaire » (TEC)¹⁴⁶.

Ils permettent aux TEC implantés au sein de lésions infra-osseuses de restaurer plusieurs fonctions de la MEC, altérées lors de la destruction du parodonte :

- Délimitation et maintien d'un volume alloué à la formation de nouveaux tissus¹⁴⁷,
- Fonctions biomécaniques¹⁴⁸,
- Support de colonisation et prolifération pour les cellules compétentes¹⁴⁹,
- Orientation de la matière synthétisée par les cellules compétentes¹⁵⁰.

Pour mener à bien sa mission, il est nécessaire que l'échafaudage tissulaire présente certaines propriétés :

- Morphologie adaptée à celle de la lésion¹⁵¹,
- Structure poreuse facilitant la colonisation cellulaire et la diffusion de nutriments¹⁵²,
- Cinétique de résorption en adéquation avec les cinétiques de remodelage et de maturation tissulaire¹⁵³,
- Biocompatibilité¹⁵⁴,
- Rigidité et dureté comparables à celles du tissu d'origine¹⁵⁵,
- Propriétés bioactives permettant de réguler le métabolisme des cellules (topographie, séquence d'adhésion, réserves de facteurs de croissance...) ¹⁵⁶.

Afin de répondre à ce cahier des charges, différents types d'échafaudage ont été mis au point :

- Les échafaudages poreux préformés¹⁵⁷, qui sont des biomatériaux de structure poreuse, mis en forme avant leur implantation. Leurs propriétés physicochimiques et biologiques peuvent

¹⁴⁵ Chan et Leong, « Scaffolding in tissue engineering : general approaches and tissue-specific considerations ».

¹⁴⁶ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

¹⁴⁷ Rios et al., « Cell- and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative medicine ».

¹⁴⁸ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

¹⁴⁹ Bartold et al.

¹⁵⁰ Vaquette et al., « Tissue engineered constructs for periodontal regeneration : current status and future perspectives ».

¹⁵¹ Bartold et al., « Tissue engineered periodontal products ».

¹⁵² Bartold et al.

¹⁵³ Bartold et al.

¹⁵⁴ Bartold et al.

¹⁵⁵ Chan et Leong, « Scaffolding in tissue engineering : general approaches and tissue-specific considerations ».

¹⁵⁶ Chan et Leong.

¹⁵⁷ Chan et Leong.

varier en fonction de leur composition et de leur architecture¹⁵⁸. De ce fait, de nombreux matériaux naturels ou synthétiques peuvent être agencés en leur sein, de manière à créer des compartiments optimisés pour la régénération d'un type de tissu spécifique (os, ligament alvéolodentaire, ciment)¹⁵⁹.

- Les matrices extracellulaires décellularisées (MECD), obtenues après application de traitements physicochimiques ou enzymatiques à des prélèvements tissulaires d'origine allogène ou xénogène¹⁶⁰. La préservation de l'intégrité des constituants matriciels après traitement permet à ce type d'échafaudage de présenter les propriétés mécaniques et biologiques les plus proches de celles des tissus natifs¹⁶¹.
- Les échafaudages injectables¹⁶², qui sont des biomatériaux dont les propriétés rhéologiques permettent l'injection et l'adaptation *in situ* à la morphologie des lésions. Ces matériaux de natures variées, sont utilisés sous la forme de microsphères ou d'hydrogels encore fluides qui réticuleront après leur injection. En comparaison avec leurs homologues préformés, ces échafaudages présentent l'avantage d'une mise en place moins invasive, notamment au niveau des lésions à l'accès et/ou la forme complexes, ainsi qu'une incorporation de cellules ou de facteurs de croissance simplifiée¹⁶³. Ils sont en revanche moins durs et moins rigides que les autres types d'échafaudages, ce qui peut dans certains cas compromettre leur utilisation pour la régénération de tissus osseux¹⁶⁴.

Quel que soit le type d'échafaudage utilisé, des études précliniques semblent confirmer le potentiel régénératif des TEC sur le plan histologique¹⁶⁵.

Néanmoins le développement des TEC, en vue d'une régénération parodontale, ne semble pas avoir encore dépassé le stade des essais cliniques de phase II¹⁶⁶. Il est donc à l'heure actuelle impossible de se prononcer sur le bénéfice clinique apporté par ces produits.

Les substituts osseux, membranes de RTG et échafaudages tissulaires, présentent des similitudes quant à leurs objectifs et leurs cahiers des charges (cf parties 4.4 et 4.5). Nous avons pu voir précédemment que les nanotechnologies permettaient la synthèse de substituts et de membranes

¹⁵⁸ Chan et Leong.

¹⁵⁹ Vaquette et al., « Tissue engineered constructs for periodontal regeneration : current status and future perspectives ».

¹⁶⁰ Chan et Leong, « Scaffolding in tissue engineering : general approaches and tissue-specific considerations ».

¹⁶¹ Chan et Leong.

¹⁶² Chang et al., « Injectable scaffolds : preparation and application in dental and craniofacial regeneration ».

¹⁶³ Chang et al.

¹⁶⁴ Chan et Leong, « Scaffolding in tissue engineering : general approaches and tissue-specific considerations ».

¹⁶⁵ Chang et al., « Injectable scaffolds : preparation and application in dental and craniofacial regeneration »; Vaquette et al., « Tissue engineered constructs for periodontal regeneration : current status and future perspectives ».

¹⁶⁶ Vaquette et al., « Tissue engineered constructs for periodontal regeneration : current status and future perspectives ».

nano-structurés, destinés à améliorer les performances des techniques de comblements osseux et de RTG. Nous analyserons donc, en nous basant sur le tableau 7, la possibilité d'appliquer les nanotechnologies à la synthèse d'échafaudages parodontaux, et le cas échéant, leur impact sur l'efficacité de ces derniers.

Il apparaît tout d'abord que quatre échafaudages ont pu être fabriqués selon une même logique : l'adjonction de nanoparticules de biocéramique (nHAp, nβ-TCP) à des échafaudages classiques, issus de l'une des catégories susmentionnées (poreux préformé/ MECD/ injectable).

In vitro, tous les échafaudages nano-structurés semblent stimuler la prolifération des cellules souches de ligament alvéolo-dentaire (PDLSC) ou des ostéoblastes murins de manière plus importante que leurs homologues dépourvus de nanoparticules ($p < 0,05$). Par ailleurs, une amélioration des paramètres mécaniques et de la capacité à induire une ostéo-différenciation des PDLSC a été relevée chez les échafaudages nano-structurés, dès lors que ces paramètres ont été étudiés ($p < 0,05$).

Ces observations semblent explicables par les caractéristiques des nanomatériaux utilisés. En effet, les nanoparticules de biocéramique possèdent un effet ostéo-inducteur sur les PDLC. (cf. tableau 5, cf. partie 4.5).

Par ailleurs, il est décrit dans la littérature que l'adjonction de nanoparticules à des échafaudages osseux peut permettre l'amélioration du comportement mécanique de ces derniers (rigidité, résistance à la compression)¹⁶⁷.

Ces caractéristiques des échafaudages nano-structurés semblent s'exprimer *in vivo*, par une néoformation tissulaire plus importante que celle obtenue avec leurs homologues conventionnels ($p < 0,05$).

A la vue de ces résultats, les échafaudages nano-structurés semblent donc plus propices à une régénération des tissus parodontaux que les échafaudages conventionnels. Cependant, des études cliniques comparatives sont nécessaires afin de pouvoir conclure à l'utilité clinique des TEC utilisant ce type d'échafaudage.

¹⁶⁷ Corona-Gomez, Chen, et Yang, « Effect of nanoparticle incorporation and surface coating on mechanical properties of bone scaffolds : a brief review ».

4.7. Toxicité des nanomatériaux à usage parodontal

Avant de pouvoir décider d'utiliser des nanomatériaux lors du traitement de la parodontite, il est nécessaire de déterminer leur toxicité chez l'humain. La science qui s'y consacre se nomme la nanotoxicologie et peut être définie comme « l'étude des effets néfastes des nanomatériaux sur les organismes vivants et les écosystèmes, en incluant la prévention et l'amélioration de ces effets »¹⁶⁸. Cette étude semble d'autant plus importante que les risques associés à la nano-médecine sont supposés grands, et ce pour plusieurs raisons :

- Tout d'abord, au vu de l'essor des nanotechnologies (plus de 1600 matériaux nano-structurés déjà commercialisés dans divers secteurs de l'industrie¹⁶⁹, plusieurs centaines en cours de développement dans le domaine médical¹⁷⁰) et des résultats encourageants décrits dans les parties précédentes de ce travail, il semble envisageable que l'offre de soins proposant des nanomatériaux devienne de plus en plus importante au cours des années à venir.
- Ensuite, les études disponibles permettent de nous alerter sur l'importante vulnérabilité du corps humain face aux nano-objets. Selon le matériau considéré, ils seraient capables d'emprunter diverses portes d'entrées (orale, gastro-intestinale, cutanéomuqueuse, respiratoire), de parcourir les systèmes circulatoires et nerveux, de franchir les barrières biologiques (hémato-encéphalique, placentaire) et de s'accumuler au sein d'organes (poumon, foie, rate, rein, cerveau) pendant plusieurs centaines de jours¹⁷¹. Il est donc possible d'imaginer que l'insertion de nanomatériaux au sein d'une poche ou d'une lésion parodontale puisse avoir des répercussions à distance sur l'organisme.

¹⁶⁸ Siegrist et al., « Preclinical hazard evaluation strategy for nanomedicines ».

¹⁶⁹ Pietroiusti et al., « Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health ».

¹⁷⁰ Siegrist et al., « Preclinical hazard evaluation strategy for nanomedicines ».

¹⁷¹ Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models »; Hoet et al., « Do nanomedicines require novel safety assessments to ensure their safety for long-term human use ? »; Siegrist et al., « Preclinical hazard evaluation strategy for nanomedicines ».

- Enfin, de nombreuses études *in vitro* et chez l'animal ont mis en évidence le potentiel toxique des nanomatériaux, et particulièrement celui des nanoparticules d'oxydes métalliques et des nanotubes de carbone¹⁷². A titre d'exemple, les nanoparticules d'oxyde de titane sont susceptibles d'induire chez le rongeur l'apparition de réactions inflammatoires, fibroses, granulomes, tumeurs au niveau des poumons¹⁷³; de dysfonctionnements micro-vasculaires des fœtus¹⁷⁴; des perturbations de l'homéostasie des lipides, glucides et hormones sexuelles¹⁷⁵; d'effets génotoxiques, ainsi que d'effets toxiques sur divers organes (rate, rein, foie, cœur)¹⁷⁶.

Deux problématiques majeures de la nano-toxicologie sont le manque de connaissances fondamentales concernant l'interaction des nanomatériaux avec les tissus biologiques (relations structure-activité, processus pathologiques générés, marqueurs biologiques à relever, paramètres toxico-cinétiques) ainsi que l'interférence des nanomatériaux avec les composants ou la lecture des tests toxicologiques conventionnels¹⁷⁷.

De ce fait, il n'existe pas de protocole de référence pour l'évaluation de la toxicité des nanomatériaux, et la plupart des études consistent en des essais *in vitro* réalisés au cas par cas¹⁷⁸. Les données qui en découlent sont donc non systématisées, souvent contradictoires et dispersées car non répertoriées dans des bases de données spécifiques¹⁷⁹.

A l'heure actuelle, une interrogation de la base de données PubMed ne permet pas de mettre en évidence l'existence de revues de littératures concernant la toxicité des nanomatériaux susceptibles d'être mis au contact du parodonte.

Les données de toxicologie issues des publications retenues pour ce travail ont été indiquées dans les tableaux 1 à 7.

¹⁷² Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models »; Hoet et al., « Do nanomedicines require novel safety assessments to ensure their safety for long-term human use ? »; Pietroiusti et al., « Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health ».

¹⁷³ Pietroiusti et al., « Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health ».

¹⁷⁴ Pietroiusti et al.

¹⁷⁵ Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models »; Pietroiusti et al., « Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health ».

¹⁷⁶ Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models ».

¹⁷⁷ Bahadar et al.; Hoet et al., « Do nanomedicines require novel safety assessments to ensure their safety for long-term human use ? »; Pietroiusti et al., « Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health ».

¹⁷⁸ Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models »; Siegrist et al., « Preclinical hazard evaluation strategy for nanomedicines ».

¹⁷⁹ Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models »; Pietroiusti et al., « Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health ».

En ce qui concerne les nanomatériaux métalliques étudiés (ZnO ; Au ; Ag), tous ont provoqué une diminution de la viabilité des cultures cellulaires auxquelles ils ont été exposés ($p < 0,05$). Les nanoparticules d'argent, quant à elles, ont également provoqué la production de dérivés actifs de l'oxygène (ROS) et de médiateurs de l'inflammation ($p < 0,05$ et $p < 0,01$ respectivement). Ces résultats sont concordants avec ceux déjà décrits dans la littérature pour ces matériaux ; et il est envisageable que d'autres effets toxiques aient pu être mis en évidence si d'autres paramètres avaient été testés¹⁸⁰.

Les nanoparticules de silice sont décrites dans la littérature comme étant susceptibles de déclencher la production de ROS, de cytokines pro-inflammatoires et de diminuer la viabilité de certaines populations cellulaires¹⁸¹. Dans le contexte du traitement de la parodontite, une seule des publications retenues traite de l'utilisation de nanoparticules de silice ; et l'étude de leur potentiel toxique s'est limité à la mesure de leur incidence sur la viabilité cellulaire. Les résultats obtenus semblent être en contradiction avec ceux précédemment énoncés car aucune diminution significative de la viabilité des kératinocytes oraux n'a été relevée. Les auteurs proposent d'expliquer ce résultat par la fonctionnalisation de la surface des nanoparticules ayant permis de modifier leur charge¹⁸².

En ce qui concerne les nanoparticules de biocéramique, aucun des sept tests de viabilité cellulaire réalisés n'a mis en évidence d'effet négatif du nHAP sur ce paramètre et aucun auteur n'a relevé d'effet indésirable suite à l'implantation de ce matériau chez l'humain ou l'animal. Pour ce qui est du β -TCP, son utilisation n'a provoqué une diminution de la viabilité cellulaire et l'apparition de réactions inflammatoires qu'à partir d'une concentration suffisamment élevée. Des résultats similaires ont été décrits dans une revue de littérature récente concernant les risques liés à l'utilisation de nanoparticules de céramiques phosphocalciques, où les auteurs concluent que l'utilisation de ces dernières à des concentrations adaptée est sans danger chez l'humain¹⁸³.

L'utilisation de nanoparticules de verre bioactif n'a quant à elle pas présenté d'effet négatif sur la viabilité des PDLC mais une génotoxicité sur les fibroblastes gingivaux, à partir d'une certaine dose ($p < 0,05$). Les auteurs proposent d'expliquer cette toxicité par une libération ionique importante par les nBG, ce qui est également le mécanisme principal retenu pour les effets indésirables des nanoparticules de céramiques phosphocalciques¹⁸⁴. Cependant, aucune donnée complémentaire n'a pu être trouvée dans la littérature concernant la toxicité du nBG.

¹⁸⁰ Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models ».

¹⁸¹ Bahadar et al.

¹⁸² Li et al., « Nanoparticle-encapsulated baicalein markedly modulates pro-inflammatory response in gingival epithelial cells ».

¹⁸³ Epple, « Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate ».

¹⁸⁴ Epple.

Chakraborti et al., ont étudié l'effet de nanoparticules d'argile LDH contenues dans leur membrane de RTG sur des ostéoblastes ; aucun effet négatif sur la viabilité des cellules n'a été mis en évidence. Les données toxicologiques trouvées dans la littérature concernant ce type de matériau sont peu nombreuses et ne détaillent pas ce paramètre¹⁸⁵.

L'action de quatre types de nanomatériaux polymériques (PLGA, chitosane, PMMA, PMPC-PDPA) sur la viabilité cellulaire a été testée, ainsi que l'aptitude du PMPC-PDPA à stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires. A l'exception des nano-sphères de PMMA qui ont provoqué une diminution significative du nombre de fibroblastes oraux viables ($p < 0,05$), aucun potentiel toxique n'a été relevé chez ces matériaux. La dégradation des nanoparticules de PLGA, chitosane, PMMA ou de lipides endogènes est supposée aboutir aux mêmes sous-produits que celle de leurs homologues macroscopiques et dont la biocompatibilité a déjà été référencée. Cela pourrait expliquer que les données nano-toxicologiques disponibles dans la littérature concernant ces nanomatériaux soient encore peu nombreuses¹⁸⁶. Ces données semblent néanmoins correspondre aux résultats décrits dans les tableaux 1 à 7¹⁸⁷.

En résumé, les nano-objets composés d'argile LDH, silice méso-poreuse, biocéramique ou de polymères, développés en vue d'une application parodontale, ne semblent pas présenter d'effet toxique (du moins à faible dose), contrairement aux nanoparticules métalliques.

Toutefois, des réserves sont à émettre quant à la validité de ce constat pour les raisons suivantes :

- Les échantillons sont réduits ; à l'exception des céramiques phosphocalciques, la toxicité des différents matériaux n'a fait l'objet que d'une étude (dans le contexte parodontal) et les données complémentaires disponibles dans la littérature sont limitées pour certains d'entre eux.
- Les données relevées ici sont parfois contradictoires avec les autres données disponibles dans la littérature.

¹⁸⁵ Yu, Chung, et Choi, « Acute oral toxicity and kinetic behaviors of inorganic layered nanoparticles ».

¹⁸⁶ Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models ».

¹⁸⁷ Graça et al., « Toxicity screening of a novel poly(methylmethacrylate)-eudragit nanocarrier on L929 fibroblasts » ; Mohammed et al., « An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery ».

- Pour un même tissu cible, la toxicité d'un nanomatériau est susceptible de varier en fonction d'un grand nombre de paramètres : propriétés physico-chimiques, galénique utilisée, dose administrée, temps d'exposition¹⁸⁸; une grande variabilité dans ces paramètres semble présente dans les études disponibles, ce qui complique la comparaison des résultats.
- La plupart des tests de toxicité réalisés (essais colorimétriques avec sel de Tétrazolium, mesure du taux de lactate deshydrogénase) sont susceptibles d'être biaisés par une interférence des nanoparticules¹⁸⁹.
- La plupart des données obtenues sont issues de tests *in vitro*, réalisés sur une sélection de populations cellulaires de nature et de pertinence variables. On peut donc s'interroger sur la possibilité d'extrapoler les résultats obtenus à des situations cliniques d'utilisation des matériaux.

Afin de pouvoir conclure sur la sécurité des nanomatériaux à usage parodontal, il semble donc nécessaire qu'un plus grand nombre d'études toxicologiques soit réalisé, selon un protocole standardisé reposant préférentiellement sur des tests dépourvus de biais.

¹⁸⁸ Hoet et al., « Do nanomedicines require novel safety assessments to ensure their safety for long-term human use ? »;; Siegrist et al., « Preclinical hazard evaluation strategy for nanomedicines ».

¹⁸⁹ Bahadar et al., « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models ».

Conclusion

Nous avons pu voir, au cours de ce travail, que les nanotechnologies ont permis à ce jour le développement d'au moins 25 nanomatériaux différents, visant à être utilisés lors des étapes étiologiques ou régénératrices du traitement de la parodontite.

Seulement trois de ces matériaux ont été testés cliniquement : un substitut osseux (nHAP), un vecteur d'agent photosensible pour photothérapie dynamique (nanosphères PLGA+ bleu de méthylène) ainsi qu'une solution d'irrigation sous gingivale contenant des nano-bulles d'ozone. Les résultats de ces essais ne semblent pas indiquer une supériorité des traitements faisant intervenir des nanomatériaux par rapport aux traitements de référence.

En ce qui concerne les autres nanomatériaux, les résultats issus des essais précliniques semblent indiquer que l'emploi de nano-vecteurs permettrait d'améliorer l'efficacité et de diminuer les risques des thérapies géniques et des thérapies médicamenteuses antimicrobienne ou de modulation de la réponse de l'hôte.

L'utilisation de versions « nano-structurée » des membranes de RTG, substituts osseux ou échafaudages d'ingénierie tissulaire permettrait, quant à elle, d'améliorer la capacité ostéo-inductrice de ces dispositifs médicaux.

Enfin, les essais toxicologiques réalisés semblent indiquer qu'à l'exception des nanoparticules métalliques, les nanomatériaux étudiés ne présentent pas d'effet toxique lorsqu'ils sont utilisés à faible dose. Nous noterons cependant qu'en raison des limitations des tests réalisés, il est possible que la toxicité de ces nanomatériaux ait été sous-estimée.

En raison du faible nombre de matériaux ayant subi des essais cliniques, des résultats de ces tests, et malgré de nombreuses données précliniques encourageantes, nous concluons donc que les nanotechnologies ne constituent pas encore un apport pertinent au traitement de la parodontite.

Bibliographie

- Abbaya, K., S. A. Zope, S. Naduwinmani, A. Pisal, et N. Puthanakar. « Cell- and gene- based therapeutics for periodontal regeneration ». *International journal of preventive medicine* 6, n° 1 (2015): 110. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.169080>.
- Al Machot, E., T. Hoffmann, K. Lorenz, I. Khalili, et B. Noack. « Clinical outcomes after treatment of periodontal intrabony defects with nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or enamel matrix derivatives (Emdogain): a randomized controlled clinical trial ». *BioMed research international*, 2014, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/786353>.
- Allaker, R. P., et C. W. Ian Douglas. « Non-conventional therapeutics for oral infections ». *Virulence* 6, n° 3 (2015): 196-207. <https://doi.org/10.4161/21505594.2014.983783>.
- Azarpazhooh, A., P. S. Shah, H. C. Tenenbaum, et M. B. Goldberg. « The effect of photodynamic therapy for periodontitis : a systematic review and meta-analysis ». *Journal of periodontology* 81, n° 1 (2010): 4-14. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090285>.
- Bahadar, H., F. Maqbool, K. Niaz, et M. Abdollahi. « Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models ». *Iranian biomedical journal* 20, n° 1 (2016): 1-11.
- Bartold, P. M., S. Gronthos, S. Ivanovski, A. Fisher, et D. W. Hutmacher. « Tissue engineered periodontal products ». *Journal of periodontal research* 51, n° 1 (2016): 1-15. <https://doi.org/10.1111/jre.12275>.
- Bouchard, P., éd. *Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1, Médecine parodontale*. Paris : Lavoisier Médecine Sciences, 2014.
- Chakraborti, M., J. K. Jackson, D. Plackett, D. M. Brunette, et H. M. Burt. « Drug intercalation in layered double hydroxide clay : application in the development of a nanocomposite film for guided tissue regeneration ». *International journal of pharmaceutics* 416, n° 1 (2011): 305-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.06.016>.
- Chan, B. P., et K. W. Leong. « Scaffolding in tissue engineering : general approaches and tissue-specific considerations ». *European spine journal* 17, n° S4 (2008): 467-79. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0745-3>.

- Chang, B., N. Ahuja, C. Ma, et X. Liu. « Injectable scaffolds : preparation and application in dental and craniofacial regeneration ». *Materials science and engineering. R, Reports* 111 (2017): 1-26. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2016.11.001>.
- Chen, X., S. Bai, B. Li, H. Liu, G. Wu, S. Liu, et Y. Zhao. « Fabrication of gelatin methacrylate/nanohydroxyapatite microgel arrays for periodontal tissue regeneration ». *International journal of nanomedicine* 11 (2016): 4707-18. <https://doi.org/10.2147/IJN.S111701>.
- Chitsazi, M-T., A. Shirmohammadi, M. Faramarzie, et R. Pourabbas. « A clinical comparison of nano-crystalline hydroxyapatite (Ostim) and autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects ». *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 16, n° 3 (2011): e448-453. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e448>.
- Corona-Gomez, J., X. Chen, et Q. Yang. « Effect of nanoparticle incorporation and surface coating on mechanical properties of bone scaffolds : a brief review ». *Journal of functional biomaterials* 7, n° 3 (2016): 18. <https://doi.org/10.3390/jfb7030018>.
- Dridi, S.-M., éd. *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*. Paris : Espace ID, 2013.
- Elangovan, S., S. Jain, P-C. Tsai, H. C. Margolis, et M. Amiji. « Nano-sized calcium phosphate particles for periodontal gene therapy ». *Journal of periodontology* 84, n° 1 (2013): 117-25. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120012>.
- Epple, M. « Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate ». *Acta biomaterialia* 77 (2018): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.036>.
- Férey, G. « Les nouveaux solides poreux ou les miracles des trous ». *L'actualité chimique*, n° 304 (2007): I-XVI.
- Fluckiger, L. « Intérêt des nanosphères comme forme orale à libération modifiée pour améliorer la biodisponibilité et le profil pharmaco-dynamique de l'isradipine ». Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy, 1999. http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCD_T_1999_0337_FLUCKIGER.pdf.
- Freitas, L. M. de, G. M. F. Calixto, M. Chorilli, J. S. M. Giusti, V. S. Bagnato, N. S. Soukos, M. M. Amiji, et C. R. Fontana. « Polymeric nanoparticle-based photodynamic therapy for chronic periodontitis in vivo ». *International journal of molecular sciences* 17, n° 5 (2016). <https://doi.org/10.3390/ijms17050769>.

- Gallorini, M., V. di Giacomo, M. Rapino, D. Bosco, A. Travan, M. Di Giulio, R. Di Pietro, S. Paoletti, A. Cataldi, et S. Sancilio. « Cell-protection mechanism through autophagy in HGFs/S. mitis co-culture treated with Chitlac-nAg ». *Journal of materials science. Materials in medicine* 27, n° 12 (2016): 186. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5803-5>.
- Ge, S., N. Zhao, L. Wang, H. Liu, et P. Yang. « Effects of hydroxyapatite nanostructure on channel surface of porcine acellular dermal matrix scaffold on cell viability and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells ». *International journal of nanomedicine* 8, n° 1 (2013): 1887-95. <https://doi.org/10.2147/IJN.S44695>.
- Ge, S., N. Zhao, L. Wang, M. Yu, H. Liu, A. Song, J. Huang, G. Wang, et P. Yang. « Bone repair by periodontal ligament stem cellseeded nanohydroxyapatite-chitosan scaffold ». *International journal of nanomedicine* 7 (2012): 5405-14. <https://doi.org/10.2147/IJN.S36714>.
- Graça, D., H. Louro, J. Santos, K. Dias, A. J. Almeida, L. Gonçalves, M. J. Silva, et A. Bettencourt. « Toxicity screening of a novel poly(methylmethacrylate)-eudragit nanocarrier on L929 fibroblasts ». *Toxicology letters* 276 (2017): 129-37. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.017>.
- Hayakumo, S., S. Arakawa, Y. Mano, et Y. Izumi. « Clinical and microbiological effects of ozone nano-bubble water irrigation as an adjunct to mechanical subgingival debridement in periodontitis patients in a randomized controlled trial ». *Clinical oral investigations* 17, n° 2 (2013): 379-88. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0711-7>.
- Heinz, B., A. Kasaj, M. Teich, et S. Jepsen. « Clinical effects of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of intrabony periodontal defects : a randomized controlled clinical study ». *Clinical oral investigations* 14, n° 5 (2010): 525-31. <https://doi.org/10.1007/s00784-009-0325-x>.
- Hoet, P., B. Legiest, J. Geys, et B. Nemery. « Do nanomedicines require novel safety assessments to ensure their safety for long-term human use ? »: *Drug safety* 32, n° 8 (2009): 625-36. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932080-00002>.
- Horváth, A., A. Stavropoulos, P. Windisch, L. Lukács, I. Gera, et A. Sculean. « Histological evaluation of human intrabony periodontal defects treated with an unsintered nanocrystalline hydroxyapatite paste ». *Clinical oral investigations* 17, n° 2 (2013): 423-30. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0739-8>.
- International organization for standardization. « ISO/TS 80004 : Nanotechnologies - Vocabulaire ». ISO. Consulté le 13 février 2019. <http://www.iso.org/fr/>.

- Jain, S., R. Abundo, H. Kaur, D. Kapoor, T. Nanda, et M. Jain. « Comparison of nano-sized hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate in the treatment of human periodontal intrabony defects ». *Journal of clinical and diagnostic research* 8, n° 10 (2014): ZC74-78. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9535.5047>.
- Jamuna-Thevi, K., N. N. Saarani, M. R. Abdul Kadir, et H. Hermawan. « Triple-layered PLGA/nanoapatite/lauric acid graded composite membrane for periodontal guided bone regeneration ». *Materials science and engineering. C, Materials for biological applications* 43 (2014): 253-63. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.028>.
- Jones, J. R. « Review of bioactive glass : from hench to hybrids ». *Acta biomaterialia* 9, n° 1 (2013): 4457-86. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.023>.
- Joshi, D., T. Garg, A. K. Goyal, et G. Rath. « Advanced drug delivery approaches against periodontitis ». *Drug delivery* 23, n° 2 (2016): 363-77. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.935531>.
- Kalia, P., A. Jain, R. Radha Krishnan, D. R. Demuth, et J. M. Steinbach-Rankins. « Peptide-modified nanoparticles inhibit formation of Porphyromonas gingivalis biofilms with Streptococcus gordonii ». *International journal of nanomedicine* 12 (2017): 4553-62. <https://doi.org/10.2147/IJN.S139178>.
- Kasaj, A., B. Röhrig, G-G. Zafiroopoulos, et B. Willershausen. « Clinical evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of human periodontal bony defects : a randomized controlled clinical trial : 6-month results ». *Journal of periodontology* 79, n° 3 (2008): 394-400. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070378>.
- Kasaj, A., B. Willershausen, R. Junker, S-I. Stratul, et M. Schmidt. « Human periodontal ligament fibroblasts stimulated by nanocrystalline hydroxyapatite paste or enamel matrix derivative : an in vitro assessment of PDL attachment, migration, and proliferation ». *Clinical oral investigations* 16, n° 3 (2012): 745-54. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0570-7>.
- Kasaj, A., B. Willershausen, C. Reichert, B. Röhrig, R. Smeets, et M. Schmidt. « Ability of nanocrystalline hydroxyapatite paste to promote human periodontal ligament cell proliferation ». *Journal of oral science* 50, n° 3 (2008): 279-85.
- Kassebaum, N.J., E. Bernabé, M. Dahiya, B. Bhandari, C.J.L. Murray, et W. Marcenes. « Global burden of severe periodontitis in 1990-2010 : a systematic review and meta-regression ». *Journal of dental research* 93, n° 11 (2014): 1045-53. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>.

- Keestra, J. A. J., I. Grosjean, W. Coucke, M. Quirynen, et W. Teughels. « Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis : a systematic review and meta-analysis ». *Journal of periodontal research* 50, n° 6 (2015): 689-706. <https://doi.org/10.1111/jre.12252>.
- Keestra, J. a. J., I. Grosjean, W. Coucke, M. Quirynen, et W. Teughels. « Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis : a systematic review and meta-analysis ». *Journal of periodontal research* 50, n° 3 (2015): 294-314. <https://doi.org/10.1111/jre.12221>.
- Klepac-Ceraj, V., N. Patel, X. Song, C. Holewa, C. Patel, R. Abundo, M. M. Amiji, et N. S. Soukos. « Photodynamic effects of methylene blue-loaded polymeric nanoparticles on dental plaque bacteria ». *Lasers in surgery and medicine* 43, n° 7 (2011): 600-606. <https://doi.org/10.1002/lsm.21069>.
- Lang, N. P., M. S. Tonetti, J. Suter, J. Sorrell, G. W. Duff, et K. S. Kornman. « Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population ». *Journal of periodontal research* 35, n° 2 (2000): 102-7.
- Larsson, L., A. M. Decker, L. Nibali, S. P. Pilipchuk, T. Berglundh, et W. V. Giannobile. « Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases ». *Journal of dental research* 95, n° 3 (2016): 255-66. <https://doi.org/10.1177/0022034515618887>.
- Letchford, K., et H. Burt. « A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures : micelles , nanospheres , nanocapsules and polymersomes ». *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 65, n° 3 (2007): 259-69. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.11.009>.
- Li, X., W. Luo, T. W. Ng, P. C. Leung, C. Zhang, K. C-F. Leung, et L. Jin. « Nanoparticle-encapsulated baicalein markedly modulates pro-inflammatory response in gingival epithelial cells ». *Nanoscale* 9, n° 35 (2017): 12897-907. <https://doi.org/10.1039/c7nr02546g>.
- Lin, Z., H. F. Rios, et D. L. Cochran. « Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction : a systematic review from the aap regeneration workshop ». *Journal of periodontology* 86, n° 2-s (2015): S134-52. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.130689>.
- Liu, D., et P. S. Yang. « Minocycline hydrochloride nanoliposomes inhibit the production of TNF- α in LPS-stimulated macrophages ». *International journal of nanomedicine* 7 (2012): 4769-75. <https://doi.org/10.2147/IJN.S34036>.

- Lomas, H., M. Massignani, K. A. Abdullah, I. Canton, C. Lo Presti, S. MacNeil, J. Du, et al. « Non-cytotoxic polymer vesicles for rapid and efficient intracellular delivery ». *Faraday discussions* 139 (2008): 143. <https://doi.org/10.1039/b717431d>.
- Matesanz-Pérez, P., M. García-Gargallo, E. Figuro, A. Bascones-Martínez, M. Sanz, et D. Herrera. « A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement , compared with subgingival debridement alone , in the treatment of chronic periodontitis ». *Journal of clinical periodontology* 40, n° 3 (2013): 227-41.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12026>.
- Mendoume-Nze, J. S. « Les hydrogels et les nanogels : des formes galéniques innovantes pour une libération ciblée des principes actifs ». Thèse d'exercice, Université de Nantes, 2008.
<http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=0b7260a6-a7d9-41c8-805c-5e765ac5388a>.
- Miyata, S., H. Miyaji, H. Kawasaki, M. Yamamoto, E. Nishida, H. Takita, T. Akasaka, N. Ushijima, T. Iwanaga, et T. Sugaya. « Antimicrobial photodynamic activity and cytocompatibility of Au₂₅(Capt)₁₈ clusters photoexcited by blue LED light irradiation ». *International journal of nanomedicine* 12 (2017): 2703-16. <https://doi.org/10.2147/IJN.S131602>.
- Mohammed, M., J. Syeda, K. Wasan, et E. Wasan. « An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery ». *Pharmaceutics* 9, n° 4 (2017): 53.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040053>.
- Mota, J., N. Yu, S. G. Caridade, G. M. Luz, M. E. Gomes, R. L. Gregory, J. A. Jansen, X. F. Walboomers, et J. F. Mano. « Chitosan/bioactive glass nanoparticle composite membranes for periodontal regeneration ». *Acta biomaterialia* 8, n° 11 (2012): 4173-80.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.040>.
- Münchow, E. A., M. T. P. Albuquerque, B. Zero, K. Kamocki, E. Bernabé, R. L. Gregory, et M.C. Bottino. « Development and characterization of novel ZnO-loaded electrospun membranes for periodontal regeneration ». *Dental materials* 31, n° 9 (2015): 1038-51.
<https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.06.004>.
- Murakami, S., H. Miyaji, E. Nishida, K. Kawamoto, S Miyata, H. Takita, T. Akasaka, et al. « Dose effects of beta-tricalcium phosphate nanoparticles on biocompatibility and bone conductive ability of three-dimensional collagen scaffolds ». *Dental materials journal* 36, n° 5 (2017): 573-83.
<https://doi.org/10.4012/dmj.2016-295>.

- Nagahara, A., A. Mitani, M. Fukuda, H. Yamamoto, K. Tahara, I. Morita, C.-C. Ting, et al. « Antimicrobial photodynamic therapy using a diode laser with a potential new photosensitizer , indocyanine green-loaded nanospheres , may be effective for the clearance of Porphyromonas gingivalis ». *Journal of periodontal research* 48, n° 5 (2013): 591-99. <https://doi.org/10.1111/jre.12042>.
- Narayan, R., éd. *Nanobiomaterials : nanostructured materials for biomedical applications*. Duxford : Woodhead Publishing, 2017.
- Needleman, I. G., H. V. Worthington, E. Giedrys-Leeper, et R. J. Tucker. « Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects ». *The cochrane database of systematic reviews*, n° 2 (2006): CD001724. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001724.pub2>.
- Nguyen, S., et M. Hiorth. « Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity ». *Therapeutic delivery* 6, n° 5 (2015): 595-608. <https://doi.org/10.4155/tde.15.5>.
- Ogawa, K., H. Miyaji, A. Kato, Y. Kosen, T. Momose, T. Yoshida, E. Nishida, et al. « Periodontal tissue engineering by nano beta-tricalcium phosphate scaffold and fibroblast growth factor-2 in one-wall infrabony defects of dogs ». *Journal of periodontal research* 51, n° 6 (2016): 758-67. <https://doi.org/10.1111/jre.12352>.
- Osorio, R., C. A. Alfonso-Rodríguez, A. L. Medina-Castillo, M. Alaminos, et M. Toledano. « Bioactive polymeric nanoparticles for periodontal therapy ». *Plos one* 11, n° 11 (2016): e0166217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166217>.
- Papapanou, P. N., M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich, M. Feres, D. H. Fine, T. F. Flemmig, et al. « Periodontitis : consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions : classification and case definitions for periodontitis ». *Journal of periodontology* 89, n° S1 (2018): S173-82. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>.
- Pietrojusti, A., H. Stockmann-Juvala, F. Lucaroni, et K. Savolainen. « Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health ». *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology* 10, n° 5 (2018): e1513. <https://doi.org/10.1002/wnan.1513>.
- Pilloni, A., M. Saccucci, G. Di Carlo, B. Zeza, M. Ambrosca, M. Paolantonio, G. Sammartino, C. A. Alfonso-Rodríguez, et A. Polimeni. « Clinical evaluation of the regenerative potential of EMD and NanoHA in periodontal infrabony defects : a 2-year follow-up ». *Biomed research international*, 2014, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/492725>.

- Pourhajibagher, M., H. Kazemian, N. Chiniforush, N. Hosseini, B. Pourakbari, A. Azizollahi, F. Rezaei, et A. Bahador. « Exploring different photosensitizers to optimize elimination of planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis* from infected root canal during antimicrobial photodynamic therapy ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 24 (2018): 206-11. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.09.014>.
- Preshaw, P. M. « Host modulation therapy with anti-inflammatory agents ». *Periodontology 2000* 76, n° 1 (2018): 131-49. <https://doi.org/10.1111/prd.12148>.
- Ranjbar-Mohammadi, M., M. Zamani, M. P. Prabhakaran, S. H. Bahrami, et S. Ramakrishna. « Electrospinning of PLGA/gum tragacanth nanofibers containing tetracycline hydrochloride for periodontal regeneration ». *Materials science and engineering. C, Materials for biological applications* 58 (2016): 521-31. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.066>.
- Reynolds, M. A., M. E Aichelmann-Reidy, G. L. Branch-Mays, et J. C. Gunsolley. « The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects : a systematic review ». *Annals of periodontology* 8, n° 1 (2003): 227-65. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.227>.
- Rios, H. F., Z. Lin, B. Oh, C. H. Park, et W.V. Giannobile. « Cell- and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative medicine ». *Journal of periodontology* 82, n° 9 (2011): 1223-37. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100710>.
- Sgolastra, F., A. Petrucci, R. Gatto, G. Marzo, et A. Monaco. « Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis : a systematic review and meta-analysis ». *Lasers in medical science* 28, n° 2 (2013): 669-82. <https://doi.org/10.1007/s10103-011-1002-2>.
- Siegrist, S., E. Cörek, P. Detampel, J. Sandström, P. Wick, et J. Huwyler. « Preclinical hazard evaluation strategy for nanomedicines ». *Nanotoxicology* 12 (2018). <https://doi.org/10.1080/17435390.2018.1505000>.
- Silva, G. A. « Introduction to nanotechnology and its applications to medicine ». *Surgical neurology* 61, n° 3 (2004): 216-20. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2003.09.036>.
- Sindhura Reddy, N., S. Sowmya, J. D. Bumgardner, K. P. Chennazhi, R. Biswas, et R. Jayakumar. « Tetracycline nanoparticles loaded calcium sulfate composite beads for periodontal management ». *Biochimica et biophysica acta* 1840, n° 6 (2014): 2080-90. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.007>.
- Socransky, S. S., et A. D. Haffajee. « Periodontal microbial ecology ». *Periodontology 2000* 38, n° 1 (2005): 135-87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>.

- Sood, S., S. Gupta, et A. Mahendra. « Gene therapy with growth factors for periodontal tissue engineering-a review ». *Medicina oral patología oral y cirugía bucal* 17, n° 2 (2012): e301-10. <https://doi.org/10.4317/medoral.17472>.
- Sun, W., C. Chu, J. Wang, et H. Zhao. « Comparison of periodontal ligament cells responses to dense and nanophase hydroxyapatite ». *Journal of materials science. Materials in medicine* 18, n° 5 (2007): 677-83. <https://doi.org/10.1007/s10856-006-0019-8>.
- Tallima, H., et R. El Ridi. « Arachidonic acid : physiological roles and potential health benefits – a review ». *Journal of advanced research* 11 (2018): 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.11.004>.
- Tavakoli, M., E. Bateni, M. Rismanchian, M. Fathi, A. Doostmohammadi, A. Rabiei, H. Sadeghi, M. Etebari, et M. Mirian. « Genotoxicity effects of nano bioactive glass and Novabone bioglass on gingival fibroblasts using single cell gel electrophoresis (comet assay) : an in vitro study ». *Dental research journal* 9, n° 3 (2012): 314-20.
- Trombelli, L., L. J. A. Heitz-Mayfield, I. Needleman, D. Moles, et A. Scabbia. « A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects ». *Journal of clinical periodontology* 29 Suppl 3 (2002): 117-35; discussion 160-162. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.29.s3.7.x>.
- Van Dyke, T. E., H. Hasturk, A. Kantarci, M. O. Freire, D. Nguyen, J. Dalli, et C. N. Serhan. « Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis ». *Journal of dental research* 94, n° 1 (2015): 148-56. <https://doi.org/10.1177/0022034514557331>.
- Vaquette, C., S. P. Pilipchuk, P. M. Bartold, D. W. Hutmacher, W. V. Giannobile, et S. Ivanovski. « Tissue engineered constructs for periodontal regeneration : current status and future perspectives ». *Advanced healthcare materials* 7, n° 21 (2018): 1800457. <https://doi.org/10.1002/adhm.201800457>.
- Virlan, M. J. R., D. Miricescu, R. Radulescu, C. M. Sabliov, A. Totan, B. Calenic, et M. Greabu. « Organic nanomaterials and their applications in the treatment of oral diseases ». *Molecules* 21, n° 2 (2016): 207. <https://doi.org/10.3390/molecules21020207>.
- Wayakanon, K., M. H. Thornhill, C. W. I. Douglas, A. L. Lewis, N. J. Warren, A. Pinnock, S. P. Armes, G. Battaglia, et C. Murdoch. « Polymersome-mediated intracellular delivery of antibiotics to treat Porphyromonas gingivalis-infected oral epithelial cells ». *The FASEB journal* 27, n° 11 (2013): 4455-65. <https://doi.org/10.1096/fj.12-225219>.

- Wu, M. « Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en miniémulsion pour la vectorisation de molécules actives ». Thèse de doctorat, Institut national polytechnique de Lorraine, 2007. <http://www.theses.fr/2007INPL101N/document>.
- Wu, X., L. Miao, Y. Yao, W. Wu, Y. Liu, X. Chen, et W. Sun. « Electrospun fibrous scaffolds combined with nanoscale hydroxyapatite induce osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells ». *International journal of nanomedicine* 9, n° 1 (2014): 4135-43. <https://doi.org/10.2147/IJN.S65272>.
- Xue, D., L. Tang, Y. Bai, Q. Ding, P. Wang, et Y. Zhao. « Clinical efficacy of photodynamic therapy adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis : a systematic review and meta-analysis ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 18 (2017): 119-27. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.183>.
- Yang, F., S. K. Both, X. Yang, X. F. Walboomers, et J. A. Jansen. « Development of an electrospun nanoapatite/PCL composite membrane for GTR/GBR application ». *Acta biomaterialia* 5, n° 9 (2009): 3295-3304. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.05.023>.
- Yao, W., P. Xu, Z. Pang, J. Zhao, Z. Chai, X. Li, H. Li, et al. « Local delivery of minocycline-loaded PEG-PLA nanoparticles for the enhanced treatment of periodontitis in dogs ». *International journal of nanomedicine* 9, n° 1 (2014): 3963-70. <https://doi.org/10.2147/IJN.S67521>.
- Yao, W., P. Xu, J. Zhao, L. Ling, X. Li, B. Zhang, N. Cheng, et Z. Pang. « RGD functionalized polymeric nanoparticles targeting periodontitis epithelial cells for the enhanced treatment of periodontitis in dogs ». *Journal of colloid and interface science* 458 (2015): 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.07.032>.
- Yu, J., H-E. Chung, et S-J. Choi. « Acute oral toxicity and kinetic behaviors of inorganic layered nanoparticles ». *Journal of nanomaterials*, 2013, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/628381>.

Table des figures

Figure 1 : Diagramme de flux	6
------------------------------------	---

Table des tableaux

Tableau 1 : Nanomatériaux et agents antibactériens	19
Tableau 2 : Nanomatériaux et photothérapie dynamique	23
Tableau 3 : Nanomatériaux et agents anti-inflammatoires	25
Tableau 4 : Nanomatériaux utilisés dans les membranes de RTG	26
Tableau 5 : Nanomatériaux utilisés comme matériau de comblement osseux.....	28
Tableau 6 : Nanomatériaux et thérapie génique	33

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Docteur Adrian BRUN

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes
Professeur Frédéric DARDEL
Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Apport des nanotechnologies au traitement de la parodontite :

revue systématique de littérature

Résumé :

Le traitement de la parodontite constitue, aujourd'hui encore, un enjeu de santé publique. Malheureusement, les résultats des thérapeutiques disponibles sont parfois limités, notamment en matière de régénération parodontale. Si les nanotechnologies ont déjà permis la création de résines composites quotidiennement utilisées par les odontologistes, leur versatilité permet d'entrevoir un champ d'application bien plus étendu, susceptible de révolutionner certains domaines de la médecine. Nous avons réalisé, en août 2017, une revue systématique de la base de données PubMed, afin d'évaluer l'apport et les risques que constituerait une application des nanotechnologies au traitement de la parodontite. Parmi 328 références, 35 décrivant l'utilisation de 25 nanomatériaux différents ont été retenues. Malgré des résultats précliniques encourageants en matière de thérapeutiques étiologiques, régénération tissulaire guidée, comblement osseux, thérapie génique, ingénierie tissulaire et toxicologie, le manque de données cliniques disponibles nous amène à conclure que les nanotechnologies ne constituent pas encore un apport pertinent au traitement de la parodontite.

Discipline :

Parodontologie

Mots clés français (fMesh et Rameau) :

Parodontite -- thérapie -- Dissertations universitaires ; Nanostructures -- usage thérapeutique --
Dissertations universitaires ; Parodontite -- Thérapeutique -- Thèses et écrits académiques ;
Nanoparticules -- Thèses et écrits académiques

English keywords (Mesh) :

Periodontitis -- therapy -- Academic Dissertations ; Nanostructures -- therapeutic use -- Academic
Dissertations

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge