



HAL
open science

Régénération parodontale des défauts infra-osseux par l'utilisation d'acide hyaluronique : revue narrative de la littérature et présentation de cas cliniques

Marion Crest

► To cite this version:

Marion Crest. Régénération parodontale des défauts infra-osseux par l'utilisation d'acide hyaluronique : revue narrative de la littérature et présentation de cas cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-04118774

HAL Id: dumas-04118774

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04118774v1>

Submitted on 6 Jun 2023

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

THESE

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
(Doyen : Monsieur le Professeur Georges LEONETTI)

Ecole de Médecine Dentaire
(Directeur : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

***Régénération parodontale des défauts infra-osseux
par l'utilisation d'acide hyaluronique : revue narrative
de la littérature et présentation de cas cliniques.***

Présentée par

CREST Marion

Né(e) le 22/11/1996

A La Ciotat

Thèse soutenue le **17 Novembre 2022**

CREST Marion

Devant le jury composé de

Présidente : Professeure **MONNET-CORTI** Virginie

Asseseurs : Docteur **ROCHE POGGI** Philippe

Docteur **ANTEZACK** Angéline

Docteur **BRINCAT** Arthur

Invité : Docteur **FOUQUE** Caroline

THESE

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
(Doyen : Monsieur le Professeur Georges LEONETTI)

Ecole de Médecine Dentaire
(Directeur : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

***Régénération parodontale des défauts infra-osseux
par l'utilisation d'acide hyaluronique : revue narrative
de la littérature et présentation de cas cliniques.***

Présentée par

CREST Marion

Né(e) le 22/11/1996

A La Ciotat

Thèse soutenue le **17 novembre 2022**

CREST Marion

Devant le jury composé de

Présidente : Professeure MONNET-CORTI Virginie

Assesseurs : Docteur ROCHE POGGI Philippe

Docteur ANTEZACK Angéline

Docteur BRINCAT Arthur

Invité : Docteur FOUQUE Caroline

ADMINISTRATION

Doyens Honoraires	Professeur Professeur Professeur Professeur	Raymond SANGIUOLO† Henry ZATTARA André SALVADORI Jacques DEJOU
Directeur	Professeur	Bruno FOTI
Directeurs adjoints	Professeur Professeur	Michel RUQUET Anne RASKIN
Chargés de missions		
Formation Initiale	Professeur	Michel RUQUET
Recherche	Professeur	Anne RASKIN
Formation Continue	Professeur	Frédéric BUKIET
Relations Internationales	Professeur	Hervé TASSERY
Internat et Diplômes d'études spécialisées	Professeur	Virginie MONNET-CORTI
Affaires générales	Docteur	Patrick TAVITIAN
Responsable Administrative	Madame	Katia LEONI

PROMOTIONS :

2019 Raymond SANGIUOLO
2020 Gaston BERGER
2021 Joseph MIGOZZI
2022 Jérôme GALLION

LISTE DES ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

BUKIET Frédéric (58-01)
FOTI Bruno (58-02)
LE GALL Michel (56-01)
MONNET-CORTI Virginie (57-01)
RASKIN Anne (58-01)
RUQUET Michel (58-01)
TARDIEU Corinne (56-01)
TARDIVO Delphine (56-02)
TASSERY Hervé (58-01)
TERRER Elodie (58-01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

ABOUT Imad (65)

PROFESSEURS ÉMÉRITES

DEJOU Jacques (58-01)
HUE Olivier (58-01)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

ABOUDHARAM Gérard (58-01)	LAN Romain (56-02)
ANTEZACK Angeline (57-01)	LAURENT Michel (58-01)
BELLONI Didier (57-01)	MAILLE Gérald (58-01)
BOHAR Jacques (56-01)	MENSE Chloé (58-01)
CAMOIN Ariane (56-01)	PHILIP-ALLIEZ Camille (56-01)
CAMPANA Fabrice (57-01)	POMMEL Ludovic (58-01)
CATHERINE Jean-Hugues (57-01)	PRECKEL Bernard-Éric (58-01)
GAUBERT Jacques (56-01)	RÉ Jean-Philippe (58-01)
GIRAUD Thomas (58-01)	ROCHE-POGGI Philippe (57-01)
GIRAUDEAU Anne (58-01)	SILVESTRI Frédéric (58-01)
GUIVARC'H Maud (58-01)	STEPHAN Grégory (58-01)
JACQUOT Bruno (58-01)	TAVITIAN Patrick (58-01)
LABORDE Gilles (58-01)	TOSELLO Alain (58-01)

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS

BALLESTER Benoît (58-01)

BLANCHET Isabelle (58-01)

CASAZZA Estelle (58-01)

CHEFS DE CLINIQUE DES UNIVERSITÉS - ASSISTANTS DES HÔPITAUX

ARNIER Cannelle (56-01)

BOREL Guillaume (56-02)

BAUDINET Thomas (58-01)

BRINCAT Arthur (57-01)

BROS Agnès (56-01)

CHIARINI Thomas (58-01)

DUPRAT Florence (56-01)

FAURE-BRAC Mathias (57-01)

FERRE Enzo (58-01)

FOUQUES Agathe (56-01)

HAMMOUTENE Stéphane (57-01)

LAFONT Jacinthe (57-01)

LAURENT Camille (58-01)

LIOTARD Alicia (58-01)

MADENIAN Pauline (58-01)

MANSUY Charlotte (58-01)

MARTIN William (56-01)

ONGHENA Tom (56-01)

PASCHEL Laura (58-01)

PILLIOL Virginie (58-01)

PRINCE Fanny (57-01)

RAYNAUD Camille (58-01)

REYNAL Florence (56-01)

ROMAO Vincent (57-01)

ROUSCOFF Eva (57-01)

SADOWSKI Camille (57-01)

TERRER Jérémy (56-01)

VIEILLARD Pierre (56-01)

CHEF DE CLINIQUE DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉ

BROTONS Adèle (56-01)

Intitulés des sections CNU :

56^{ème} section : Développement, croissance et prévention

56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale

56-02 : Prévention – Epidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale

57^{ème} section : Chirurgie orale, Parodontologie, Biologie Orale

57-01 : Chirurgie orale – Parodontologie – Biologie orale

58^{ème} section : Réhabilitation orale

58-01 : Dentisterie restauratrice – Endodontie – Prothèses – Fonction-Dysfonction – Imagerie
– Biomatériaux

L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation auprès du ou des titulaires des droits. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers

DÉDICACES AU JURY.

A notre présidente de jury,

Madame la Professeure Virginie MONNET-CORTI ,

A notre Présidente de thèse, Madame la Professeure Virginie MONNET-CORTI, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect pour la qualité de votre encadrement, de votre accompagnement et de votre enseignement tout au long de mon cursus.

Vous avez su donner à la parodontologie la place qu'elle mérite au sein de la formation odontologique, en éveillant des vocations et des passions pour la rigueur et la discipline qu'elle exige. Merci pour vos conseils qui ont été précieux et nombreux tout au long de mon parcours et qui j'en suis certaine guideront mon parcours professionnel tout au long de mon exercice.

Soyez assurée de mon profond respect et de toute mon admiration.

A notre membre du jury,

Monsieur le Docteur Philippe ROCHE-POGGI ,

A notre membre du jury, le Docteur Philippe ROCHE-POGGI , je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie des membres du jury de cette thèse. Votre expérience et vos enseignements m'ont permis d'acquérir un socle de connaissances et de compétences solides qui seront les fondations de mon futur exercice professionnel. Votre gentillesse et votre écoute ont su m'apporter de la sérénité lors de prises en charge complexes.

Veillez trouver par ce travail, l'expression de mon profond respect.

A notre membre du jury,

Madame le Docteur Angéline ANTEZACK ,

A notre membre du jury, Madame le Docteur Angéline ANTEZACK, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury. Les enseignements que vous m'avez dispensés tout au long de ce cursus hospitalo-universitaire ont forgé mon goût pour la parodontologie. Vos conseils et votre participation à l'élaboration de ce travail ont été précieux, ils m'ont permis d'être toujours dans la recherche de perfectionnement et de précision.

Veillez trouver par ce travail, l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Arthur BRINCAT ,

A notre Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Arthur BRINCAT, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir diriger cette thèse. C'est avec un immense plaisir que j'ai élaboré cette thèse avec vous. Merci pour votre temps, pour votre engagement sans failles et sans limites, et vos conseils qui furent précieux. Je n'aurais pas pu espérer un meilleur directeur de thèse, qui soit aussi impliqué et qualifié, pour terminer mon cursus universitaire.

Je vous prie de trouver dans ce travail toute l'expression de ma gratitude et de mon profond respect pour le travail accompli.

A notre membre du jury,

Madame le Docteur Caroline FOUQUE,

A notre membre du jury, le Docteur Caroline FOUQUE, je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie des membres du jury de cette thèse mais également pour la confiance que vous m'avez accordée en me faisant l'immense honneur de me compter parmi vos collaboratrices au sein de votre cabinet. Travailler à vos côtés est un privilège qui me permet d'apprendre et de devenir une meilleure praticienne chaque jour. Vous êtes à mes yeux un modèle et je m'emploierai chaque jour à suivre vos pas.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde admiration et de tout mon respect.

DÉDICACES PERSONNELLES

A mes parents,

Comment commencer ces remerciements sans parler de vous ? Votre accompagnement et votre modèle m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. L'éducation que vous m'avez offerte m'a permis de réaliser mes ambitions personnelles et professionnelles. Les embûches furent nombreuses mais votre soutien a toujours été sans failles.

Pour cela, des mots ne suffiront jamais. Merci.

Je m'engage en retour à réaliser des détartrages sous anesthésie générale à vie à mon père.

A mes grands-parents,

Merci pour le soutien que vous m'avez apporté. Il a été précieux et indispensable à mon épanouissement personnel et professionnel. J'espère que vous êtes fiers du travail accompli. Il est en partie accompli grâce à vous.

A mon parrain,

Tu le sais mieux que personne, les obstacles ont été nombreux. Mais une seule chose doit être retenue : « quand on veut, on peut ». Merci d'avoir toujours été présent pour moi, d'avoir été un soutien de taille et d'avoir toujours trouvé les mots pour me reconforter.

Au Lycée Militaire d'Aix en Provence, et en particulier au capitaine Grassi et à l'adjudant-chef Maillot,

Vous m'avez appris qu'il fallait « bien s'instruire pour mieux servir ». Vous m'avez donné le goût de l'excellence et du travail bien fait. Ces valeurs ont porté l'ensemble du travail qui est présenté aujourd'hui. Je me suis toujours fixée de nouveaux objectifs, et si aujourd'hui ma réussite dépasse mes espérances, elle est due aux valeurs que l'institution du lycée militaire, par vos voix, m'a inculquées. Pour cela, je n'oublierai jamais ce que je vous dois, merci.

Au Centre d'incendie et de Secours de La Bouilladisse, et en particulier à mon chef d'équipe Stéphane, à mes amis de l'équipe 1,

Merci d'avoir largement contribué à l'élaboration de cette thèse en acceptant que je passe beaucoup de mes gardes au standard afin de pouvoir l'écrire. Merci de m'avoir fait remplacer au VSAV quand j'étais fatiguée ou quand je devais écrire cette thèse et réviser mes examens. Vous m'avez permis de rédiger cette thèse puisqu'elle a été quasi intégralement rédigée dans le standard de la caserne, vous m'avez toujours soutenu à votre façon. Vous avez également été

les premiers patients à m'accorder votre confiance, pour cela je vous en serai toujours reconnaissante.

A mes amis

Alexis, Quentin, Roman, et Safia

Parce que vous êtes devenus ma famille et que je ne peux plus me passer de vous, je vous veux à mes côtés toute ma vie. Et je veux être la marraine de vos gosses quand vous en aurez, voilà je cale ça là.

Clara et Serena,

Vous aviez toujours dit que j'étais une folle de faire cette passerelle. Vous aviez raison. Mais Dr Crest, je trouve que ça claque. Merci d'avoir toujours été là pour moi, et de l'être encore pour longtemps. Et vous aussi je veux être la marraine de vos gosses (prenez-en note).

Maélys et Julie,

Mes petites blondes favorites, vous vous êtes imposées dans ma vie je n'ai rien compris. Vous m'avez fait découvrir des contrées encore inexplorées jusque dans le Vaucluse, qui l'aurait cru ? Bon après ce n'était pas toujours des bons plans mais quand c'est avec vous je signe pour y retourner quand vous voulez. Vous le savez je vous aime d'amour, ne changez jamais.

Thibault, Thomas et Alexis,

Mention spéciale pour Thibault car t'es un ami en or sur qui on peut compter et on ne te le dit pas assez souvent. Pour ça, tu mérites une dédicace personnalisée. Même s'ils l'ont dit, ne change pas non plus (de toute façon je sais que tu diras « je ne comptais pas changer », pour une fois qu'on est d'accord ne dit rien de plus !).

Thomas, j'ai hate de voir quel grand chirurgien oral tu vas devenir. J'espère pouvoir compter sur toi pour toutes mes extractions difficiles. Mais surtout sur ta bonne humeur et ton humour de grand comique que tu es. On ne se passe plus de toi.

Alexis, je n'ai pas les mots pour décrire ta personne, y en a-t-il seulement ? Tu sais que même si tu es un affreux je te compte parmi mes amis proches. Toi aussi ne dis rien de plus, ça ira mon petit anticorps végétarien relou préféré. Mais laisse-moi gagner à la contrée la prochaine fois, merci et arrête de mettre mes fringues.

A Claire et Blandine,

Qui liront cette thèse avant tout le monde, merci de ne rien dire sous peine de non-validation de vos futures FTA. Merci du temps que vous allez passer à lire ce travail, profitez de la clinique vous verrez que ça passe tellement vite ! Et si vous cherchez une grande sœur je vous adopte quand vous voulez. Vous serez de bonnes (dans tous les sens du terme) praticiennes.

SOMMAIRE

I. Introduction

1.1 Les défauts infra-osseux parodontaux.

1.1.1 Classification des défauts infra-osseux parodontaux.

1.1.2 Étiologies.

1.1.3 Critères conditionnant le potentiel de régénération des défauts infra osseux parodontaux.

1.2 Le traitement chirurgical des lésions infra-osseuses par régénération parodontale.

1.2.1 Les différents types de lambeaux parodontaux.

1.2.1.1 Technique par lambeau de préservation papillaire.

1.2.1.2 Lambeaux mixtes ou « soft tissue wall technique ».

1.2.2 Les différentes techniques « classiques » de régénérations parodontales.

1.2.2.1 Technique de régénération parodontale guidée.

1.2.2.2 Technique de régénération parodontale induite avec des dérivés de la matrice amélaire.

1.2.2.3 Technique combinée de régénération parodontale induite : dérivés de la matrice amélaire et matériaux de comblement osseux.

1.3 Résultats et limites des techniques de régénération des défauts infra-osseux dites classiques.

II. Régénération des défauts infra-osseux parodontaux à l'aide d'acide hyaluronique.

2.1 L'acide hyaluronique pour la régénération parodontale.

2.1.1 L'acide hyaluronique.

2.1.2 Propriétés hygroscoPIques de l'acide hyaluronique.

2.1.3 Propriétés viscoélastiques de l'acide hyaluronique.

2.1.4 Propriétés bactériostatiques de l'acide hyaluronique.

2.1.5 Régulation de l'inflammation par l'acide hyaluronique.

2.1.6 Autres propriétés de l'acide hyaluronique.

2.2 Résultats des études in vitro.

2.2.1 Résultats des études in vitro sur l'os parodontal.

2.2.2 Résultats des études in vitro sur le ligament parodontal.

2.2.3 Résultats des études in vitro sur le collagène et les fibroblastes parodontaux.

2.3 Résultats des études animales.

3. Revue narrative de la littérature sur l'utilisation de l'acide hyaluronique dans la régénération des défauts infra-osseux parodontaux.

3.1 Etudes cliniques.

3.1.1 Etudes en essais cliniques randomisés parallèles.

3.1.2 Etudes en essais cliniques randomisés split mouth.

3.1.3 Etudes prospectives.

3.1.4 Séries de cas et rapport de cas.

3.2 Résultats.

3.2.1 Résultats sur le gain d'attache clinique.

3.2.2 Résultats sur la profondeur des poches au sondage.

3.2.3 Résultats sur les récessions gingivales.

3.2.4 Résultats sur la croissance osseuse linéaire et le comblement osseux radiographique.

3.3 Discussion.

4. Protocole d'utilisation de l'acide hyaluronique dans la régénération parodontale des défauts infra-osseux illustré par des cas cliniques.

4.1 Protocole opératoire étape par étape.

4.2 Cas cliniques.

4.2.1 Biomatériaux utilisés.

4.2.1.1 Substitut osseux : Collapat II, Biotech Dental[®].

4.2.1.2 Gel d'acide hyaluronique : Pluryal, Biotech Dental[®]

4.2.2 Série de cas du Docteur Arthur BRINCAT.

5. Conclusion.

1. Introduction.

L'apparition d'une pathologie parodontale peut entraîner la formation de défauts infra-osseux parodontaux pouvant compromettre le pronostic de conservation à long terme de la dent. Ils entretiennent également le processus inflammatoire en rendant l'hygiène bucco-dentaire difficilement accessible pour le patient. Actuellement, le traitement des défauts infra-osseux peut être chirurgical ou non chirurgical par le biais de diverses thérapeutiques. Concernant les traitements chirurgicaux existants pour traiter les défauts infra-osseux, nous aborderons : les lambeaux ouverts, la régénération tissulaire guidée et induite.

L'acide hyaluronique (HA) est un glycosaminoglycane, que l'on trouve dans beaucoup de tissus humains et notamment dans les téguments et le liquide vitré. Il est l'un des principaux constituants du tissu conjonctif parodontal, dont la concentration est plus élevée dans le ligament parodontal et le tissu gingival par rapport au ciment ou à l'os alvéolaire.

L'utilisation externe d'acide hyaluronique en parodontologie pour le traitement des gingivites et des parodontites a été suggérée par Kopchak et ses collaborateurs (48) et a largement été démocratisée depuis. L'acide hyaluronique a de nombreuses propriétés avantageuses pour la régénération parodontale observables sur des paramètres cliniques comme : le gain d'attache clinique ou la diminution des profondeurs de sondages. Afin de rétablir la santé parodontale, le traitement parodontal associé à un gel d'acide hyaluronique a démontré des propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires. L'acide hyaluronique est également utilisé pour le traitement des défauts papillaires parodontaux. (15, 25)

Compte tenu des informations citées ci-dessus, le rôle de l'acide hyaluronique dans le traitement des défauts infra-osseux présente un potentiel de régénération parodontale important. Le but de ce travail est de réaliser une revue narrative de la littérature sur l'utilisation de l'acide hyaluronique dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux parodontaux.

Puis nous verrons le protocole d'utilisation de l'acide hyaluronique dans la régénération parodontale des défauts infra-osseux illustré par des cas cliniques.

1.1 Les défauts infra-osseux parodontaux.

1.1.1. Classification des défauts infra-osseux parodontaux.

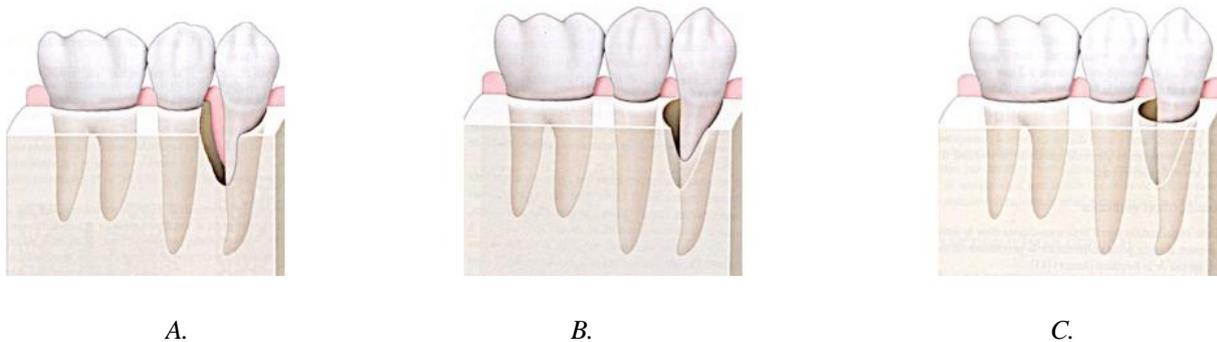
La classification de Papapanou et Tonetti (2000) définit les défauts infra-osseux parodontaux comme un défaut vertical de l'os parodontal dont le fond est apical par rapport à la crête osseuse. (53)

Ils se présentent sous forme de cavité dans l'os parodontal de configurations variables. Le nombre de paroi peut être compris entre 1 et 3 parois osseuses. La quatrième paroi étant formée par la surface radiculaire de la dent. (Figure N°1)

Il faut également prendre en compte la profondeur du défaut infra-osseux : sont considérés comme profonds les défauts infra-osseux $>3\text{mm}$, et peu profonds les défauts infra-osseux $<3\text{mm}$.

L'angle formé entre la surface radiculaire et la paroi osseuse permet de distinguer les défauts considérés comme étroits (l'angle formé par le mur osseux et le grand axe de la dent $\leq 25^\circ$), des défauts larges (l'angle formé par le mur osseux et le grand axe de la dent $\geq 37^\circ$).

Figure N°1 : illustration des morphologies des défauts infra-osseux. Défauts infra-osseux, Bouchard P, Frémont M, Tulasne J-F. Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 2, Volume 2., Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2015.(106)



1.1.2 Étiologies.

Les maladies parodontales sont des maladies infectieuses causées par les bactéries contenues dans la plaque dentaire et qui touchent les tissus de soutien de la dent (le tissu conjonctif, le ligament parodontal, l'os et le cément). Nous distinguerons la gingivite, qui atteint uniquement le parodonte superficiel, de la parodontite qui atteint le parodonte profond et peut être à l'origine de la formation de défauts infra-osseux. Les défauts infra-osseux parodontaux sont donc des séquelles anatomiques de la progression d'une maladie parodontale (53,93).

Des facteurs anatomiques locaux sont aussi à l'origine d'apparition de défauts infra-osseux comme :

- Les facteurs locaux rétentifs de plaque dentaire (comme certaines prothèses fixes en sur-contours)
- La morphologie radiculaire (39,63)
- L'augmentation de la distance interproximale dentaire : l'augmentation de la fréquence d'apparition de défauts infra-osseux parodontaux est corrélée à l'augmentation de la distance entre les dents (jusqu'à 4,6mm) (63,88), à l'absence de points de contacts.
- La mésio version des dents (88).

1.1.3 Critères conditionnant le potentiel de régénération parodontal des défauts infra osseux.

La régénération est un processus biologique par lequel l'architecture et la fonction des tissus détruits sont complètement restaurées. La régénération parodontale est définie par la néoformation de cément, d'os et de fibres desmodontales.

Elle est à distinguer de la réparation qui restaure uniquement la continuité des tissus.

L'évolution des techniques de régénération parodontale ont permis de repousser les limites de la régénération. La régénération parodontale s'impose comme traitement de référence des défauts infra-osseux parodontaux. Elle montre une meilleure diminution de la profondeur de poche au sondage et de perte d'attache que les chirurgies d'assainissement à lambeaux. (14,59)

Il a été montré que les défauts infra-osseux ont un meilleur potentiel de régénération parodontale s'ils sont constitués de 3 parois osseuses. De même, les défauts infra-osseux considérés comme étroits (<25°) et profonds (>3mm) présentent un meilleur potentiel de régénération parodontale. Ils permettent une meilleure rétention du matériau de régénération qui y sera placé et une meilleure stabilité du caillot. Il a été ainsi observé un meilleur gain d'attache clinique et un meilleur niveau osseux radiographique. (62,94,20,30,77)

Outre l'architecture des défauts infra-osseux, d'autres facteurs conditionnent le succès de la régénération parodontale :

- Le contrôle de plaque dentaire est nécessaire pour maintenir un environnement parodontal sain et non inflammatoire. Ainsi, d'après Cortellini et al., un score de plaque <20% permet de maintenir le parodonte dans des conditions non inflammatoires. (18)
- L'absence de tabagisme : une plus grande efficacité de la régénération parodontale a été observée chez les non-fumeurs. (61)
- Les antécédents médicaux du patient, notamment des pathologies générales altérant les processus de cicatritions (diabète, pathologies cardio-vasculaire) et la réponse immunitaire (immunodépression, maladies auto-immune)(53).
- La présence de restaurations occlusales correctes et un endodonte indemne de toute pathologie infectieuse.

1.2 Le traitement chirurgical des lésions intra-osseuses par régénération parodontale.

1.2.1 Les différents types de lambeaux.

1.2.1.1 Technique par lambeau de préservation papillaire.

La technique par lambeau de préservation papillaire a été mise au point par Takei en 1985. Les indications de cette technique sont les défauts infra-osseux situés dans les secteurs esthétiques sans rotation ou malposition des dents jouxtant le défaut. (87)

Cette technique a été perfectionnée afin d'augmenter ses indications, d'améliorer son potentiel de régénération, d'améliorer le rendu esthétique final, mais aussi de diminuer les morbidités associées (87). Les lambeaux de préservation papillaire ont amélioré les résultats cliniques sur les défauts infra-osseux profonds ($\geq 3\text{mm}$) en diminuant la profondeur de poche au sondage et en augmentant le gain d'attache clinique. (61)

Comparé à la technique du lambeau de débridement seule, la technique de lambeau à préservation papillaire permet une meilleure stabilité du caillot sanguin permettant ainsi de favoriser la cicatrisation primaire. Les récessions gingivales moyennes post opératoires sont également moindre de 0,94mm à 1,49mm. (36,90)

1.2.1.2 Lambeaux mixtes ou « soft tissue wall technique ».

Les lambeaux dits « mixtes » sont des lambeaux de préservations papillaires associés à des greffes de conjonctif, ou à des comblements avec matériaux de régénération. Ils sont indiqués dans les défauts infra-osseux ayant une profondeur (>3mm) ou constitué d'une paroi seule osseuse résiduelle.

Cette technique a pour but de remplacer la membrane utilisée en régénération tissulaire guidée pour maintenir le matériau de régénération par un lambeau déplacé coronairement. (69) Une greffe de conjonctif enfoui associée à un lambeau de type tunnel (5) ou un lambeau simple peut également permettre de remplacer cette membrane et de maintenir le matériau en place dans le défaut infra-osseux (27).

1.2.2. Les différentes techniques « classiques » de régénérations parodontales.

1.2.2.1 Technique de régénération parodontale guidée.

L'intervention chirurgicale est définie comme le traitement de choix pour les défauts infra-osseux. (73). En l'absence de traitement parodontal systématique, la présence d'un défaut infra-osseux parodontal entraîne un risque accru de perte osseuse alvéolaire supplémentaire. (64)

La régénération tissulaire guidée (RTG) est indiquée dans le traitement des défauts infra-osseux à une, deux ou trois parois. Elle peut être pratiquée chez des patients non-fumeurs ayant un bon contrôle de plaque.

La régénération tissulaire guidée consiste à établir une barrière physique entre la surface radiculaire et le tissu gingival. L'objectif de cette barrière, formée par une membrane, est d'éviter la migration apicale des cellules épithéliales parodontales empêchant ainsi la formation d'un épithélium jonctionnel long. Le recouvrement de la membrane doit être total et passif (105).

Il existe deux types de membranes : résorbables et non résorbables. Les membranes résorbables sont constituées de polymères naturels ou synthétiques comme : le collagène, les polyesters aliphatiques, les tissus péricardiques (humain, porcine ou bovine) amniotiques ou chorioniques humains, ou des matrices dermiques lyophilisées acellulaires humaines. Les membranes non résorbables sont composées de polytétrafluoroéthylène dense (dPTFE), de polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE), de maille en titane et de polytétrafluoroéthylène renforcé en titane. Pour la régénération tissulaire guidée, l'utilisation de membranes résorbables est préférée. L'utilisation de membranes non résorbables est possible mais augmente le nombre d'exposition. Elles présentent cependant des résultats similaires qui rend l'utilisation des membranes résorbables ou non résorbables possible pour la régénération parodontale. (82)

La régénération tissulaire guidée favorise la prolifération des cellules desmodontales et osseuses dans le but d'obtenir un nouveau tissu osseux, un nouveau ciment et une nouvelle

attache conjonctive. (61,83). Ainsi elle entraîne un gain d'attache clinique et une réduction des profondeurs de poches, supérieure à la réalisation de lambeaux d'assainissement seuls (61). De plus l'ajout de biomatériaux, notamment comme l'os bovin déprotéiné, avec des barrières résorbables a amélioré les résultats sur les paramètres cliniques. (61)

Une réduction des profondeurs des poches parodontales est plus souvent observée dans les procédures de régénérations parodontales guidées que dans les lambeaux d'assainissement seuls. (17,81,100)

Cependant, la réalisation d'une régénération tissulaire guidée n'entraîne aucun apport sur les réductions des récessions gingivales et le gain osseux radiographique par rapport à un lambeau de débridement seul. (20)

1.2.2.2 Technique de régénération parodontale induite avec dérivés de la matrice amélaire.

Les dérivés de la matrice amélaire sont des protéines de bas poids moléculaires, d'origine porcine, qui stimulent la différenciation cellulaire et la formation de lignées cellulaires cémentaires. (78,2,9). L'intérêt de leur utilisation réside dans le fait que la création d'une nouvelle attache requiert la formation d'un néo-cément sur la surface radiculaire préalablement exposée. (10,75,97,99)

Les amélogénines, qui constituent la majeure partie des protéines amélaire, modifient la prolifération et la migration des cellules au profit des cellules desmodontales. (37)

Le TGF-B et autres sialoprotéines osseuses présentes dans les dérivés de la matrice amélaire sont capables d'induire la production de protéines morphogénétiques osseuses (BMP) grâce à la différenciation des cellules mésenchymateuses pluripotentes en ostéoblastes. Les dérivés de la matrice amélaire jouent donc un rôle dans la différenciation des lignées ostéoblastiques et cémentoblastiques. (89,85)

Les protéines de la matrice amélaire sont absorbées au niveau de la surface radiculaire permettant la néo-cémentogénèse et donc la régénération parodontale. (84)

1.2.2.3 Technique combinée de régénération parodontale induite : dérivés de la matrice amélaire et matériaux de comblement osseux.

Au cours des dernières années, l'utilisation de dérivés de la matrice amélaire a souvent été combinée avec des matériaux de comblement osseux notamment pour les défauts infra-osseux volumineux et où la présence d'un support physique était jugée nécessaire.

L'ajout de substituts osseux aux dérivés de la matrice amélaire a montré une amélioration du gain d'attache clinique, de la réduction de la profondeur de poche, du gain osseux radiographique et une diminution des récessions gingivales post opératoires supérieure à l'utilisation de dérivés de la matrice amélaire seuls (47,61)

1.3 Résultats et limites de la technique de régénération des défauts infra-osseux dite classique.

L'Emdogain, Straumann® est la formulation commerciale la plus communément utilisée pour la régénération tissulaire induite. Avec un recul de plus de 10 ans, nous avons pu observer les limites des résultats obtenus en régénération parodontale. (84)

L'utilisation de dérivés de la matrice amélaire entraîne un gain osseux et un gain d'attache clinique ainsi qu'une réduction de la profondeur de poche supérieure aux lambeaux d'assainissement seuls (87). Un gain d'attache clinique moyen de 1,3mm et osseux de 1,04mm, ainsi qu'une diminution de la profondeur de poche de 0,92 mm en moyenne est observé. (47)

Cependant, l'utilisation de l'Emdogain, Straumann® est difficile en pratique. En effet, il n'offre pas de stabilité dimensionnelle et, est inhibé par les produits sanguins ce qui rend son utilisation difficile. Miron RJ et coll., dans une étude menée en 2012, ont évalué l'absorption des dérivés de la matrice amélaire à la surface des particules minérales osseuses naturelles en présence de sang. Ils ont conclu que la contamination sanguine du matériau de greffe osseuse avant le mélange avec les dérivés de la matrice peut inhiber leurs absorptions et donc diminuer les résultats cliniques lors d'une chirurgie de régénération parodontale des défauts infra-osseux. (57)

Dans une étude menée par Laaksonen et coll., il a été mis en évidence que les fluides issus des sulcus parodontaux entraînent une dégradation d'Emdogain, Straumann®. Cette dégradation est majorée si le patient présente une maladie parodontale. Ainsi, la dégradation de l'Emdogain, Straumann® par ces fluides entraîne une diminution de la prolifération des cellules du ligament parodontal. (84)

Une étude menée par Liu et coll., a également montré que l'utilisation de dérivés de la matrice amélaire ou d'une technique de régénération tissulaire guidée n'apporte aucun bénéfice clinique et radiographique lorsqu'ils sont utilisés en complément d'un lambeau de préservation papillaire. (55)

Dans une autre étude menée par Laaksonen et coll. en 2008, il a été démontré que l'utilisation de dérivés de la matrice amélaire favorise la production, la migration et la prolifération de métastases des cellules carcinoïdes de la langue. Ainsi, son utilisation est largement déconseillée chez les patients atteints de lésions malignes avérées ou suspectées. (51)

Il soulève également une question éthique et religieuse. Étant un produit d'origine porcine, son utilisation peut être refusée par des patients issus de certaines communautés religieuses et végétariennes. La recherche d'autres matériaux de régénération parodontale est donc, aux vues des arguments cités précédemment, un point essentiel.

De plus, les régénérations tissulaires guidées ne sont pas exemptées de complications post-opératoires. En effet, sont définies comme des complications les situations cliniques suivantes : exposition de la membrane, infection du site opératoire visible par des suppurations, une absence de fermeture du site opératoire, l'apparition d'un œdème ou d'un érythème, une nécrose, des douleurs persistantes ou une déhiscence du lambeau. (71)

Une exposition de la membrane peut entraîner un échec de l'intervention chirurgicale. En effet, si les surfaces membranaires sont colonisées par le biofilm bactérien cela entraîne une inflammation pouvant compromettre le succès de l'intervention. Les dérivés de la matrice amélaire peuvent également conduire à des échecs chirurgicaux lorsqu'il n'y a pas de résultats cliniques de régénération parodontale. (71)

2 Régénération des défauts infra-osseux parodontaux à l'aide de l'acide hyaluronique.

2.1 L'acide hyaluronique pour la régénération parodontale.

2.1.1 *L'acide hyaluronique*

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane. Il est composé de longues chaînes droites d'unités disaccharidiques de glucides aminés répétitives : le N-acétylglucosamine et l'acide D glucuronique liés par une liaison glycosidique. La formule brute de l'acide hyaluronique, illustré sur la figure N°2, est : C₁₄H₂₁NO₁₁.

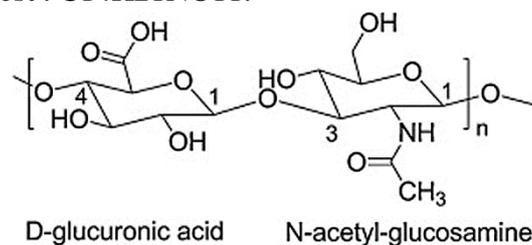


Figure N°2 : Formule moléculaire de l'acide hyaluronique (21)

D'après Dahiya P, Kamal R. *Hyaluronic Acid: a boon in periodontal therapy.* *N Am J Med Sci.* 2013 May;5(5):309-15.

Présent dans la majorité des tissus des vertébrés, il possède diverses fonctions physiologiques et structurelles. Il est notamment capable d'établir des interactions cellulaires et extracellulaires, de réguler la pression osmotique, et de lubrifier les tissus. Toutes ces fonctions aident à maintenir l'intégrité structurelle et homéostatique des tissus. (21, 72) Il est en effet capable de se lier, grâce à des liaisons covalentes ou des interactions de charges opposées, à de nombreux autres composants comme l'eau ou des facteurs de croissances. (54, 49, 52) Il est aussi capable de se lier de manière covalente à des surfaces métalliques. Il est largement utilisé en ingénierie tissulaire comme hydrogel pour étudier la régénération tissulaire. (13, 40)

L'acide hyaluronique se décline sous de multiples variants. La longueur de la chaîne est la seule caractéristique distinctive entre ses variants, modifiant ainsi les propriétés de l'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique est présent dans tous les tissus parodontaux, et notamment dans les tissus parodontaux non minéralisés tels que les tissus kératinisés et le ligament parodontal. Il est également est, mais en plus faible quantité, dans les tissus minéralisés alvéolaires et cémentaires. L'acide hyaluronique de haut poids moléculaire présent dans les tissus parodontaux est synthétisé par les enzymes *hyaluronanes synthases* (HAS1, HAS2 et HAS3) présent dans : les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules desmodontales, les cémentoblastes et les ostéoblastes. (27)

L'acide hyaluronique utilisé en odontologie est de haut poids moléculaire réticulé dans le but de ralentir sa dégradation et l'innocuité de ses produits de dégradation. (27)

2.1.2 Propriétés hygroscopiques de l'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique a d'importantes propriétés hydrophiles, rhéologiques et viscoélastiques qui fluctuent avec les changements de température, de pH, et d'environnement ionique. (72)

L'acide hyaluronique possède des propriétés hygroscopiques très fortes qui permettent à 1g d'acide hyaluronique d'attirer et de retenir jusqu'à 6L d'eau, occupant ainsi un volume 30 à 50 fois supérieur à son volume initial (86). Il a des fonctions dans le remplissage de l'espace, de lubrification, d'absorption des chocs et d'exclusion des protéines. (21)

2.1.3 Propriétés viscoélastiques de l'acide hyaluronique.

Ses propriétés viscoélastiques intéressent les procédures de régénération parodontale en maintenant les espaces et notamment le caillot sanguin, et en protégeant les surfaces de la pénétration d'agents pathogènes viraux ou bactériens. (33)

2.1.4 Propriétés bactériostatiques de l'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique exerce un effet bactériostatique en fonction de son poids moléculaire et de sa concentration. Une concentration élevée d'acide hyaluronique de faible poids à 1,0 mg/mL montre un effet bactériostatique sur les souches bactériennes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris*, *Staphylococcus aureus* et *Propionibacterium acne*, que l'on trouve couramment dans les lésions gingivales buccales et les plaies parodontales. (46)

Cette propriété est bénéfique pour minimiser la contamination bactérienne des sites opératoires lorsqu'elle est utilisée dans la chirurgie de régénération parodontale (46). Une réduction de la charge bactérienne sur des sites ayant subi des procédures chirurgicales à visée régénérative permet d'améliorer les résultats cliniques. Une application clinique d'acide hyaluronique pendant la procédure chirurgicale réduit ainsi la contamination bactérienne du site opératoire, réduisant le risque d'infection post-chirurgicale et favorisant la régénération parodontale.

2.1.5 Régulation de l'inflammation par l'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique intervient dans la régulation du processus inflammatoire post-opératoire :

-S'il est de haut poids moléculaire son rôle est anti-inflammatoire, anti-angiogénique (64) et immunosuppresseur (54,58). Abondant dans les espaces extracellulaires et notamment dans la couche basale de l'épiderme, il est capable de protéger les tissus contre les lymphocytes médiateurs de la cytolyse (8), de supprimer la réponse septique (49), de maintenir une tolérance immunitaire (41), d'induire la production de macrophages immunosuppresseurs (41). Il module également la réponse immunitaire en réduisant l'expression de cytokines pro-inflammatoires. C'est celui qu'on utilise en parodontologie.

L'acide hyaluronique de bas poids moléculaire est le reflet d'un état de stress tissulaire. Son rôle sera à contrario pro-inflammatoire, immuno-stimulant, et favorisera la néoangiogenèse (105,28,72). Sous sa forme la plus petite, le tétrasaccharide, il est capable d'induire un choc thermique et de supprimer l'apoptose cellulaire (28). Il n'est pas utilisé en Parodontologie.

2.1.6 Autres propriétés de l'acide hyaluronique.

Des propriétés de biocompatibilité, d'effet anti-œdémateux, anti-oxydant et non antigénique, sont également décrits. (98)

L'application d'acide hyaluronique topique réduit la douleur post-opératoire et la sensation de brûlure, et accélère la cicatrisation des sites opératoires palatins. (60)

Après l'apparition d'une plaie, les hyaluronidases hydrolysent l'acide hyaluronique en oligomères de tailles variables capables de moduler les phénomènes inflammatoires et angiogéniques au cours des premières étapes de la cicatrisation, puis de remodeler progressivement le tissu au cours des dernières étapes. L'acide hyaluronique agit via l'interaction avec des récepteurs cellulaires spécifiques (CD44 et RHAMM). C'est grâce à la modularité de sa structure tridimensionnelle que l'acide hyaluronique favorise l'adhésion et la migration des molécules et des cellules nécessaires lors de la cicatrisation. Il est également un produit de référence dans la cicatrisation de la peau en dermatologie. (60)

2.2 Résultats des études in vitro.

2.2.1 *Résultats des études in vitro sur l'os parodontal.*

Les études in vitro réalisées ont étudié la capacité de l'acide hyaluronique à induire l'ostéogénèse parodontale à travers différents marqueurs de différenciation ostéogénique comme la protéine morphogénétique osseuse, l'ostéonectine, et des facteurs de croissances ostéogéniques.

Pilloni et coll. en 1998 (65) ont montré que l'application d'acide hyaluronique de faible poids moléculaire (30 à 40 kDa) était capable d'induire, in vitro, la calcification et la formation de colonies osseuses sur les cellules mésenchymateuses de calvaria digérées par des enzymes d'embryons de souris. L'acide hyaluronique de haut poids moléculaire induisait une diminution statistiquement significative de la prolifération cellulaire.

Cette capacité d'ostéogénèse de l'acide hyaluronique est confirmée par les résultats d'une étude in vitro de Cirligeriu et coll. de 2018 visant à évaluer l'effet de l'acide hyaluronique associé à des substituts osseux sur un modèle en matrice chorioallantoïque d'embryons de poussin. Le dosage des facteurs de transcription des gènes capables de synthétiser et de minéraliser la matrice osseuse (Runt 2, l'ostéonectine et la protéine morphogénétique osseuse 4) a démontré que les substituts osseux combinés à l'acide hyaluronique semblent être la meilleure association pour une réponse non inflammatoire appropriée dans l'augmentation de la crête alvéolaire. (16) En effet, l'association d'acide hyaluronique aux substitut osseux a induit une différenciation ostéoprogénitrice et ostéoblastique des cellules mésenchymateuses de la matrice chorioallantoïque par les cellules ostéoblastiques avec une réponse angiogénique soutenue non liée à l'inflammation.

Dans une autre étude in vitro menée par Fujioka-Kobayashi et coll. en 2016, il a été conclu que l'acide hyaluronique associé à la protéine de morphogénie osseuse humaine recombinante 9 pouvait servir de stimulant pour divers facteurs de croissance. Il induit la différenciation et la prolifération des ostéoblastes notamment en stimulant la production d'ARNm d'ostéocalcine par les lignées cellulaires pré-ostéoblastiques. (35)

L'impact de l'utilisation d'acide hyaluronique sur le potentiel ostéogénique des précurseurs ostéoblastiques a été mis en évidence sur une étude d'Asparuhova et coll. de 2020. (3) L'acide hyaluronique est capable de stimuler la croissance des lignées cellulaires ostéoprogénitrices en maintenant leurs caractères de cellules souches. Il stimule l'expression des gènes codant pour les protéines de la matrice osseuse. Son utilisation in vitro stimule la croissance des lignées ostéoprogénitrices, l'expression des gènes codant pour les protéines de la matrice osseuse, les facteurs de croissance TGF- β 1 et FGF-1, le facteur de transcription Sox2, ainsi que la phosphorylation des molécules de signalisation en aval de Smad2 et Erk1/2. Il participe également à la régulation de l'équilibre entre prolifération et différenciation des cellules ostéoblastiques.

Une étude de Kyyak et coll. menée en 2021 montre que l'association d'acide hyaluronique à des substituts osseux bovins provoque une augmentation de la viabilité, de la migration, et de la

prolifération des ostéoblastes humains. Ce qui confirme que l'utilisation d'acide hyaluronique combiné aux substituts osseux semble être une alternative prometteuse à leur utilisation seule pour la régénération osseuse parodontale. (50)

L'ensemble de ces études in vitro, résumées dans le tableau N°1 ci-dessous, tendent à démontrer le potentiel ostéo-inducteur de l'utilisation d'acide hyaluronique sur la migration, la différenciation et la prolifération des cellules ostéoblastiques, ainsi que sur les facteurs de croissance ostéoblastiques qui nous intéressent dans la régénération parodontale.

Tableau N° 1 - Etudes in vitro

Etude, Auteur, Année	Objectifs	Méthodes	Résultats
Pilloni A, Bernard GW. Année : 1998 Référence : (51)	Évaluer l'effet de l'utilisation d'acide hyaluronique sur la calcification et la formation osseuse dans un système d'ostéogenèse in vitro sur des cellules mésenchymateuses de calvarias traité par des enzymes d'embryons de souris.	Des cellules mésenchymateuses digérées par des enzymes d'embryons de souris ont été cultivées dans un milieu BGJb avec sept poids moléculaires différents (30, 40, 90, 160, 550, 660 et 1300 kDa). Les doses pour chaque poids moléculaire étaient de 0,5, 1,0 et 2,0 mg/ml.	- Avec l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire (30 et 40 kDa), les colonies osseuses étaient identifiables sur une base de fibroblastes confluentes à J10. - L'AH de poids moléculaire élevé n'a montré aucune formation significative de colonies osseuses, et une inhibition de la croissance cellulaire.
Fujioka-Kobayashi, et coll. Année : 2016 Référence : (35)	Étudier l'utilisation d'acide hyaluronique en association avec la protéine morphogénique humaine recombinante 9 (rhBMP9) sur la différenciation et la prolifération des lignées cellulaires pré-ostéoblastiques.	Les pré-ostéoblastes ont été étudiés en comparant les milieux de culture : - Le plastique de culture tissulaire - L'acide hyaluronique seul - L'acide hyaluronique + rhBMP9. La prolifération cellulaire a été étudiée par un test MTS et la différenciation des ostéoblastes a été étudiée par l'activité de la phosphatase alcaline (coloration au rouge alizarine et PCR en temps réel).	L'acide hyaluronique a montré une capacité à induire la différenciation des ostéoblastes en augmentant les niveaux d'ARNm d'ostéonectine et en augmentant la coloration au rouge alizarine à 14 jours, témoin de la différenciation ostéoblastique. L'acide hyaluronique peut servir de transporteur pour des facteurs de croissance tel que rhBMP9, inducteur puissant et prometteur de la différenciation des ostéoblastes.
Cirligeriu L, et coll. Année : 2018 Référence : (16)	Évaluer l'interaction entre la membrane chorioallantoïque d'embryons de poulet comme modèle et les substituts osseux combinés à l'acide hyaluronique sur la réponse microscopique et immunohistochimique par les facteurs de transcription : Runt 2, l'ostéonectine et la protéine morphogénique osseuse 4.	Les substituts osseux spongieux et corticaux d'origine équine ou bovine, entièrement désantigénés enzymatiquement (Bio-Oss, Geistlich® BIO-GEN, Alpha-Bio®) ont été mis en suspension dans trois excipients différents : de l'acide hyaluronique, (Hyadent BG, Regedent®), une solution saline stérile, et une combinaison d'acide hyaluronique et de solution saline stérile.	L'association acide hyaluronique et substitut osseux a induit une différenciation ostéoprogénitrice et ostéoblastique des cellules mésenchymateuses de la matrice chorioallantoïque par les cellules ostéoblastiques avec une réponse angiogénique soutenue non liée à l'inflammation.

<p>Asparuhova et coll. Année : 2020 Référence : (3)</p>	<p>Étudier l'impact de l'utilisation de deux formulations d'acide hyaluronique sur le potentiel ostéogénique des précurseurs ostéoblastiques.</p>	<p>Les taux de prolifération des cellules stromales mésenchymateuses et pré-ostéoblastiques traitées à l'HA ont été déterminés par dosage de la 5-bromo-20-désoxyuridine. L'expression des gènes codant pour les marqueurs de différenciation ostéogénique, la prolifération, et les cellules souches, dans les cellules traitées à l'HA ont été analysés par transcription inverse quantitative-amplification en chaîne par polymérase (qRT-PCR) et techniques d'immunoblot.</p>	<p>L'acide hyaluronique a : -stimulé la croissance des lignées ostéoprogénitrices, l'expression des gènes codant pour les protéines de la matrice osseuse, les facteurs de croissance TGF-β1 et FGF-1, le facteur de transcription Sox2, ainsi que la phosphorylation des molécules de signalisation en aval Smad2 et Erk1/2 -inhibé les marqueurs de différenciation ostéogénique tardifs et diminué la signalisation de la protéine morphogénétique osseuse.</p>
<p>Kyyak S, et coll. Année: 2021 Référence : (50)</p>	<p>Analyser l'influence de la biofonctionnalisation des substituts osseux bovins par l'acide hyaluronique sur les cellules ostéoblastiques humaines.</p>	<p>Les substituts osseux bovins été incubés avec des ostéoblastes humaines avec et sans acide hyaluronique ou seuls. La viabilité, la migration et la prolifération cellulaire ont été analysées par coloration par fluorescence, test de blessure par égratignure et test MTT à J+3,7 et 10.</p>	<p>Une viabilité cellulaire accrue a été démontrée pour le substitut avec acide hyaluronique par rapport au substitut seul et au contrôle. La migration cellulaire et le taux de prolifération des cellules ostéoblastiques étaient augmentés par l'utilisation d'acide hyaluronique.</p>

2.2.2 Résultats des études in vitro sur le ligament parodontal.

La régénération du ligament parodontal est indispensable à la création d'une nouvelle attache. L'impact de l'utilisation de l'acide hyaluronique in vitro sur la compatibilité, la prolifération et la différenciation des cellules du ligament parodontal a été étudié dans plusieurs études, résumées dans le tableau N°2.

Notamment par Fujioka-Kobayashi et coll. en 2017, dont les résultats ont montré que l'acide hyaluronique (réticulé ou non) a maintenu une viabilité élevée des cellules du ligament parodontal, une prolifération accrue et une différenciation ostéogénique précoce (34). Cependant, l'acide hyaluronique était systématiquement associé à une diminution significative de la différenciation ostéogénique tardive des cellules du ligament parodontal.

L'acide hyaluronique est capable d'induire des changements morphologiques des surfaces dentinaires en augmentant la rugosité de cette surface. En effet, Andrea Mueller et coll. en 2017 ont montré que l'acide hyaluronique est biocompatible et qu'il influence favorablement la survie, l'attachement et la propagation des cellules du ligament parodontal aux surfaces dentinaires en les rendant plus rugueuses. (1) Cette modification de surface est majorée par l'application d'un acide hyaluronique réticulé.

Tableau N°2 – Etudes in vitro sur le ligament parodontal

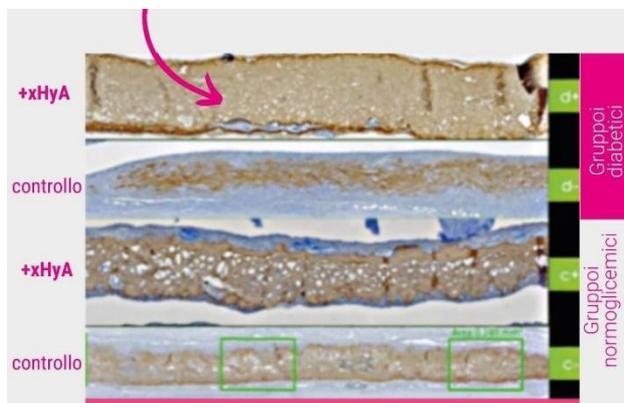
Etudes : nom et année	Objectifs	Méthode	Résultats
<p>Fujioka-Kobayashi, M et coll.</p> <p>Année : 2017</p> <p>Référence : (34)</p>	<p>Étudier l'effet de l'utilisation d'acide hyaluronique sur la compatibilité, la prolifération et la différenciation des cellules du ligament parodontal in vitro.</p>	<p>L'AH réticulé et l'AH non réticulé ont été testés sur les cellules du ligament parodontal ensemencées avec 7 concentrations différentes.</p> <p>La viabilité cellulaire est évaluée par dosage de MMP2 et IL-1. La prolifération cellulaire et le potentiel ostéogénique des cellules ligamentaires ont été évalués par l'activité de la phosphatase alcaline, l'immuno coloration du collagène 1 et de l'ostéocalcine. Le dosage de l'expression des gènes codant pour Runx2, COL1, ALP et l'ostéocalcine a également été réalisé.</p>	<p>L'utilisation d'acide hyaluronique (réticulé ou non) montre une viabilité, une prolifération accrue des cellules ligamentaires.</p> <p>Diminution des marqueurs phosphatase alcaline, collagène 1 et de la différenciation ostéogénique précoce (ARNm des gènes RunX, COL 1 et ostéocalcine).</p>
<p>Andrea Mueller, et coll.</p> <p>Année : 2017</p> <p>Référence: (1)</p>	<p>Analyser les changements morphologiques des surfaces dentinaires après l'utilisation d'acide hyaluronique et étudier l'influence sur la survie, l'attachement et la propagation des cellules du ligament parodontal aux disques dentinaires.</p>	<p>L'acide hyaluronique réticulé et non réticulé a été appliqué sur des disques dentinaires. Les changements morphologiques de la dentine ont ensuite été évalués à l'aide de la microscopie à balayage électronique.</p> <p>Les cellules du ligament ont été ensemencées dans trois dilutions : (1:100), (1:10) et HA enduit directement sur les disques dentinaires.</p>	<p>La texture de surface de la dentine est devenue plus rugueuse par l'application d'acide hyaluronique (notamment réticulé).</p> <p>Les cellules ligamentaires ensemencées sur les disques de dentines revêtus de HA ont démontré un taux de survie proche de 100 % démontrant une biocompatibilité. L'HA non réticulé augmente le nombre de cellules à 8 h, tandis que l'HA réticulé a amélioré la propagation des cellules.</p>

Les résultats obtenus pour ces études in vitro étayent l'hypothèse selon laquelle l'application d'acide hyaluronique permettrait une régénération du ligament parodontal intéressante dans la recherche d'une régénération parodontale grâce à ces propriétés biocompatibles, d'amélioration de la survie, de la propagation et de l'attachement des cellules du ligament parodontal humain.

2.2.3 Résultats des études in vitro sur le collagène et les fibroblastes parodontaux.

L'acide hyaluronique est aussi capable d'induire la régénération de l'épithélium et du tissu conjonctif parodontal comme le montre une étude in vitro réalisée par Asparuhova et coll. en 2019. L'acide hyaluronique a augmenté l'expression par les fibroblastes des gènes codant pour : des facteurs pro-prolifératifs, pro-migratoires et pro-inflammatoires, le collagène de type III, (caractéristique de la cicatrisation des plaies sans cicatrice,) sur les fibroblastes humains. (4). L'acide hyaluronique est donc susceptible de ne pas altérer le processus de guérison en prolongeant l'inflammation ou en provoquant une expression excessive de metalloprotéinases matricielles sur le site opératoire.

Dans une autre étude in vitro de Eliezer et coll. en 2019, il a été montré que l'immersion d'une membrane de collagène dans une solution d'acide hyaluronique diminuait sa dégradation et sa résorption dans des conditions de diabète induites chez le rat. A contrario, la dégradation d'épaisseur de la membrane collagénique était accélérée chez les rats diabétiques sans acide hyaluronique.



Sur la figure N°3, nous constatons que l'application d'acide hyaluronique permet d'augmenter la conservation de l'épaisseur de la membrane collagénique dans des cas de diabète induits ainsi que dans les groupes normaux glycémiques.

Figure N°3 : Eliezer M et al. L'acide hyaluronique ralentit la dégradation de la membrane de collagène chez les rats diabétiques non contrôlés. *J Periodontol Res.* 2019;00:1-9.fdf (29)

On peut donc en conclure que l'immersion dans l'acide hyaluronique retarde la dégradation des membranes collagéniques chez les diabétiques, ce qui montre bien le potentiel de régénération parodontale de l'acide hyaluronique. (29) Les résultats des études in vitro citées ci-dessus sont résumés dans le tableau N°3.

Tableau N°3 – Etudes in vitro sur le collagène et les fibroblastes parodontaux.

Etudes : Nom et année	Objectifs	Méthodes	Résultats
<p>Asparuhova et coll.</p> <p>Année : 2019</p> <p>Référence : (4)</p>	<p>Évaluation des effets de l'utilisation de deux formulations d'acide hyaluronique sur les fibroblastes oraux humains impliqués dans la cicatrisation et la régénération des tissus mous parodontaux.</p>	<p>L'expression des gènes liés à la cicatrisation des plaies parodontales et l'activation des kinases de signalisation ont été respectivement analysées par qRT-PCR et immunotransfert.</p> <p>Permettant d'évaluer les capacités métaboliques, prolifératives et migratoires des fibroblastes palatins et gingivaux humains primaires traités par acide hyaluronique.</p>	<p>L'acide hyaluronique a maintenu la viabilité des fibroblastes oraux et a augmenté leurs capacités prolifératives et migratoires. Il a augmenté l'expression des gènes codant pour la cicatrisation sans cicatrice des tissus mous, ainsi que l'expression de gènes codant pour des facteurs pro-prolifératifs, pro-migratoires et pro-inflammatoires, avec seulement un effet modéré sur ces derniers dans les fibroblastes gingivaux.</p> <p>Pour les fibroblastes palatins, un effet indirect de l'acide hyaluronique sur l'expression des métalloprotéinases matricielles 2 et 3 a été détecté.</p> <p>Les molécules de signalisation Akt, Erk1/2 et p38 ont été identifiées comme molécules par lesquelles l'acide hyaluronique exerce son effet sur les fibroblastes oraux.</p>
<p>Eliezer M et coll.</p> <p>Année : 2019</p> <p>Référence : (29)</p>	<p>Examiner la biocinétique in vivo de l'immersion d'une membrane de collagène dans une solution d'acide hyaluronique sur sa dégradation dans des conditions de diabète induites par la streptozotocine dans un modèle sous-cutané de calvaria de rat.</p>	<p>Les membranes de collagène ont été trempées dans de l'acide hyaluronique réticulé.</p> <p>L'adsorption des protéines et la libération d'acide hyaluronique ont été quantifiées par ELISA. Le diabète a été induit chez 16 rats, et 16 rats sains ont servi de contrôle. 17 membranes ont été immergées dans l'acide hyaluronique et 17 dans du PBS. Quatorze jours après la chirurgie, les trente-deux animaux ont été sacrifiés.</p>	<p>Les membranes de collagène adsorbent 80 % de la teneur totale en acide hyaluronique. Après 10 jours, 36,3 % de l'acide hyaluronique initial restait sur les membranes.</p> <p>Le diabète réduit l'épaisseur des membranes.</p> <p>L'acide hyaluronique maintient l'épaisseur de la membrane collagénique.</p> <p>L'acide hyaluronique a augmenté la teneur résiduelle en collagène dans le groupe diabétique.</p>

2. Résultats des études animales.

Les études animales récentes réalisées, résumées dans le tableau N°4, ont mis en évidence le potentiel de régénération parodontale de l'acide hyaluronique. Ces résultats viennent s'ajouter aux études menées précédemment comme celle de Sasaki et coll. en 1995 (74) qui suggérait que l'acide hyaluronique est capable d'accélérer la formation de nouvel os grâce à la différenciation des cellules mésenchymateuses dans les plaies osseuses. Huang et coll. en 2003 (38) et De Brito Berezza et coll. en 2012 (23) avaient démontré les propriétés ostéogéniques et ostéo-inductives de l'acide hyaluronique associé à des substituts de greffe osseuse grâce à ses effets stimulants sur les ostéoblastes parodontaux.

Ainsi dans une étude pilote menée par Kim et coll. en 2016 chez le chien, évaluant l'effet de l'utilisation d'acide hyaluronique sur la cicatrisation des alvéoles infectées par des lésions endo-parodontales, il a été observé que les propriétés ostéo-inductrices, bactériostatiques et anti-inflammatoires de l'acide hyaluronique permettent d'améliorer la formation osseuse et d'accélérer la cicatrisation de façon statistiquement significative (45).

Dans une seconde étude de Kim et coll. menée en 2019, il a également été mis en évidence que la minéralisation et l'expression de l'ostéocalcine étaient plus élevées dans le traitement des lésions endo-parodontales avec de l'acide hyaluronique en favorisant la formation osseuse. (44)

Shirakata et coll. ont montré en 2021 que l'utilisation d'acide hyaluronique permet une augmentation de la création de nouvelles attaches et de nouvel os, qu'il soit utilisé seul ou combiné à une matrice collagénique dans le traitement des défauts infra-osseux parodontaux à deux parois chez le chien.

De plus, l'utilisation combinée d'une matrice collagénique avec de l'acide hyaluronique montre une augmentation quantitativement plus importante de nouvel os, de nouveau ligament parodontal et de nouveau ciment par rapport à l'utilisation d'acide hyaluronique seul (Figure N°4). (79)

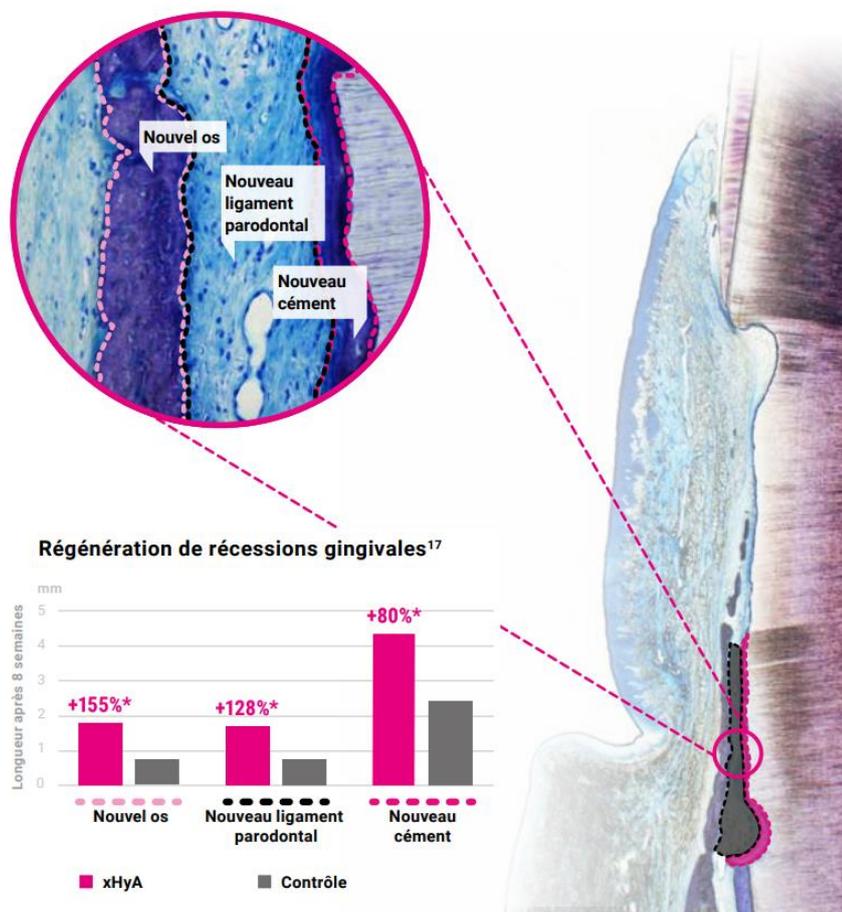


Figure N°4:

Résultats de l'utilisation d'AH sur les récessions gingivales, Shirakata et coll. 2021. (79)

Dans une seconde étude de Shirakata et coll. 2021 confortant les résultats précédents, il a été conclu que la cicatrisation des récessions gingivales traitées par lambeau déplacé coronairement avec de l'acide hyaluronique chez le chien, montre des preuves histologiques de régénération parodontale supérieure à un lambeau déplacé coronairement seul.

Les étapes du protocole clinique sont iconographiées dans la figure N°5.

Figure N°5 - Photographies cliniques de la procédure expérimentale Shirakata et coll. (79) :

-A. Lambeau déplacé coronairement seul.

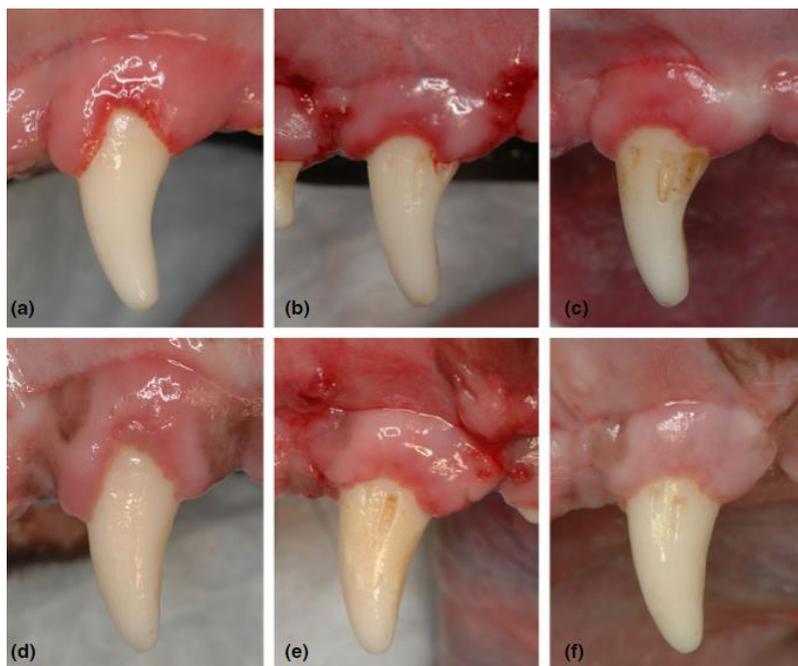
-B. Résultats à 2 semaines de cicatrisation.

-C. Résultats à 10 semaines de cicatrisation.

-D. Lambeau déplacé coronairement avec gel d'HA réticulé.

-E. Résultats à 2 semaines.

-F. -Résultats à 10 semaines.



Les récessions gingivales ainsi que les profondeurs de poches parodontales étaient cliniquement et statistiquement réduites dans le groupe traité par une approche combinée à l'acide hyaluronique. De même, le gain d'attache clinique, le gain osseux, la formation de ciment et de ligament parodontal étaient significativement plus importants dans le groupe traité avec de l'acide hyaluronique par rapport au groupe traité par lambeau déplacé coronairement seul. (80)

Tableau N° 4 - Etudes animales

Etude : Nom et année.	Objectifs	Méthodes	Résultats
De Brito Bezerra B, et coll. Année : 2012 Référence : (23)	Évaluer l'effet ostéo-inducteur de l'utilisation d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire sur la cicatrisation osseuse après ablation de la moelle osseuse.	Des os corticaux de fémurs de rat ont été perforés et les cavités médullaires excavées ont été remplies avec de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire. A J+1, 2, 4, 7 et 14 après l'ablation, les fémurs ont été examinés par microscopie optique, à transmission et à balayage.	Avec acide hyaluronique : une nouvelle formation osseuse sur les surfaces péri- et endo-osseuses des os était visible à J+4 (contre J+7 pour le témoin). A J+7, les cavités médullaires étaient complètement remplies de néo-os trabéculaires (contre 2 semaines pour le témoin).
Auteurs: Sasaki T et coll. Année : 1995 Référence : (74)	Évaluer l'utilisation d'acide hyaluronique à différentes concentrations et différents poids moléculaire sur la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse sur des cellules mésenchymateuses de calvarias de rats.	Des cellules mésenchymateuses de crânes de rats ont été cultivées avec l'ajout de HA de trois poids moléculaires différents (2300, 900 et 60 kDa). Puis 0,5, 1,0 et 2,0 mg/mL de HA pour chaque poids moléculaire a été ajouté au milieu. La prolifération et la différenciation cellulaire ont été évaluées par dosage de l'incorporation de thymidine, l'activité de la phosphatase alcaline et l'expression du gène de l'ostéocalcine. Les effets de l'HA sur la formation osseuse ont été examinés en utilisant la coloration au rouge Alizarine pour la minéralisation.	L'HA de faible poids moléculaire (60 kDa) stimule la croissance cellulaire, augmente l'expression de l'ARNm de l'ostéocalcine de manière dose-dépendante, mais ne présente pas d'effet sur l'activité de la phosphatase alcaline et la minéralisation osseuse. Les HA de haut poids (900 et 2300 kDa) augmentent l'activité de la phosphatase alcaline, de manière dose-dépendante et stimulent la minéralisation cellulaire à respectivement 126 % et 119 % des témoins chez la dose de 1,0 mg/mL.
Auteurs: Huang, L et coll. Année : 2003 Référence : (38)	Évaluer les effets de l'utilisation d'un gel d'acide hyaluronique à 1 % en combinaison avec une éponge de collagène résorbable dans la cicatrisation des défauts osseux de taille critique chez le rat.	Deux défauts infra-osseux de 5 mm de diamètre ont été créés. Les rats ont reçu un traitement : 1 % HA seul, éponge collagénique imbibée de gel HA à 1 %, témoin ou éponge seule. Après sacrifice à J+60, le remplissage osseux a été mesuré comme la différence entre la taille initiale et la taille finale du défaut.	Les défauts infra osseux traités avec : un gel HA à 1 % ou un gel HA à 1 % + éponge ont une couche plus épaisse de tissu conjonctif et plus d'os nouveau formé dans les marges des défauts. L'association gel HA 1% + éponge avait un remplissage osseux plus important ($0,96 \pm 0,14$ mm) que les groupes témoins ($0,5 \pm 0,02$ mm).

<p>Auteurs : Kim JJ, et coll.</p> <p>Année : 2016</p> <p>Référence : (45)</p>	<p>L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de l'utilisation d'acide hyaluronique sur la cicatrisation d'alvéoles infectées chez le chien.</p>	<p>Les troisièmes prémolaires mandibulaires des chiens ont été hémisectionnées et les racines distales extraites. Puis, des lésions endo-parodontales ont été induites sur les racines mésiales. A 4 mois, les racines mésiales ont été extraites. L'HA a été appliqué dans l'alvéole du groupe test et aucun traitement n'a été administré à l'autre groupe. Puis des évaluations histologiques ont été réalisées.</p>	<p>Dans le groupe témoin, les alvéoles étaient remplies d'os minéralisé $47,80\% \pm 6,60\%$ et de moelle osseuse $50,47\% \pm 6,38\%$</p> <p>dontre : $63,29\% \pm 9,78\%$ et de $34,73\% \pm 8,97\%$ pour le groupe test.</p> <p>Il y a une différence statistiquement significative entre les groupes. Des lignes d'inversions et un abondant alignement d'ostéoblastes ont été observés dans les parties médianes et apicales des alvéoles du groupe test.</p>
<p>Auteurs : Kim JJ, et coll.</p> <p>Année : 2019</p> <p>Référence : (44)</p>	<p>Évaluer l'effet de l'utilisation d'acide hyaluronique sur la cicatrisation des alvéoles après extraction de dents infectées par rapport à la protéine morphogénétique osseuse humaine recombinante-2 (rhBMP-2).</p>	<p>Les 3ème et 4ème prémolaires mandibulaires de six chiens ont été hémisectionnées et les racines distales ont été extraites. Puis des lésions endo-parodontales combinées ont été induites sur les racines mésiales. A 4 mois, les racines mésiales ont été extraites. Les chiens ont été répartis en quatre groupes : contrôle, éponge de collagène résorbable seule, gel d'acide hyaluronique 1 % + éponge, ou rhBMP-2 + éponge. A 3 mois de guérison, les chiens ont été sacrifiés pour analyse tomodensitométrique et histologique.</p>	<p>Une prolifération osseuse alvéolaire a été observée dans les groupes avec acide hyaluronique + éponge et rhBMP-2 + éponge. La densité du volume osseux n'était pas significativement différente entre tous les groupes.</p> <p>Sur la partie crestale, la minéralisation et l'expression de l'ostéocalcine étaient plus élevées dans les groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -acide hyaluronique + éponge - rhBMP-2 + éponge
<p>Auteurs: Shirakata Y et coll.</p> <p>Année : 2021</p> <p>Référence : (79)</p>	<p>Evaluation histologique des effets de l'utilisation d'acide hyaluronique réticulé seul ou combiné à une matrice de collagène sur la cicatrisation et la régénération des plaies parodontales dans les défauts infra-osseux.</p>	<p>Des défauts infra-osseux à deux parois (5 mm de largeur et de profondeur) ont été créés chirurgicalement au niveau des faces distales et mésiales des prémolaires mandibulaires chez six chiens.</p> <p>Les 24 défauts ont été traités au hasard par :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lambeau de débridement + HA, -Lambeau + éponge, -Lambeau + HA + éponge 	<p>Gain attache clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lambeau + HA ($2,43 \pm 1,25$ mm) -Lambeau + HA + éponge collagénique ($2,60 \pm 0,99$ mm) - Lambeau seul ($0,55 \pm 0,99$ mm). <p>Parmi les quatre groupes, le groupe acide hyaluronique avec éponge collagénique a démontré la plus grande quantité de tissus régénérés, bien qu'aucune différence statistiquement significative dans l'un des paramètres histométriques n'ait été observée entre les groupes avec acide hyaluronique seul et ou associé à l'éponge collagénique.</p>

		<p>- Lambeau seul (contrôle).</p> <p>A 2 mois, les animaux ont été sacrifiés pour évaluation histologique.</p>	
<p>Shirakata Y, et coll.</p> <p>Année : 2021</p> <p>Référence : (80)</p>	<p>Évaluer cliniquement et histologiquement la cicatrisation des récessions gingivales traitées par lambeau d'avancée coronaire avec ou sans acide hyaluronique réticulé chez le chien.</p>	<p>Des récessions gingivales vestibulaires ont été créées chirurgicalement sur deux canines maxillaires chez 8 chiens. Après 8 semaines d'accumulation de plaque, les 16 défauts ont été traités soit avec lambeau seul, soit en association avec du gel d'acide hyaluronique. Les résultats cliniques et histologiques ont été évalués à 10 semaines après la chirurgie.</p>	<p>Diminution statistiquement significative de la récession gingivale pour les deux groupes. Le gain d'attache clinique et la largeur de la récession gingivale étaient en faveur du groupe traité avec AH.</p> <p>La formation osseuse était statistiquement significativement plus importante dans le groupe avec AH que dans le groupe témoin ($1,84 \pm 1,16$ mm contre $0,72 \pm 0,62$ mm).</p> <p>La formation de ciment et l'attache du tissu conjonctif étaient statistiquement significativement plus élevées dans le groupe avec AH ($4,31 \pm 1,78$ mm contre $2,40 \pm 1,35$ mm et $1,69 \pm 0,98$ mm contre $0,74 \pm 0,68$ mm).</p>

L'ensemble de ces études animales semblent démontrer le potentiel de régénération parodontal à tous les niveaux. D'abord, en réduisant les profondeurs de poches et en augmentant le gain d'attache clinique, en favorisant la formation de ciment, de ligament parodontal, et en favorisant la création d'os parodontal grâce à ses capacités ostéo-inductrices. L'ensemble des résultats obtenus sur les diverses études animales permettent de proposer l'acide hyaluronique comme une alternative à l'Emdogain, Straumann[®] pour la régénération des défauts infra-osseux parodontaux, si les résultats des études humaines confortent les précédents résultats.

3. Revue narrative de la littérature sur l'utilisation de l'acide hyaluronique dans la régénération des défauts infra-osseux parodontaux.

3.1 Études cliniques.

Les articles mentionnés ci-dessous sont issus d'une recherche électronique réalisée sur Pubmed, ScienceDirect, et Cochrane. Ils sont issus d'une combinaison de mots-clefs suivant : « Hyaluronic acid » et « Infrabony defects » ou « Infrabony lesion » ou « Intrabony defect » ou « angular defect » ou « guided tissu regeneration » ou « periodontal defect » ou « periodontal lesion » ou « periodontal surgery » ou « periodontal debridement » ou « open-flap debridement ». Sur l'ensemble des résultats, 12 études ont été réalisées sur l'Homme de 2009 à 2022.

Ces articles ont été classés dans les tableaux récapitulatifs ci-dessous. Parmi les données extraites, nous considérons ces données comme paramètres principaux d'évaluation :

- Le gain d'attache clinique (CAL).
- La hauteur des récessions gingivales (REC).
- La profondeur de sondage parodontal (PS).

Nous considérons ces données comme paramètres secondaires d'évaluation :

- Le score de saignement (BOP).
- L'analyse radiographique d'une néoformation osseuse ou d'une alvéolyse (verticale ou horizontale).

3.1.1 Etudes en essais cliniques randomisés en groupes parallèles

Cinq essais cliniques randomisés en groupes parallèles ont été réalisés de 2016 à 2021. L'ensemble des leurs protocoles cliniques ainsi que leurs résultats sont résumés dans le tableau N°5.

Fawzy El Sayed et coll. (32) ont mené en 2012 un essai clinique randomisé dont le but était d'évaluer l'effet de l'application d'un gel d'acide hyaluronique lors du traitement chirurgical des défauts infra-osseux parodontaux. Pour cet essai, 14 patients atteints de parodontite, présentant chacun 4 défauts infra-osseux avec une PS >5 mm ont été inclus dans l'étude. Ils ont reçu un traitement chirurgical selon la technique du lambeau de Widman modifié avec application d'un gel d'acide hyaluronique à 0,8% pour le groupe test et un gel placebo pour le groupe témoin. Le CAL, la PS, la REC, l'indice de plaque ainsi que le BOP ont été évalués à 3 et 6 mois.

Ils ont démontré l'absence de différence statistiquement significative pour les paramètres suivants : PS, score de plaque et BOP. Néanmoins, l'application d'un gel d'acide hyaluronique combiné à un lambeau de Widman modifié améliore de façon statistiquement significative le CAL et permet une réduction des REC. Ces résultats sont en faveur de l'amélioration des résultats cliniques du traitement chirurgical des défauts infra-osseux par une approche combinée à l'acide hyaluronique.

Briguglio et coll (12), ont mené en 2013 une étude clinique randomisée en parallèle dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'utilisation d'acide hyaluronique sur la régénération parodontale des défauts infra-osseux. Pour cela, ils ont inclus 40 patients présentant des défauts infra-osseux ≥ 7 mm. Le groupe test a été traité chirurgicalement par un lambeau de débridement et de l'acide hyaluronique alors que le groupe contrôle a été traité par le lambeau de débridement seul.

A 12 mois et 24 mois post-opératoire on observe que le CAL et la néoformation osseuse radiologique ont été augmentés, et que la PS a été diminuée de façon statistiquement significative pour les deux groupes.

- Une augmentation du CAL moyen de $1,9 \pm 1,8$ mm était observée pour le groupe test et de $1,1 \pm 0,7$ mm pour le groupe témoin.
- La réduction des PS était également significativement plus élevée dans le groupe test ($1,6 \pm 1,2$ mm) que dans le groupe témoin ($0,8 \pm 0,5$ mm).
- Les résultats indiquent que l'acide hyaluronique augmente la prévisibilité des résultats de façon cliniquement significative dans le groupe test par rapport au groupe témoin.

Pilloni et coll (66) ont réalisé en 2021 un essai clinique randomisé en parallèle ayant pour objectif de comparer les résultats cliniques obtenus dans le traitement des défauts infra-osseux parodontaux par chirurgie de régénération parodontale combinant un lambeau de débridement avec de l'acide hyaluronique ou un dérivé de la matrice amélaire.

Ont été inclus dans cet essai 32 patients présentant des défauts infra-osseux sur dents monoradiculées avec des PS ≥ 6 mm, un saignement au sondage et un défaut radiographique évalué à ≥ 3 mm. Après réalisation d'un lambeau de débridement, les sites tests ont reçu un gel

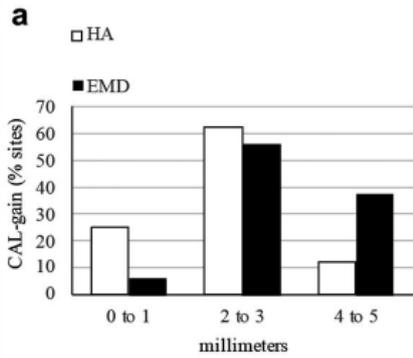
d'acide hyaluronique réticulé composé d'un mélange d'acide hyaluronique réticulé (1,6%) et naturel (0,2%), alors que les sites contrôles ont reçu un gel de dérivé de la matrice amélaire.

Le traitement chirurgical des défauts infra-osseux a montré une amélioration des paramètres cliniques étudiés, illustré dans la figure N°6 et N°7. Une réduction de la PS plus importante pour le groupe témoin ($4,5 \pm 0,97$ mm) que pour le groupe contrôle aux dérivés de la matrice amélaire ($3,31 \pm 0,70$ mm) a été mise en évidence. Le CAL moyen était de $2,19 \pm 1,11$ mm dans le groupe test et de $2,94 \pm 1,12$ mm dans le groupe contrôle. Un $CAL \leq 3$ mm a été observé dans 87,5 % des sites traités par acide hyaluronique et seulement dans 62,5 % des sites contrôles. L'utilisation d'acide hyaluronique rend le gain d'attache clinique plus prédictible. De plus, les sites de tests ont montré des valeurs de récessions gingivales légèrement inférieures à celles des sites témoins. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le BOP.

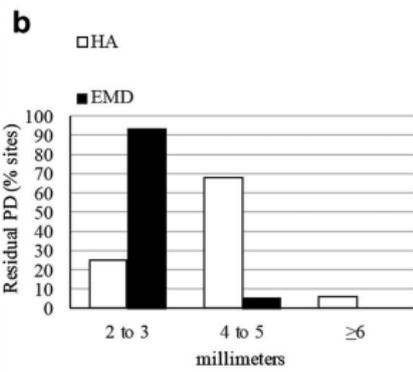
Figure N°6

Distribution de la fréquence des paramètres cliniques :

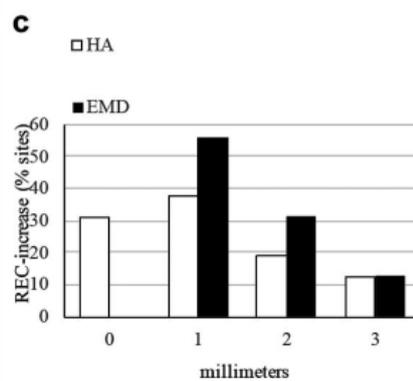
A- Gain de CAL



B- Réduction des PS



C- Diminution des REC

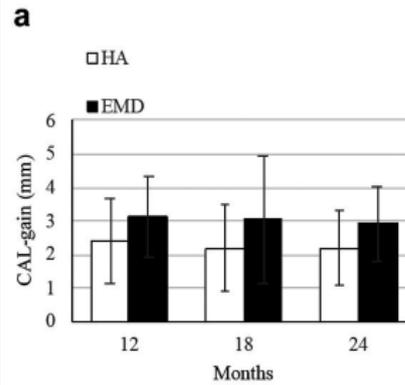


Pilloni et coll. 2021 (66)

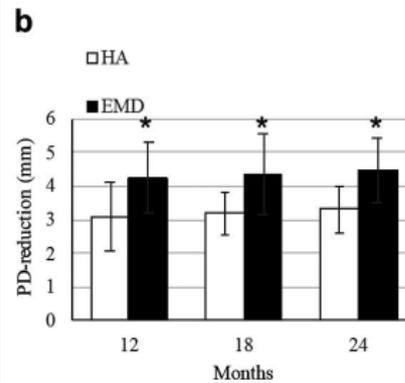
Figure N°7

Valeurs moyennes et écarts-types des modifications des paramètres cliniques dans les sites de test (HA) et de contrôle (EMD) à 12, 18 et 24 mois :

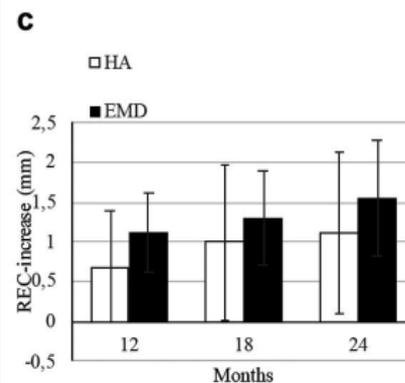
A- Gain de CAL



B- Réduction de PS



C- Diminution des REC



Pilloni et coll. 2021 (66)

Engstrom et coll. (31) ont étudié en 2015 l'effet anti-inflammatoire ainsi que l'effet sur la régénération osseuse de l'utilisation d'acide hyaluronique sur des groupes traités ou non chirurgicalement.

Ils ont inclus 15 patients présentant 2 dents ayant des défauts infra-osseux séparés d'au moins 2 dents entre le site test et le site contrôle.

Dans le groupe traité chirurgicalement, une membrane biorésorbable a été utilisée pour les sites tests et contrôles. De l'acide hyaluronique a été appliqué dans les poches infra-osseuses des sites tests et rien dans les poches des sites contrôles. Dans le groupe non traité chirurgicalement, de l'acide hyaluronique a été appliqué 3 fois à un intervalle d'une semaine dans les poches parodontales pour le groupe test.

Le niveau osseux été quantifié à l'aide de radiographies intrabuccales numériques en noir et blanc. Les schémas de cicatrisation osseuse ont, quant à eux, été étudiés avec des radiographies à code couleur en utilisant un logiciel spécialement conçu. La réponse aux immunoglobulines IgG, C3 et à la prostaglandine E2 dues fluides issus du sulcus, la PS, le BOP et la présence de plaque ont été étudiés pour évaluer l'effet anti-inflammatoire. Les données ont été obtenues au départ avant le traitement, à 2 semaines, 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois après le traitement.

Ils ont mis en évidence que :

- Pour les traitements chirurgicaux des défauts infra-osseux, le niveau osseux a augmenté dans le groupe test traité par acide hyaluronique (+0,5 mm) et diminué dans le groupe témoin (- 0,4 mm) après 12 mois post-opératoire.
- Pour les traitements non chirurgicaux, le niveau osseux a été réduit en moyenne de (- 0,25 mm) dans le groupe test traité avec l'acide hyaluronique et de (-0,75 mm) pour le groupe témoin après 12 mois.
- Les PS moyennes ont été réduites entre 2,5 mm et 4,1 mm dans les groupes traités chirurgicalement et non chirurgicalement.
- Les radiographies numériques à code couleur, ont montré une apposition osseuse des sites tests dans les groupes chirurgicaux et non chirurgicaux.
- Les réponses immunitaires n'ont montré aucune différence au cours des 12 mois étudiés pour les sites chirurgicaux et non chirurgicaux. L'acide hyaluronique n'a exercé aucune influence sur le système immunitaire dans cette étude

Sehdev et coll. (76) dans cette étude clinique contrôlée randomisée, réalisée en 2016, ont évalué l'efficacité de l'acide hyaluronique associé à une membrane résorbable dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux. Ils ont inclus 20 patients présentant des défauts infra-osseux avec PS \geq 6mm, répartis au hasard dans les groupes. Pour le groupe test, Hyaloss matrix[®] produit par Meta[®] (acide hyaluronique estérifié sous forme de fibres) a été mélangé avec quelques gouttes de sérum physiologique puis recouvert d'une membrane biorésorbable (BioMesh-S, Samyang Crop[®]) et d'un lambeau repositionné coronairement.

Ils ont obtenu une réduction des PS moyennes à 6 mois de 4,52mm pour le groupe test et 2,97mm pour le groupe contrôle. Le CAL clinique était significativement plus élevé, avec un gain de 2,20 mm, dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. De plus, une plus grande réduction statistiquement significative de la profondeur du défaut radiographique a été observée dans le groupe test. L'approche combinant l'utilisation d'acide hyaluronique en combinaison avec une membrane biorésorbable a montré de meilleurs résultats en termes de CAL, de réduction des PS et de remplissage radiographique des défauts infra-osseux parodontaux que la membrane utilisée seule.

Tableau N°5 - Etudes cliniques randomisées en parallèles sur l'homme.

Nom de l'étude		Objectifs	Méthodes	Résultats & Conclusions
Fawzy El-Sayed et al. Année : 2012 Durée de l'étude : 12 mois (32)	Évaluation de l'effet de l'application locale d'un gel d'acide hyaluronique en association avec la chirurgie parodontale dans le traitement des défauts infra-osseux parodontaux.	<u>Nombre de patients inclus</u> : 14 patients avec 4 défauts infra-osseux parodontaux avec PS ≥ 5 mm des défauts infra-osseux. <u>Intervention Chirurgical</u> : -Lambeau de Widman modifié avec gel HA 0,8% ou gel placebo.	Augmentation du CAL dans le groupe test par rapport au groupe témoin. Réduction des REC plus importantes dans le groupe test par rapport au groupe témoin. Pas de différence sur le BOP ou la PS. Conclusion : L'application de gel d'AH en complément d'un traitement chirurgical parodontale entraîne une amélioration significative du CAL et une réduction de la REC.	
Briguglio et coll. Année : 2013 Durée de l'étude : 24 mois (12)	Evaluation de l'impact de l'acide hyaluronique dans la régénération parodontale des défauts infra-osseux.	<u>Nombre de patients</u> : 40 patients avec PS : >7 mm, Perte attache : ≥ 7 mm et Défauts interproximaux : ≥ 5 mm <u>Intervention Chirurgicale</u> : Lambeau de débridement +/- AH	CAL : -1,9 +/- 1,8 mm avec AH -1,1 +/- 0,7mm sans AH PS : -1,6 +/- 1,2mm avec AH -0,8 +/- 0,5mm sans AH Radiologiquement : néoformation osseuse visible. Conclusion : Le traitement des défauts infra-osseux avec l'acide hyaluronique offre un avantage supplémentaire pour le gain de CAL, et la réduction des PS.	
Engstrom et coll. Année : 2015 Durée de l'étude : 12 mois (31)	Évaluation de l'effet de l'utilisation d'acide hyaluronique sur l'inflammation et la régénération osseuse sur un groupe traité chirurgicalement et non chirurgicalement.	<u>Nombre de patients</u> : 15 patients (6 traités chirurgicalement et 9 traités non chirurgicalement) avec PS ≥ 6 mm et défauts interproximaux ≥ 3 mm <u>Intervention chirurgicale</u> : Lambeau de débridement +/- HA et membrane de RTG biorésorbable. +/- HA dans les poches parodontales 3x/semaines pour le groupe non chirurgical.	Pas de différence de la réponse immunitaire. Niveau osseux : +0.5mm pour le groupe traité chirurgicalement avec AH -0.4mm pour le groupe traité chirurgicalement sans AH -0.25mm pour le groupe sans chirurgie avec AH -0.75mm pour le groupe sans chirurgie et sans AH. Conclusion : L'utilisation d'AH n'a pas montré de différence statistiquement significative sur l'inflammation et la régénération osseuse.	

<p>Sehdev et coll. Année : 2016 Durée : 6 mois (76)</p>	<p>Évaluation de l'efficacité de l'utilisation d'acide hyaluronique en combinaison d'une membrane biorésorbable dans le traitement des défauts infra-osseux parodontaux par rapport à une régénération tissulaire guidée seule.</p>	<p>Nombre de patients : 20 patients pour 24 défauts infra-osseux avec $PS \geq 5mm$</p> <p><u>Intervention chirurgicale :</u> Lambeau de débridement avec BioMesh-S, Samyang Crop[®] +/- Hyaloss matrix, Meta[®]</p>	<p>Diminution des PS de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4,52 mm dans le groupe membrane + AH - 2,97 mm dans le groupe avec membrane seule. <p>CAL + 2,20 mm dans le groupe traité avec AH par rapport au groupe traité par membrane seule.</p> <p>Réduction radiographique statistiquement significative de la profondeur des défauts. Augmentation de la croissance osseuse linéaire.</p> <p>Conclusion : L'utilisation de Hyaloss Matrix, Meta avec une membrane de régénération a entraîné un avantage supplémentaire significatif en termes de gains de CAL, de réductions de PS et remplissage du défaut infra-osseux radiographique, par rapport à la membrane seule.</p>
<p>Pilloni A et coll. Année : 2021 Durée de l'étude : 24 mois (66)</p>	<p>Comparer les résultats cliniques obtenus dans les anomalies infra-osseuses après une chirurgie parodontale régénérative en utilisant l'approche à lambeau unique en combinaison avec de l'acide hyaluronique ou un dérivé de la matrice de l'émail.</p>	<p>Nombre de patients : 32 patients avec $PS \geq 6mm$ et défaut infra osseux $> 3mm$ radiographiquement.</p> <p><u>Intervention chirurgicale :</u> Lambeau de débridement avec application d'AH ou EMD</p>	<p>CAL :</p> <ul style="list-style-type: none"> 2,19±1,11 mm avec AH 2,94±1,12 mm avec EMD <p>CAL ≤ 3 mm a été observé dans 87,5 % des sites tests et dans 62,5 % des sites contrôles.</p> <p>Réduction de la PS :</p> <ul style="list-style-type: none"> 4,5 ±0,97 mm avec EMD 3,31 ±0,70 mm avec AH <p>Conclusion : Les deux traitements ont entraîné des améliorations cliniques statistiquement significatives. Cependant l'application de l'EMD a entraîné une réduction de la PS statistiquement plus élevée par rapport à l'utilisation de l'HA.</p>

3.1.2 Études en essais cliniques randomisés en split mouth.

De Santana et coll (24) ont réalisé en 2015 un essai clinique randomisé en split mouth pour évaluer l'intérêt de l'utilisation d'un hydrogel biologique de facteur de croissance issu de fibroblastes humains recombinants de type 2 (rhFGF-2) dans un support d'acide hyaluronique appliqué dans les défauts infra-osseux parodontaux sur les paramètres cliniques de régénération du parodonte. Ils ont inclus 30 patients comportant au moins deux défauts infra-osseux avec PS ≥ 6 mm. Un lambeau papillaire modifié était ensuite réalisé avec l'application combinée d'un gel contenant 4 mg/mL de rhFGF-2 dans de l'acide hyaluronique. Tous les patients ont reçu une antibiothérapie à la doxycycline.

Les sites traités par un hydrogel biologique de facteurs de croissance issus de fibroblastes humains recombinants de type 2 (rhFGF-2) dans un support d'acide hyaluronique présentaient significativement plus de réduction moyenne des PS que les sites contrôles (5,5mm contre 2,9 mm pour les sites contrôles). De même les sites tests montraient un meilleur gain de CAL moyen (4,8mm contre 2,2 mm pour les sites contrôles) et des PS moyennes résiduelles réduites (4,2 contre 6,6 mm pour les sites contrôles). De plus, une PS < 5 mm (100% des sites tests contre 0 % des sites contrôles) et un CAL > 4 mm (60% des sites tests contre 20 % des sites contrôles) étaient significativement plus fréquents dans le groupe test par rapport au groupe contrôle.

Mamajiwala et coll (56) ont réalisé en 2021 un essai clinique randomisé en split mouth ayant pour but d'évaluer et comparer l'efficacité sur les paramètres cliniques et radiographiques d'un gel d'acide hyaluronique à 0,8 % en association à un lambeau de débridement par rapport au lambeau seul dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux parodontaux. Pour cela ils ont inclus 20 patients présentant au moins 2 défauts infra-osseux ≥ 5 mm. Les groupes tests et contrôles ont été traités chirurgicalement par un lambeau de débridement, respectivement avec et sans gel d'acide hyaluronique à 0,8%.

Après 12 mois, le groupe test a montré un CAL de $5,1\text{mm} \pm 1,2\text{mm}$ contre $4,05\text{mm} \pm 1,19$ mm pour le groupe contrôle. De plus le comblement osseux, évalué par CBCT à 12 mois des défauts infra-osseux était significativement plus important ($5,67 \pm 2,01\text{mm}$ contre $4,49 \pm 1,78$ mm) par rapport au groupe contrôle. La réduction moyenne PS à 12 mois dans le groupe test était statistiquement et significativement ($5,3 \pm 1,2\text{mm}$ contre $4,35 \pm 0,81\text{mm}$) plus élevée pour le groupe test. Le groupe témoin a montré une augmentation statistiquement significative des REC post opératoires de $1,2 \pm 0,76\text{mm}$ contre $0,7 \pm 0,73$ mm par rapport au groupe test après 12 mois.

Bhowmik et coll. (7), ont étudié dans cet essai clinique randomisé réalisé en 2021, l'utilisation d'acide hyaluronique avec une greffe osseuse en nano hydroxyapatite dans le traitement des défauts infra-osseux chez les patients atteints de parodontite chronique. Pour cela ils ont inclus 8 patients atteints de parodontite chronique comprenant 32 défauts infra-osseux avec PS ≥ 6 mm.

Après réalisation d'un lambeau de débridement, les sites de défaut dans le quadrant test ont été comblés de greffon et d'acide hyaluronique à 0,8% et ceux du quadrant contrôle ont été comblés de greffon osseux seul.

Ils ont observé au bout de 12 mois, dans le groupe test traité par association d'acide hyaluronique et de nano hydroxyapatite : une plus grande réduction des PS de l'ordre de $5,06 \pm 0,582$ mm, de la profondeur de sondage osseux de $4,22 \pm 0,371$ mm et un CAL de $4,00 \pm 0,421$ mm par rapport au groupe contrôle ($3,21 \pm 0,648$ mm, $3,21 \pm 0,047$ mm et $2,86 \pm 0,127$ mm, respectivement).

De plus, les paramètres radiographiques comme la quantité et le pourcentage de réduction de la profondeur du défaut ainsi que la hauteur crestale de l'alvéole étaient meilleurs dans le groupe test ($1,92 \pm 0,647$ mm $48,22 \pm 31,561$ mm et $1,22 \pm 0,808$ mm, respectivement) par rapport au groupe contrôle ($1,14 \pm 0,602$ mm, $20,14 \pm 25,349$ mm, et $0,89 \pm 0,626$ mm, respectivement). Des améliorations statistiquement significatives de tous les paramètres ont été observées dans les sites de test par rapport aux sites de contrôle à 12 mois. L'utilisation combinée d'acide hyaluronique et de nano-hydroxyapatite a montré une amélioration significative des paramètres cliniques et radiographiques par rapport à l'utilisation de greffon osseux de nano-hydroxyapatite.

Tableau N°6 - Études cliniques randomisées en Split Mouth sur l'homme.

Nom de l'étude	Objectifs	Méthodes	Résultats
De Santana RB, et coll. Année : 2015 Durée de l'étude : 12 mois (24)	Evaluation de l'apport d'un hydrogel biologique de facteur de croissance des fibroblastes humains recombinants de type 2 (rhFGF-2) dans un support d'acide hyaluronique appliqué dans les défauts infra-osseux parodontaux sur les paramètres cliniques de régénération du parodonte	<u>Nombres de patients inclus</u> : 30 patients avec 2 défauts infra-osseux de PS ≥ 6 mm <u>Intervention chirurgicale</u> : Lambeau de débridement avec préservation papillaire +/- AH	Réduction des PS : 5,5mm avec AH contre 2,9 mm pour le groupe témoin. CAL : 4,8mm avec AH contre 2,2mm pour le groupe témoin. PS résiduelles : 4,2mm avec AH contre 6,6mm pour le groupe témoin. <u>Conclusion :</u> L'application de AH/rhFGF-2 augmente significativement les paramètres cliniques de régénération parodontale.

<p>Mamajiwala et coll.</p> <p>Année de l'étude : 2021</p> <p>Durée de l'étude : 12 mois (56)</p>	<p>Evaluation et comparaison de l'efficacité clinique et radiographique d'un gel d'acide hyaluronique à 0,8 % en association à un débridement par lambeau ouvert par rapport au débridement par lambeau ouvert seul dans le traitement des défauts infra-osseux parodontaux</p>	<p><u>Nombres de patients</u> : 20 patients présentant 2 défauts infra-osseux controlatéraux avec PS \geq5mm.</p> <p><u>Intervention chirurgicale</u> : Lambeau de débridement +/- AH.</p>	<p>CAL à 12 mois : $5,1 \pm 1,2$mm avec AH contre $4,05 \pm 1,19$ mm pour le groupe témoin.</p> <p>Comblement des défauts osseux au CBCT à 12mois plus importants de : $5,67 \pm 2,01$mm avec AH contre $4,49 \pm 1,78$ mm pour le groupe témoin.</p> <p>Réduction des PS : $5,3 \pm 1,2$mm avec AH contre $4,35 \pm 0,81$ mm pour le groupe témoin.</p> <p>Augmentation REC : $1,2 \pm 0,76$ ans AH contre $0,7 \pm 0,73$ mm pour le groupe témoin.</p> <p><u>Conclusion</u> : L'application d'AH associé à un lambeau de débridement améliore les résultats cliniques et radiographiques dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux.</p>
<p>Bhowmik E et coll.</p> <p>Année : 2021</p> <p>Durée de l'étude : 12 mois (7)</p>	<p>Évaluation de l'utilisation d'une combinaison d'acide hyaluronique et d'une greffe osseuse en nano hydroxyapatite dans le traitement des défauts infra-osseux chez les patients atteints de parodontite chronique.</p>	<p><u>Nombre de Patients inclus</u> : 8 patients dont 32 sites greffables</p> <p><u>Intervention chirurgicale</u> : Lambeau de débridement + greffon en nano hydroxyapatite +/- HA</p>	<p>Réduction des PS :</p> <p>$-5,06 \pm 0,582$ mm pour le groupe avec AH</p> <p>$-3,21 \pm 0,648$ mm pour le groupe sans AH.</p> <p>Réduction de la PS osseux :</p> <p>$-4,22 \pm 0,371$ mm pour le groupe avec AH</p> <p>$-3,21 \pm 0,047$ mm pour le groupe sans AH.</p> <p>CAL :</p> <p>$+4,00 \pm 0,421$ mm pour le groupe avec AH</p> <p>$-2,86 \pm 0,127$ pour le groupe sans AH.</p> <p>Les paramètres radiographiques sont meilleurs dans le groupe H-NHA rapport au groupe contrôle.</p> <p><u>Conclusion</u> : La greffe HA+ greffon nano hydroxyapatite peut être considérée comme un matériau de régénération parodontale prometteur.</p>

3.1.3 Etudes prospectives

Ballini et coll (6) ont réalisé en 2009 une étude prospective portant sur l'effet ostéo-inducteur d'une préparation d'acide hyaluronique estérifié de faible poids moléculaire comme coadjuvant pour induire la formation d'un tissu osseux en présence d'os autologue d'origine intra-sinusienne, dans le traitement des défauts infra-osseux sans membrane de recouvrement. Pour cela, ils ont inclus 9 patients avec des défauts infra-osseux parodontaux ayant une profondeur moyenne de 8,3mm.

Ils ont réalisé un status radiologique pré opératoire (Figure N°8) permettant d'observer le défaut infra osseux en distal de 11. Ils ont réalisé un lambeau de débridement, puis un matériau de comblement osseux a été préparé et positionné : 0,5 cc d'os autologue provenant de sites donateurs intra-oraux mélangés avec deux faisceaux de fibres d'acide hyaluronique estérifié (Hyaloss Matrix, Meta®) et quelques gouttes de solution physiologique à une concentration allant de 20 à 60 mg/ml (Figure N°9).

Une radiographie ainsi qu'une radiographie rétro-alvéolaire ont été réalisées à 9 mois post opératoires (Figure N°10 et 11).

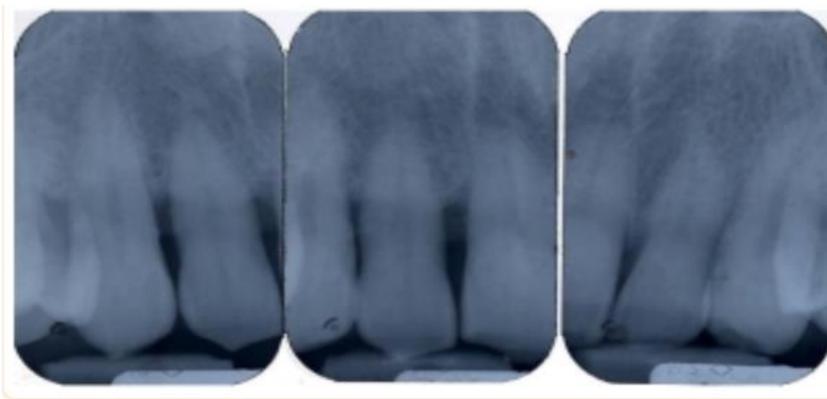


Figure N°8. Radiographies pré-opératoires. Ballini et coll. (6).



Figure N°9. Photo per-opératoire montrant l'os autogène mélangé à l'acide hyaluronique. Ballini et coll. (6)



Figure N°11 Photo endo buccale post opératoire à 9mois. Ballini et coll. (6)



Figure N°10 Radiographie à 9 mois. Ballini et coll. (6)

Un gain CAL moyen de 2,6 mm sur les sites traités par l'acide hyaluronique a été montré. L'ensemble des moyennes de CAL, PS et gain moyen sont illustré dans la figure N°12.

De même, grâce aux propriétés bactériostatiques de l'acide hyaluronique aucune contamination bactérienne du site opératoire n'a été constatée. Les radiographies post-opératoires ont montré un remplissage satisfaisant des défauts infra-osseux par le matériau osseux. Ces résultats suggèrent que l'os autologue combiné à l'acide hyaluronique estérifié semble avoir de bonnes capacités pour accélérer la formation de nouvel os dans les défauts infra-osseux parodontaux.

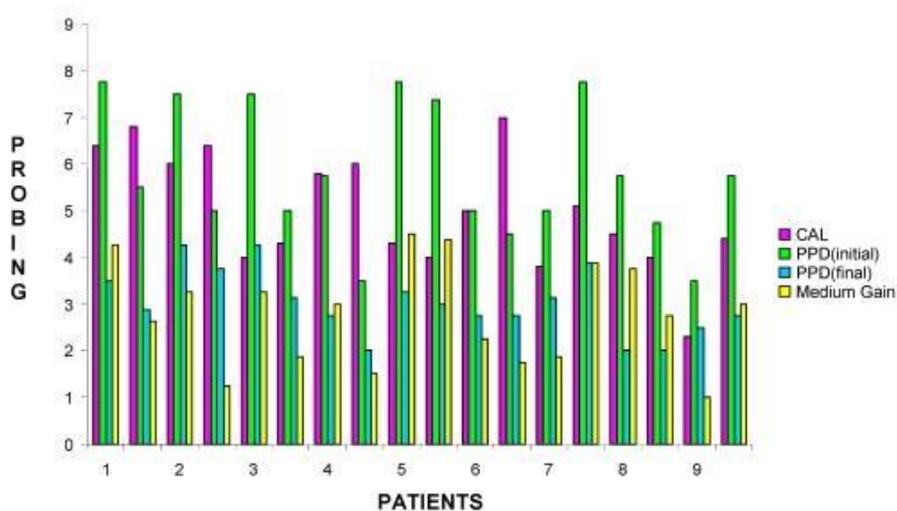


Figure N° 12 : Ballini et coll. (6)

Représentation graphique des moyennes par patient pour chaque site chirurgical obtenu lors du traitement chirurgical :

Violet : CAL
Vert : PS initiales
Bleu : PS résiduelles
Jaune : Gain moyen

Bogaerder et coll. (92), dans leur étude prospective réalisée en 2009, ont évalué le potentiel clinique de l'utilisation d'acide hyaluronique dans le traitement par régénération des défauts infra-osseux parodontaux par rapport à un lambeau de débridement seul. Dix-neuf défauts infra-osseux ≥ 6 mm et une furcation de molaire mandibulaire, ont été inclus dans l'étude. Une technique chirurgicale par lambeau de débridement de pleine épaisseur a été réalisée puis de l'acide hyaluronique sous forme de fibre a ensuite été mis en place dans le défaut infra-osseux pour remplir complètement l'espace. Après un an, la PS moyenne a été réduite de 5,8 mm, la REC diminuée de 2,0 mm et le CAL augmenté de 3,8 mm.

Tableau N°7 - Études prospectives sur l'homme.

Nom de l'étude	Objectifs	Méthodes	Résultats
Ballini et coll Année : 2009 Durée de l'étude : 24 mois (6)	Évaluation du potentiel ostéo-inducteur de l'acide hyaluronique associé à un comblement osseux autologue dans le traitement des défauts infra-osseux parodontaux sans membrane de recouvrement.	<u>Nombre de patients inclus :</u> 9 défauts infra-osseux ≥ 3 mm <u>Intervention chirurgicale :</u> Lambeau de débridement avec utilisation d'os autologue avec AH sans membrane de recouvrement.	Diminution des PS CAL moyen de +2,6mm Radiologiquement : amélioration radiographique avec comblement osseux visible. Conclusion : Les résultats cliniques et radiologiques montrent une formation osseuse positive sans réponse inflammatoire significative de l'hôte.
Bogaerde et coll. Année : 2009 Durée de l'étude : 12 mois (92)	Évaluation du potentiel clinique de l'acide hyaluronique dans le traitement par régénération des défauts infra-osseux parodontaux par rapport à un lambeau de débridement seul.	<u>Nombre de patients inclus :</u> 19 défauts infra-osseux ≥ 6 mm <u>Intervention chirurgicale :</u> Lambeau de débridement avec AH	Diminution de PS de -5.8mm CAL moyen de + 3.8mm Diminution des REC : + 2mm Radiologiquement : néoformation osseuse visible. Conclusion : L'utilisation d'AH améliore le CAL, le remplissage osseux radiographique et diminue les REC et la PS.

3.1.4 Série de cas et rapport de cas.

Une série de cas (42) et un rapport de cas (11) ont été réalisés entre 2015 et 2021, résumés dans le tableau N°8.

Kalra et coll. (42), nous présente en 2015 le traitement d'une atteinte de furcation de grade 2 sur une molaire mandibulaire (Figure N°13). La zone de furcation a été mesurée à l'aide d'une sonde de Nabers Q2N (3 mm horizontalement et 3 mm verticalement, Figure N°14). Pour ce traitement chirurgical, ils ont réalisé un lambeau de débridement suivi de l'application d'un gel d'acide hyaluronique à 0,2% (Gengigel, Ricerfarma®).

Ensuite une membrane amniotique déshydratée a été placée sur la zone de furcation et sur l'os proximal comme une membrane de régénération tissulaire guidée, puis a adhéré à la zone osseuse en se réhydratant (Figure N°15 et 16). Le lambeau a ensuite été repositionné et suturé. Le patient a été traité par antibiothérapie systémique d'Amoxicilline 500mg toutes les 8h pendant 5 jours, paracétamol 500mg toutes les 6h pendant 5 jours, et application de topique au gluconate de chlorhexidine 2x/J pendant 7 jours. La cicatrisation s'est déroulée sans particularité.

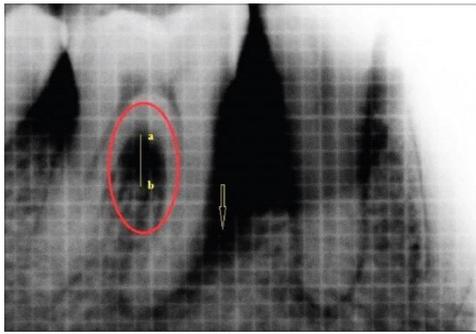


Figure N°13 Radiopré-opératoire Kalra et coll (42). Figure N°14 Photographie per-opératoire Kalra et coll(42).



Figure N°15 Application d'un gel d'acide Hyaluronique à 0,2% Kalra et coll (42).



Figure N°16 Mise en place de la membrane d'amios bio active pour recouvrir le Gengigel. Kalra et coll (42).

Kalra et collaborateurs, ont observé qu'il y avait un comblement du défaut dans la zone de furcation. Ainsi, à 4 mois, sa dimension verticale a été réduite de 3mm à moins de 2mm puis à moins d'1mm à 6 mois post-opératoire (Figure N°17).

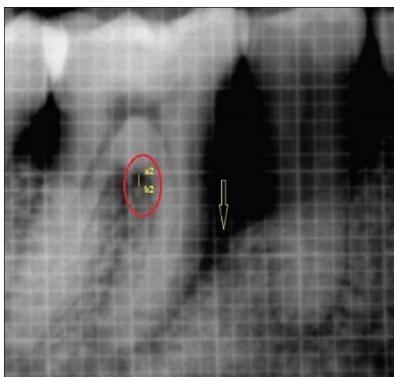


Figure N°17 : Radiographie post-opératoire à 6 mois. Kalra et coll. (42)

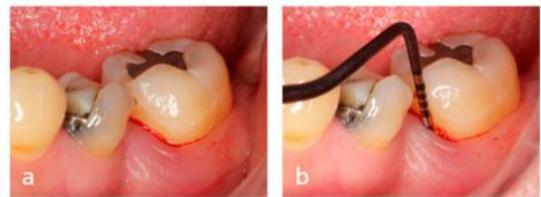
Bozic et coll. (11), ont évalué dans cette étude cas série réalisée en 2021, les résultats d'une nouvelle approche dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux profonds en utilisant un lambeau de préservation papillaire simplifié associé à une combinaison d'acide hyaluronique

et de minéral osseux porcin déprotéinisé.

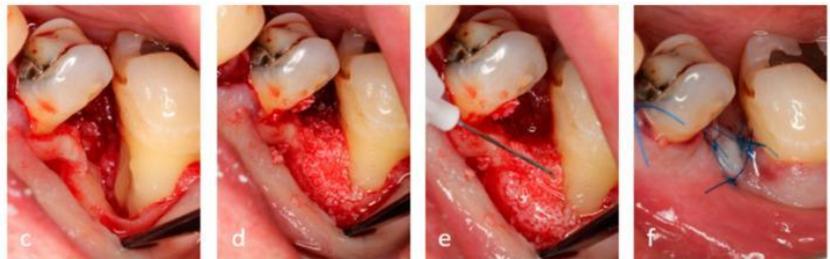
Pour cette étude, 27 patients présentant des défauts infra-osseux ayant une PS et une perte d'attache clinique ≥ 6 mm ainsi qu'un défaut infra-osseux ≥ 4 mm quantifiable radiologiquement, ont été inclus. Une technique de lambeau de préservation papillaire simplifiée ou modifiée a été réalisée en fonction de la largeur de l'espace interdentaire (< 2 mm utilisation du lambeau simplifié, si > 2 mm lambeau modifié). Une fine couche de gel acide hyaluronique réticulé Hyadent BG, BioScience[®], a été appliquée sur la surface radiculaire, puis un mélange de rapport 1/1 d'acide hyaluronique et d'os porcin déprotéiné a été introduit dans le défaut intra-osseux jusqu'au niveau crestal. Les étapes du protocoles cliniques sont illustré dans la figure N°18.

Figure N° 18 : Bozic et coll (11).

A et b : Vue pré-opératoire avec profondeur au sondage de 9mm.



c. Vue clinique du défaut infra-osseux instrumenté puis recouvert d'une fine couche d'acide hyaluronique.



d. Mélange d'acide hyaluronique et xénogreffe

e. Application d'une couche d'acide hyaluronique avant la suture.

f. Fermeture primaire du site

g. J+14 avant retrait des sutures



h. Profondeur de poche à 3mm à 6 mois

i. Radiographie pré-opératoire

j. Radiographie post-opératoire à 6 mois



Ils ont montré à 6 mois un gain moyen de CAL de $3,65 \pm 1,67$ mm. Douze sites ont montré des gains de CAL de +2 à 3 mm, et 3 sites avaient un gain de +4 mm de CAL et 11 sites ont atteint des gains de CAL de $+ \geq 5$ mm

Une réduction de PS de $4,54 \pm 1,65$ mm a été observée avec une PS résiduelle de $3,35 \pm 0,72$ mm. Sur les 27 sites traités, 14 sites avaient un PS résiduel de 2 à 3 mm, 11 sites avaient 4 mm et 2 sites avaient un PS de 5 mm. Les auteurs considèrent qu'une PS < 4 mm est physiologique.

Les résultats de cette étude montrent une résolution des PS dans 92,6 % des cas. Ces résultats sont détaillés dans la figure N°19.

Une diminution des REC de $0,89 \pm 0,59\text{mm}$ a été observée.

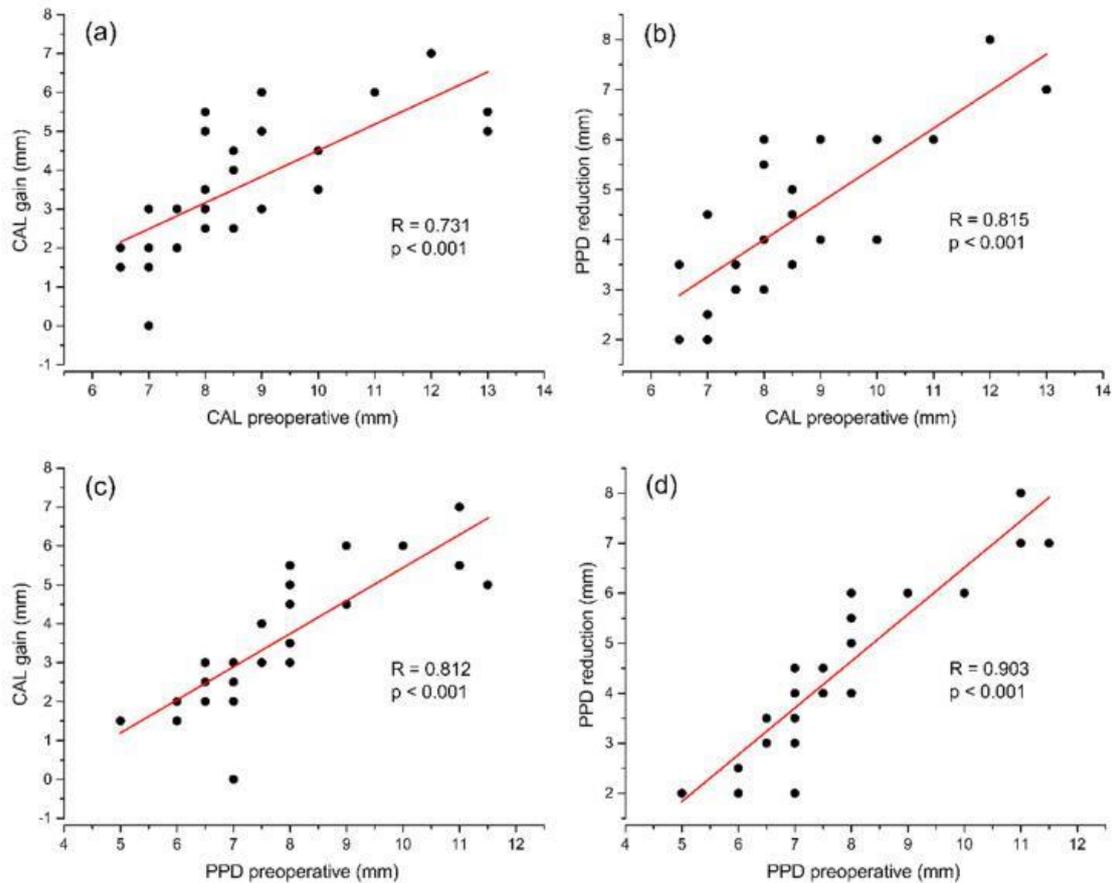


Figure N°19 : Corrélation entre les variables d'intervalle dans l'étude Bozic et coll(11).

- a- Gain CAL par rapport aux CAL pré-opératoires.
- b- Réduction des PS par rapport aux CAL pré-opératoires.
- c- Gain CAL par rapport aux PS pré-opératoires.
- d- Réduction des PS par rapport aux PS pré-opératoires.

Ces résultats indiquent que l'application d'une approche combinée acide hyaluronique et xéno greffe dans les défauts infra-osseux parodontaux fournit des CAL et des réductions de PS cliniquement pertinents par rapport aux valeurs de base et constitue une nouvelle approche valable dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux.

Tableau N°8 – Série de cas et rapport de cas clinique.

Nom de l'étude	Objectifs	Méthode	Résultats
<p>Kalra et coll.</p> <p>Année : 2015</p> <p>Durée de l'étude : 6 mois (42)</p>	<p>Évaluation radiologique de la régénération parodontale par application d'un gel d'acide hyaluronique combiné à une membrane amniotique chez un patient présentant une atteinte de furcation de garde 2.</p>	<p><u>Nombre de patient</u> : 1 atteinte de furcation verticale de 3mm sur une molaire mandibulaire (mesurée radiologiquement).</p> <p><u>Intervention chirurgicale</u> :</p> <p>Lambeau de débridement avec gel 0.2% HA + membrane amniotique</p> <p><u>Prescription</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Amoxicilline 500mg toutes les 8h pendant 5 jours -Paracétamol 500mg toutes les 6h, pendant 5 jours -Application d'un gel de gluconate de chlorhexidine 2x/j pendant 7 jours 	<p>Diminution de l'atteinte de furcation verticale de 3mm à 0.5mm</p> <p>Conclusion : La mise en place chirurgicale de Gengigel, Ricerfarma® avec la membrane amniotique dans le défaut de furcation peut améliorer de manière significative la morphologie du défaut parodontal.</p>
<p>Božic, D et coll.</p> <p>Année : 2021</p> <p>Durée de l'étude : 6 mois (11)</p>	<p>Évaluation des résultats cliniques obtenus dans le traitement des défauts infra-osseux profonds en utilisant des techniques de préservation papillaire avec une combinaison d'acide hyaluronique et de minéraux osseux porcins déprotéinisés.</p>	<p><u>Nombre de patients</u> : 27 défauts infra-osseux avec : PS : ≥ 6 mm</p> <p>Perte d'attache clinique ≥ 6 mm</p> <p>Défaut infra-osseux ≥ 4 mm mesuré sur des radiographies rétro alvéolaires numériques.</p> <p><u>Intervention chirurgicale</u> :</p> <p>Lambeau de préservation papillaire simplifié + os porcin déprotéiné avec HA</p>	<p>Gain de CAL :</p> <p>-3.65 ± 1.67 mm dans les sites tests.</p> <p>Réduction des REC : 0.89 ± 0.59 mm</p> <p>PS résiduelles : $-3,35 \pm 0,72$ mm, avec une diminution moyenne de $4,54 \pm 1,65$ mm</p> <p>Conclusion : L'application d'une approche combinée HA et xénogreffe dans les défauts infra-osseux profonds fournit des gains de CAL et des réductions de PS cliniquement pertinents.</p>

3.2 Résultats.

Les critères définis comme principaux d'évaluation vont être analysés dans la partie ci-après :

- Le gain d'attache clinique (CAL).
- La hauteur des récessions gingivales (REC).
- La profondeur de sondage parodontal (PS).
- La croissance osseuse linéaire et le comblement osseux radiographique.

3.2.1 Résultats sur le gain d'attache clinique.

Concernant le gain d'attache clinique, les résultats des études menées sur l'homme, résumés dans le tableau N°9, montrent une amélioration des résultats lorsque l'acide hyaluronique est utilisé dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux par les techniques de :

- Lambeau Widman modifié (32)
- Lambeau de débridement (12, 56, 66, 92)
- Lambeau de préservation papillaire (24)
- Lambeau de débridement avec os autologue sans membrane de recouvrement (6)
- Lambeau de débridement avec membrane de recouvrement (76)
- Lambeau de préservation papillaire et os porcin déprotéiné (11)
- Lambeau de débridement et greffe de nano hydroxyapatite (7)

Nous pouvons donc en conclure que l'utilisation d'acide hyaluronique améliore le gain d'attache clinique lorsqu'il est utilisé dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux.

Tableau N° 9 : Résultats obtenus pour le gain d'attache clinique

Nom de l'étude	Protocole	Groupe test	Groupe témoin	Conclusion
Fawzy El-Sayed et coll. (32)	Lambeau de Widman modifié avec gel HA 0,8% ou gel placebo	Gain CAL augmenté	(non précisé)	Gain CAL supérieur avec AH.
Briguglio et coll. (12)	Lambeau de débridement +/- AH.	1,9 +/- 1,8 mm	1,1 +/- 0,7mm	Gain CAL supérieur avec AH d'environ + 1mm
Pilloni A et coll. (66)	Lambeau de débridement avec application d'AH ou EMD	2,19 ± 1,11 mm	2,94 ± 1,12 mm avec EMD	Pas de différence en gain de CAL statiquement évaluable
De Santana RB et coll. (24)	Lambeau de débridement avec préservation papillaire +/- AH	+ 4,8mm	+ 2,2mm	Gain de CAL supérieur avec AH de +2,6mm
Mamajiwala et coll. (56)	Lambeau de débridement +/-	5,1 ± 1,2mm	4,05 ± 1,19 mm.	Gain CAL supérieur avec AH d'environ 1mm

	AH			
Ballini et coll. (6)	Lambeau de débridement avec utilisation d'os autologue +/- AH sans membrane de recouvrement	CAL moyen de +2,6mm	Pas de groupe témoin	Gain CAL augmenté avec AH.
Bogaerde et coll. (92)	Lambeau de débridement +/- AH	CAL moyen de + 3.8mm	Pas de groupe témoin	Gain CAL augmenté avec AH
Sehdev et coll. (76)	Lambeau de débridement avec BioMesh-S [®] +/- Hyaloss matrix [®]	CAL + 2.2mm	(non précisé)	Gain CAL supérieur avec AH.
Božic, D et coll. (11)	Lambeau de préservation papillaire + os porcin déproteiné +/- HA	+ 3.65 ± 1.67mm mm.	Pas de groupe témoin	Gain de CAL
. Bhowmik E et coll. (7)	Lambeau de débridement + greffon en nano hydroxyapatite +/- HA	+4,00 ± 0,421 mm	+2,86 ± 0,127 mm	Gain de CAL supérieur avec AH d'environ 1mm.

3.2.2 Résultats sur la réduction de la profondeur de sondage.

Concernant la réduction des profondeurs de poche au sondage, les résultats des études menées sur l'homme, résumés dans le tableau N°10, montrent une amélioration des résultats lorsque l'acide hyaluronique est utilisé dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux par les techniques de :

- Lambeau Widman modifié (32)
- Lambeau de débridement (12, 56, 66, 92)
- Lambeau de préservation papillaire (94)
- Lambeau de débridement avec os autologue sans membrane de recouvrement. (96)
- Lambeau de débridement avec membrane de recouvrement (99)
- Lambeau de préservation papillaire et os porcin déprotéiné (102)
- Lambeau de débridement et greffe de nano hydroxyapatite (100)

Nous pouvons donc en conclure que l'utilisation d'acide hyaluronique améliore la réduction des profondeurs de poche au sondage lorsqu'il est utilisé dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux.

Tableau N°10 - Résultats sur la profondeur de sondage

Nom de l'étude	Protocole	Groupe test	Groupe témoin	Conclusion
Fawzy El-Sayed et coll. (32)	Lambeau de Widman modifié avec gel HA 0,8% ou gel placebo	(non précisé)	(non précisé)	Pas de différence statistiquement significative
Briguglio et coll. (12).	Lambeau de débridement +/- AH.	-1.6mm +/- 1.2mm	-0.8 +/- 0.5mm	Réduction des profondeurs de sondages supérieure avec utilisation d'AH de presque 1mm.
Pilloni A et coll. (66)	Lambeau de débridement avec application d'AH ou EMD	3.31 +/- 0.7mm	4.5 +/- 0.97 mm avec EMD	Réduction des profondeurs de sondage supérieure avec EMD par rapport AH de presque 1mm.
De Santana RB et coll. (24)	Lambeau de débridement avec préservation papillaire +/- AH	-5.5mm	-2.9mm	Réduction des profondeurs de sondage supérieure avec utilisation d'AH d'environ 2,5mm.
Mamajiwala et coll. (56)	Lambeau de débridement +/- AH	-5,3 ± 1,2mm	4,35 +/- 0.81 mm.	Réduction des profondeurs de sondage supérieure avec utilisation AH d'1mm.
Ballini et coll. (96)	Lambeau de débridement avec utilisation d'os autologue +/- AH sans membrane de recouvrement	Réduction	Pas de groupe témoin	Réduction des profondeurs de sondages avec utilisation d'AH.
Bogaerde et coll. (97)	Lambeau de débridement +/- AH	-5.8mm	Pas de groupe témoin	Réduction des profondeurs de sondages avec utilisation d'AH.

Sehdev et coll. (76)	Lambeau de débridement avec BioMesh-S [®] +/- Hyaloss matrix [®]	-4.52mm	-2.97mm	Réduction des profondeurs de sondages supérieure avec utilisation d'AH de 1,5mm.
Božić, D et coll. (11)	Lambeau de préservation papillaire + os porcin déprotéiné +/- HA	-4.54 +/- 1.65mm	Pas de groupe témoin	Réduction des profondeurs de sondages avec utilisation d'AH.
. Bhowmik E et coll. (7)	Lambeau de débridement + greffon en nano hydroxyapatite +/- HA	-5.06 +/- 0.648 mm	-3.21 +/- 0.648 mm	Réduction des profondeurs de sondages supérieure avec utilisation d'AH de presque 2mm.

3.2.3 Résultats sur les récessions gingivales.

Concernant les récessions gingivales, les résultats des études menées sur l'homme, résumés dans le tableau N°11, montrent une amélioration des résultats lorsque l'acide hyaluronique est utilisé dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux par les techniques de :

- Lambeau Widman modifié (32)
- Lambeau de débridement (56, 92)
- Lambeau de préservation papillaire avec os porcin déprotéiné (11)

Dans la limite des résultats fournis par les 4 études évaluant l'effet de l'acide hyaluronique sur les récessions gingivales, nous pouvons conclure que l'utilisation d'acide hyaluronique améliore le niveau des récessions gingivales lorsqu'il est utilisé dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux.

Tableau N°11 - Résultats sur les récessions gingivales.

Nom de l'étude	Protocole	Groupe test	Groupe témoin	Conclusion
Fawzy El-Sayed et coll. (32)	Lambeau de Widman modifié avec gel HA 0,8% ou gel placebo	Augmentation	(non précisé)	Résultats supérieurs avec utilisation d'AH.
Mamajiwala et coll. (56)	Lambeau de débridement +/- AH	+ 1.2 +/- 0.76mm	+0.7 +/- 0.73mm	Résultats supérieurs avec utilisation d'AH de 0,5mm.
Bogaerde et coll. (97)	Lambeau de débridement +/- AH	+2mm	Pas de groupe témoin	Diminution des REC avec utilisation d'AH.
Božić, D et coll. (11)	Lambeau de préservation papillaire + os porcin déprotéiné +/- HA	+0.89 +/- 0.59mm	Pas de groupe témoin	Diminution des REC avec utilisation d'AH.

3.2.4 Résultats sur la croissance osseuse linéaire et le comblement osseux radiographique.

Concernant le niveau osseux ainsi que l'analyse radiographique, ils ont été étudiés en évaluant la croissance osseuse linéaire (LBG) et le taux de comblement osseux (BF).

Les résultats des études menées sur l'homme, résumés dans le tableau N°12, montrent une amélioration des résultats lorsque l'acide hyaluronique est utilisé dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux par technique de :

- Lambeau de débridement (12, 56, 92)
- Lambeau de débridement avec os autologue sans membrane de recouvrement. (6)
- Lambeau de débridement avec membrane de recouvrement (76)
- Lambeau de débridement et greffe de nano hydroxyapatite (7)

Nous pouvons donc en conclure que l'utilisation d'acide hyaluronique améliore le comblement osseux radiographique et clinique lorsqu'il est utilisé dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux.

Tableau N°12 - Résultats sur la croissance osseuse linéaire et le comblement osseux radiographique.

Nom de l'étude	Protocole	Groupe test	Groupe témoin	Conclusion
Briguglio et coll. (12)	Lambeau de débridement +/- AH.	Néoformation osseuse visible		Amélioration de la prévisibilité de la néo ostéogénèse.
Mamajiwala et coll. (56)	Lambeau de débridement +/- AH	Meilleurs LBG des alvéoles		Meilleurs résultats avec AH.
Ballini et coll. (6)	Lambeau de débridement avec utilisation d'os autologue +/- AH sans membrane de recouvrement	Meilleurs LBG des alvéoles	Pas de groupe témoin	Comblement osseux radiographique des défauts infra-osseux avec utilisation d'AH.
Bogaerde et coll. (92)	Lambeau de débridement +/- AH	Meilleurs LBG des alvéoles	Pas de groupe témoin	Comblement osseux radiographique des défauts infra-osseux avec utilisation d'AH.
Sehdev et coll. (76)	Lambeau de débridement avec BioMesh-S [®] +/- Hyaloss matrix [®]	Réduction de la profondeur des défauts. Augmentation de la BF.		Réduction statistiquement significative de la profondeur radiographique des défauts infra-osseux par rapport à une RTG seule.
. Bhowmik E et coll. (7)	Lambeau de débridement + greffon en nano hydroxyapatite +/- HA	-4.22 +/- 0.371mm Amélioration des LBG.	-2.86 +/- 0.127mm	Meilleurs résultats avec utilisation d'AH de plus d'1mm.

3.3 Discussion.

L'utilisation d'acide hyaluronique dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux semble améliorer les paramètres cliniques et radiologiques et se présente comme une alternative sérieuse au gold standard actuel qui est l'utilisation des dérivés de la matrice amélaire comme matériaux pour la régénération parodontale.

L'ensemble des résultats des études in vitro, in vivo animales et humaines tendent à démontrer les capacités de l'acide hyaluronique pour la régénération parodontale.

Les études in vitro et in vivo animales ont démontré que l'utilisation d'acide hyaluronique favorise : l'adhésion des cellules du ligament parodontal sur la surface cémentaire, la différenciation ostéoblastique (via l'ostéonectine, les matrix métalloprotéinases 2 et 3, les facteurs de croissances rhBMP9 TGF- β 1, FGF-1, les facteurs de transcription Sox2 et des molécules de signalisation Smad2, Akt, p38 et Erk1/2) et la néo formation osseuse, la prolifération des cellules desmodontales, la viabilité des fibroblastes oraux, et réduit la dégradation collagénique dans des conditions de diabète. Ces effets sont majorés lorsqu'il est utilisé en association avec des éponges collagéniques, ou des substituts osseux.

Les études réalisées sur l'homme confortent ces résultats et ont démontré les bénéfices cliniques de l'utilisation d'acide hyaluronique, associé ou non à des substituts osseux ou à des membranes de recouvrements, sur le gain d'attache clinique, les récessions gingivales, les profondeurs de sondage et l'aspect osseux par analyse radiographique.

Dans la seule étude comparant l'utilisation d'acide hyaluronique aux dérivés de la matrice amélaire menée par Pilloni et coll., il a été démontré que les résultats sur les paramètres cliniques évalués étaient similaires entre les deux formulations. Cependant, l'acide hyaluronique permet d'obtenir une meilleure prédictibilité des résultats, notamment sur le gain d'attache clinique. (66)

Cependant, cette revue comporte plusieurs limites. Tout d'abord, le faible nombre d'études incluses. Elle se compose de 5 essais cliniques randomisés en parallèles, de 3 essais cliniques randomisés en split-mouth, de 2 études prospectives et d'une série de cas et d'un rapport de cas. La durée de ces études est comprise entre 4 et 24 mois. Les critères d'inclusions des patients et des défauts infra-osseux n'étant pas les mêmes pour toutes les études, il existe un risque de biais. De nouvelles études sont donc nécessaires pour étudier l'impact de l'utilisation de l'acide hyaluronique dans le traitement chirurgical des défauts infra-osseux parodontaux.

4. **Protocole d'utilisation de l'acide hyaluronique dans la régénération parodontale des défauts infra-osseux illustré par un cas clinique.**

4.1 Protocole opératoire étape par étape.

Etapas opératoires :

1. Réalisation d'un lambeau de pleine épaisseur à double décharge avec incisions intra-sulculaires.



Figure N°20 : Lambeau de débridement, Regedent AG®.

2. Nettoyage du site opératoire : Débridement aux ultrasons et à la curette de Gracey manuelle de la surface radiculaire.

Puis, pas de conditionnement et pas de rinçage.



Figure N°21 : Préparation du site opératoire. Regedent AG®.

3. Application d'un gel d'acide hyaluronique à l'aide d'une seringue pré dosée à 1,2mL sur le site opératoire et dans le défaut infra-osseux.



Figure N°22 : Application de l'acide hyaluronique. Regedent AG®.

4. Préparation du « sticky bone » : Utilisation de xéno greffe osseuse composée de granules de 0,25 à 1mm.



*Figure N°23 : Préparation du substitut osseux. Regedent AG®
Durée de la procédure 3 à 5 min.*

- 1. Placer le substitut osseux dans une cupule stérile puis l'hydrater en utilisant du sérum physiologique stérile ou le sang du patient en prêtant attention à éliminer les excédents de liquide.*
- 2. Ajouter le gel d'acide hyaluronique sur le mélange précédemment obtenu dans les proportions suivantes : 1/3 d'acide hyaluronique pour 2/3 de substitut osseux.*
- 3. Mélanger à l'aide d'une spatule de bouche.*
- 4. Maintenir le « sticky bone » à température ambiante pendant 3 à 5 minutes pour améliorer sa consistance*
- 5. Mélange prêt à l'emploi.*

Figure N°24 : Application du sticky bone dans le défaut infra osseux. Regedent AG®



5. Mise en place de la membrane collagénique sèche ou humide par-dessus le défaut infra-osseux, permettant de maintenir le matériau dans le défaut ainsi que d'éviter une invagination des tissus muqueux parodontaux.



Figure N°25 : Mise en place de la membrane collagénique. Regedent AG®

6. Réalisation de sutures : Réalisation de points avec du fil 5-0 sans tension.
Application d'un gel d'acide hyaluronique sur les trajets des incisions.



Figure N°26 : Réalisation des sutures. Regedent AG®

4.2. Cas cliniques.

4.2.1 *Biomatériaux utilisés.*

4.2.1.1 Substitut osseux : Collapat II, Biotech Dental ®

La Haute Autorité de Santé définit COLLAPAT® II comme : « un substitut osseux résorbable, issu de dérivés d'origine animale. Il est composé d'un support poreux de collagène bovin contenant des granules céramisées d'hydroxyapatite de synthèse. COLLAPAT II se présente sous la forme d'éponges macroporeuses parallélépipédiques. Ses propriétés biomécaniques ne lui confèrent pas de résistance mécanique. », « COLLAPAT II est un substitut osseux indiqué dans le comblement ou la reconstruction des pertes de substances osseuses. ».

4.2.1.2 Gel d'acide hyaluronique : Pluryal, Biotech Dental ®.

Pluryal® , commercialisé par Biotech Dental ® , est un gel stérile d'acide hyaluronique réticulé et non réticulé produit par des Streptocoques. Chaque seringue de 1mL est composée de 2,3% acide hyaluronique réticulé avec du 1,4-butanediol diglycidil ether et non réticulé, ainsi que de 8,3 mg de chlorure de sodium.

4.2.2 Série de cas du Dr BRINCAT Arthur.

Cas N°1 : Secteur antérieur.

Patiente de 55 ans sans antécédents médicaux, ASA1, non-fumeuse, présentait une parodontite d'après la classification de Chicago 2017 de stade 3 et grade B.

Une thérapeutique initiale comprenant un traitement non chirurgical ultra-sonore a déjà été réalisée et la réévaluation à 3 mois montre une poche à 8mm persistante en distal de 23. D'après le workshop de Sanz 2020 (73), il est indiqué de réaliser une thérapeutique chirurgicale correctrice.

- Pré-opératoire :

Mise en évidence d'un défaut infra-osseux en distal de 23 avec :

- PS = 7mm en disto-vestibulaire et 8mm en disto palatin
- Profondeur du défaut infra-osseux de 4 mm
- Angle du défaut infra-osseux de : 25°
- Configuration à 2 parois (palatine et distale) du défaut infra-osseux.
- Récession de 2mm sur 23 et 24.

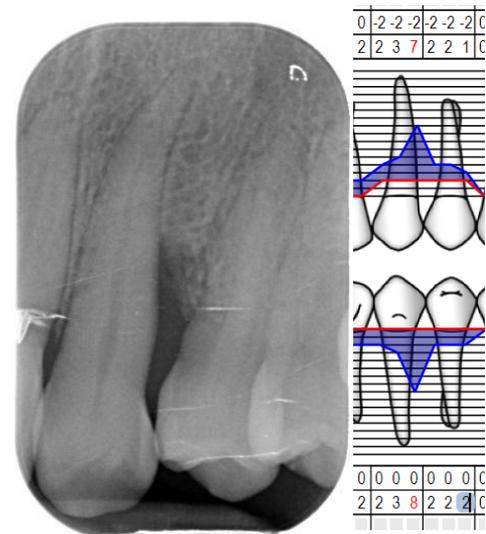


Figure N°27 : Radiographie rétro-alvéolaire et profondeurs de sondages pré opératoire, Dr Brincat Arthur.

Prescription: Amoxicilline 2g/j à commencer le matin de l'intervention, Solupred 1mg/Kg/J pendant 3 jours en une prise unique le matin, et paracétamol 1g 4x/J pendant 5 jours et bain de bouche de digluconate de chlorhexidine 2x/J pendant 10 jours associé à un gel de digluconate de chlorhexidine.

Figure N°28 : Photographie intra buccale pré-opératoire, Dr Brincat Arthur.



- Per-opératoire :

Incision intra-sulculaire unilatérale avec une coupe horizontale à base papillaire selon la technique MPPT de Cortellini, indiquée en cas d'espace inter dentaire supérieur à 2mm (19).

Utilisation d'une lame MJK® instrument type BW002, MJK Instrument®.

Figure N°29 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur.



Figure N°30 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur.



Mise en évidence du défaut infra-osseux après instrumentation manuelle et ultrasonique.

Figure N°31 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur.



Application d'acide hyaluronique dans le défaut infra-osseux, sans isolation du site opératoire du sang.

Figure N°32 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur.



Application du substitut osseux mélangé à l'acide hyaluronique, dans le défaut infra-osseux.

Figure N°33 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur.



Fermeture du site opératoire avec du fil de suture en propylène non résorbable 5.0. Application d'acide hyaluronique sur le site.

Figure N°34 : Vue du site en post-opératoire immédiat, Dr Brincat Arthur.



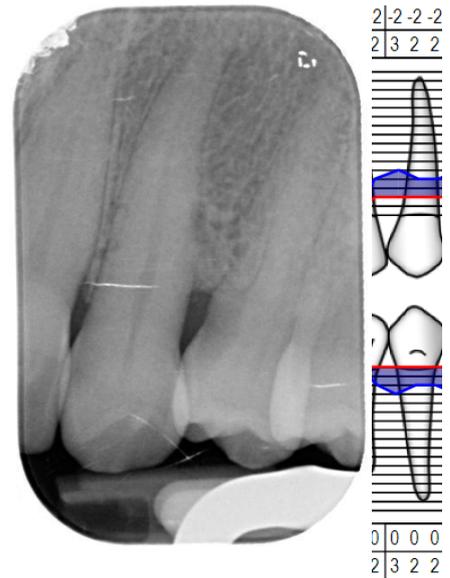
- Résultat à 6 mois :

Nous pouvons observer à 6 mois :

Le sondage est passé de 7mm en disto-vestibulaire et 8mm en disto-palatin à 3mm soit un gain d'attache de 4 et 5mm respectivement.

On observe un gain osseux radiographique de 4mm, soit 100% du défaut infra-osseux initial.

Figure N°35 : Radiographie et sondage post-opératoire à 6 mois, Dr Brincat Arthur.



Cas N°2 : Secteur postérieur

En suivant le protocole clinique décrit précédemment sur des défauts infra-osseux parodontaux issus de secteur postérieur, nous observons des résultats de régénérations parodontales aussi satisfaisants que sur les secteurs antérieurs.

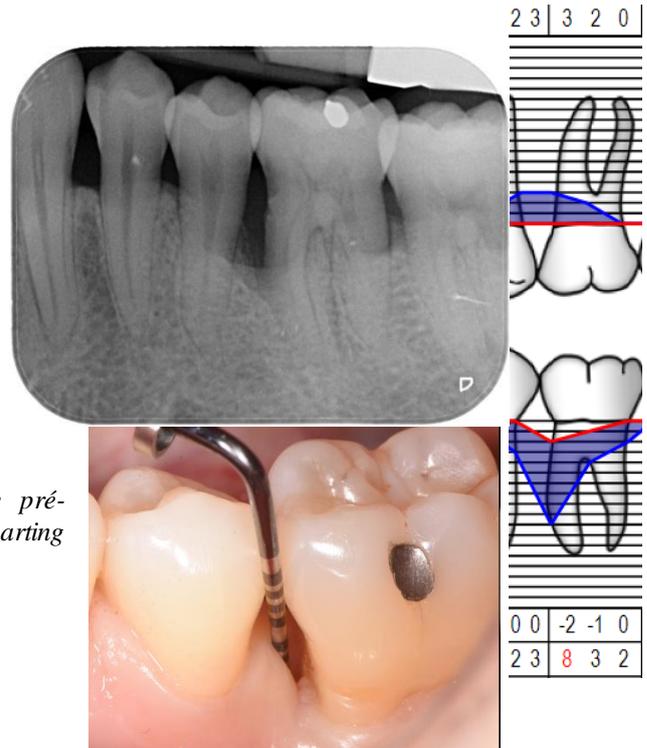


Figure N°36: Photographie intra buccale pré-opératoire, radiographie rétro alvéolaire et charting parodontal, Dr BRINCAT Arthur.

- Pré-opératoire :

Patiente de 36 ans sans antécédents médicaux, ASA1, et non-fumeuse présentait une parodontite d'après la classification de Chicago 2017 de stade 3 et grade C.

Une thérapeutique initiale comprenant traitement non chirurgical ultra-sonore a déjà été réalisée et la réévaluation à 3 mois montre une poche à 8mm persistante en mésial de 36. D'après le workshop de Sanz 2020 (73), il est indiqué de réaliser une thérapeutique chirurgicale correctrice.

Mise en évidence d'un défaut infra-osseux en mésio-vestibulaire de 36 avec :

- une profondeur de sondage de 8mm.
- une récession de 2mm en mésio-vestibulaire.
- un angle de 39°.
- configuration à 2 parois (linguale et mésiale).
- profondeur du défaut infra-osseux de 5mm.

Prescription : Amoxicilline 2g/j à commencer le matin de l'intervention, Solupred 1mg/Kg/J pendant 3 jours en une prise unique le matin, et paracétamol 1g 4x/J pendant 5 jours et bain de bouche de digluconate de chlorhexidine 2x/J pendant 10 jours associé à un gel de digluconate de chlorhexidine.

- Per-opératoire :

Incision intra-sulculaire unilatérale avec une coupe horizontale à base papillaire selon la technique M-MIST de Cortellini (19).

Utilisation d'une lame MJK instrument type BW002.



Figure N°37 : Photographie per-opératoire, Dr BRINCAT Arthur.

Mise en évidence du défaut infra-osseux après instrumentation manuelle et ultra-sonique.



Figure N°38 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur.

Application d'acide hyaluronique dans le défaut infra-osseux, sans isolation du site opératoire du sang.



Figure N°39 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur.

Application du substitut osseux mélangé à l'acide hyaluronique, dans le défaut infra-osseux.

Figure N°40 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur



Figure N°41 : Photographie per-opératoire, Dr Brincat Arthur.



Fermeture du site opératoire avec du fil de suture en propylène non résorbable 5.0. Application d'acide hyaluronique sur le site.

Figure N°42 : Vue du site en post-opératoire immédiat, Dr Brincat Arthur



- **Post opératoire :**

Cicatrisation du site après dépose des points à 10 jours.

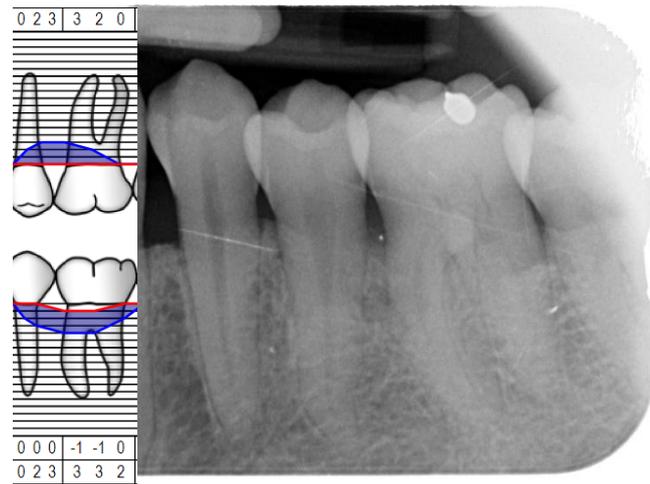
Figure N°43 : Vue du site opératoire à 10 jours post-opératoire, Dr BRINCAT Arthur.



Nous pouvons observer à 6 mois :

- Le sondage est passé de 8mm en mésio-vestibulaire à 3mm, soit un gain d'attache de 5mm.
- Un gain osseux radiographique de 5mm, soit un gain osseux de 100%.

Figure N°44 : Radiographie et sondage post opératoire à 6 mois, Dr Brincaat Arthur.



5. Conclusion

L'utilisation d'acide hyaluronique en complément des procédures chirurgicales existantes dans le traitement de régénération parodontale des défauts infra-osseux montre une amélioration des paramètres cliniques comme : la profondeur de sondage, le gain d'attache clinique, la récession post-opératoire, ainsi que les paramètres radiologiques par rapport à une chirurgie de régénération seule.

La facilité de mise en œuvre et le faible coût d'un protocole de régénération parodontale par l'acide hyaluronique par rapport aux dérivés de la matrice amélaire font de l'acide hyaluronique une alternative sérieuse aux techniques classiques actuelles.

Des études supplémentaires doivent être réalisées sur l'homme afin de préciser ces résultats qui semblent prometteurs pour le traitement chirurgical de régénération des défauts infra-osseux parodontaux.

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

- Figure 1 : Morphologies des défauts infra-osseux. Défauts infra-osseux, Bouchard P, Frémont M, Tulasne J-F. Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 2, Volume 2,. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2015.(106)
- Figure 2 : Formule moléculaire de l'acide hyaluronique, Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic Acid: a boon in periodontal therapy. N Am J Med Sci. 2013 May;5(5):309-15. (21)
- Figure 3 : Figure issue de l'étude Eliezer M et coll., L'acide hyaluronique ralentit la dégradation de la membrane de collagène chez les rats diabétiques non contrôlés. J Periodontal Res. 2019;00:1-9.fdf (29)
- Figure 4 : Résultats de l'utilisation d'AH sur les récessions gingivales, Shirakata et coll. 2021. (79)
- Figure 5 : Photographies cliniques de Shirakata, Y et al., Healing of buccal gingival recessions following treatment with coronally advanced flap alone or combined with a cross-linked hyaluronic acid gel. An experimental study in dogs. J Clin Periodontol, 2021, 48: 570-580. (79)
- Figure 6 : Distribution de la fréquence des paramètres cliniques dans l'étude de Pilloni et coll. 2021. (66)
- Figure 7 : Valeurs moyennes et des écarts types des modifications des paramètres cliniques dans les sites tests et contrôle dans l'étude de Pilloni et coll. 2021. (66)
- Figure 8 : Radiographie pré opératoire dans l'étude Ballini et coll. (6)
- Figure 9 : Photographie per opératoire dans l'étude Ballini et coll. (6)
- Figure 10 : Photographie endo buccale post opératoire dans l'étude Ballini et coll. (6)
- Figure 11 : Radiographie post opératoire dans l'étude Ballini et coll. (6)
- Figure 12 : Représentation graphique du gain moyen par patient dans l'étude de Ballini et coll. (96)
- Figure 13 : Radiographie pré opératoire dans l'étude Kalra et coll. (42)
- Figure 14 : Photographie per opératoire dans l'étude Kalra et coll. (42)
- Figure 15 : Photographie per opératoire dans l'étude Kalra et coll. (42)
- Figure 16 : Photographie per opératoire dans l'étude Kalra et coll. (42)
- Figure 17 : Radiographie à 6 mois post opératoire dans l'étude de Kalra et coll (42).
- Figure 18 : Photographies du protocole opératoire dans l'étude Bozic et coll. (11)
- Figure 19 : Représentation graphique des corrélations entre les variables d'intervalles dans l'étude Bozi et coll. (11)
- Figure 20 : Lambeau de débridement, Regedent AG[®]
- Figure 21 : Préparation du site opératoire, Regedent AG[®]
- Figure 22 : Application de l'acide hyaluronique, Regedent AG[®]
- Figure 23 : Préparation du substitut osseux, Regedent AG[®]
- Figure 24 : Application du sticky bone dans le défaut, Regedent AG[®]
- Figure 25 : Mise en place de la membrane collagénique, Regedent AG[®]
- Figure 26 : Réalisation des sutures, Regedent AG[®]
- Figure 27 : Radiographie rétro-alvéolaire et profondeurs de sondages pré-opératoire, Dr Brincat Arthur
- Figure 28 : Photographie intra buccale pré-opératoire, Dr Brincat Arthur
- Figure 29 : Photographie per opératoire, Dr Brincat Arthur
- Figure 30 : Photographie per opératoire, Dr Brincat Arthur
- Figure 31 : Photographie per opératoire, Dr Brincat Arthur

Figure 32 : Photographie per opératoire, Dr Brincat Arthur
Figure 33 : Photographie per opératoire, Dr Brincat Arthur
Figure 34 : Vue du site en post opératoire immédiat, Dr Brincat Arthur
Figure 35 : Radiographie et sondage post opératoire à 6 mois, Dr Brincat Arthur
Figure 36 : Radiographie pré opératoire, Dr Brincat Arthur
Figure 37 : Radiographie post opératoire à 6 mois, Dr Brincat Arthur
Figure 38 : Photographie intra buccale, radiographie rétro-alvéolaire pré-opératoire et charting parodontal, Dr BRINCAT Arthur.
Figure 39 : Photographie per opératoire, Dr BRINCAT Arthur
Figure N°40 : Photographie per opératoire, Dr BRINCAT Arthur
Figure N°41 : Photographie per opératoire, Dr BRINCAT Arthur
Figure N°42 : Vue du site en post-opératoire immédiat, Dr Brincat Arthur
Figure N°43 : Vue du site opératoire à 10 jours post-opératoire, Dr BRINCAT Arthur.
Figure N°44 : Radiographie et sondage post opératoire à 6 mois, Dr Brincat Arthur.

ANNEXES :

1. Tableau N°1 : Études in vitro sur l'os parodontal.
2. Tableau N°2 : Études in vitro sur le ligament parodontal.
3. Tableau N°3 : Études in vitro sur le collagène et les fibroblastes parodontaux.
4. Tableau N°4 : Études animales.
5. Tableau N°5 : Études en essais cliniques randomisées parallèles sur l'homme.
6. Tableau N°6 : Études en essais cliniques randomisées split mouth sur l'homme.
7. Tableau N°7 : Études prospectives sur l'homme.
8. Tableau N°8 : Séries de cas sur l'homme.
9. Tableau N°9 : Résultats obtenus sur le gain d'attache clinique.
10. Tableau N°10 : Résultats obtenus sur la profondeur de sondage.
11. Tableau N°11 : Résultats sur les récessions gingivales.
12. Tableau N°12 : Résultats sur la croissance osseuse linéaire et le comblement osseux radiographique.

Bibliographie :

1. Andrea Mueller, Masako Fujioka-Kobayashi, Heinz-Dieter Mueller, Adrian Lussi, Anton Sculean, Patrick R. Schmidlin, Richard J. Miron, Effect of hyaluronic acid on morphological changes to dentin surfaces and subsequent effect on periodontal ligament cell survival, attachment, and spreading Clin Oral Invest 2017, 21:1013–1019
 2. Armitage GC. Cementum. In: Bhaskar SN (ed). Orban's oral histology and embryology. Saint-Louis : Mosby CO, 1986 : 175-197
 3. Asparuhova MB, Chappuis V, Stähli A, Buser D, Sculean A. Role of hyaluronan in regulating self-renewal and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and pre-osteoblasts. Clin Oral Investig. 2020 Nov;24(11):3923-3937.
 4. Asparuhova, M.B.; Kiryak, D.; Eliezer, M.; Mihov, D.; Sculean, A. Activity of Two Hyaluronan Preparations on Primary Human Oral Fibroblasts. J. Periodontal Res. 2019, 54, 33–45.
 5. Azzi R, Etienne D, Takei H, Carranza F. Bone regeneration using the pouch-and-tunnel technique. Int J Periodontics Restorative Dent [Internet]. 2009 ; 29(5).
 6. Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. Int J Med Sci. 2009, 6(2):65-71.
 7. Bhowmik E, Rao DPC. Clinicroadiographic evaluation of hyaluronan-nano hydroxyapatite composite graft in the management of periodontal infrabony defects. J Indian Soc Periodontol. 2021 May-Jun;25(3):220-227.
-
8. Bollyky PL, Falk BA, Wu RP, Buckner JH, Wight TN, Nepom GT. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells. J Leukoc Biol. 2009 Sep;86(3):567-72. d
 9. Bosshardt DD, Schroeder HE. Initiation of cellular extrinsic fibber cementum on human teeth. A light and electron microscopic study. Cell Tissue Res 1991 ; 263 : 311-324
 10. Bosshardt SS, Schroeder HE. Cementogenesis reviewed: a comparison between human premolars and rodent molars. Anat Rev 1992 ; 245 : 267-292
 11. Bouchard P, Frémont M, Tulasne J-F. Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 2, Volume 2,. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2015
 12. Božić D, Čatović I, Badovinac A, Musić L, Par M, Sculean A. Treatment of Intrabony Defects with a Combination of Hyaluronic Acid and Deproteinized Porcine Bone Mineral. Materials (Basel). 2021 Nov 11;14(22):6795.
 13. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. Quintessence Int. 2013 Mar;44(3):231-40.
-

14. Carole E. Schanté, Guy Zuber, Corinne Herlin, Thierry F. Vandamme, Chemical modifications of hyaluronic acid for the synthesis of derivatives for a broad range of biomedical applications, *Carbohydrate Polymers* 2011, 85(3) : 469-489
 15. Castro, A. B., Meschi, N., Temmerman, A., Pinto, N., Lambrechts, P., Teughels, W., & Quirynen, M.. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intrabony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* 2017,44(1): 67-82.
 16. Castro-Calderón A, Rocuzzo A, Ferrillo M, Gada S, González-Serrano J, Fonseca M, Molinero-Mourelle P. Hyaluronic acid injection to restore the lost interproximal papilla: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2022 May;80(4):295-307.
-
17. Cirligeriu L, Cimpean AM, Calniceanu H, Vladau M, Sarb S, Raica M, Nica L. Hyaluronic Acid/Bone Substitute Complex Implanted on Chick Embryo Chorioallantoic Membrane Induces Osteoblastic Differentiation and Angiogenesis, but not Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 19;19(12):4119.
 18. Cortellini P, Tonetti MS, Lang NP, Suvan JE, Zucchelli G, Vangsted T, Silvestri M, Rossi R, McClain P, Fonzar A, Dubravec D, Adriaens P. The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity. *J Periodontol.* 2001 Dec;72(12):1702-12.
 19. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontol 2000.* 2015 Jun;68(1):282-307.
 20. Cortellini P, Tonetti MS. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 2009 Feb;36(2):157-63.
-
21. Cortellini, P., Stalpers, G., Mollo, A., & Tonetti, M. S. Periodontal regeneration versus extraction and dental implant or prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: A randomized controlled clinical trial reporting 10-year outcomes, survival analysis and mean cumulative cost of recurrence. *Journal of Clinical Periodontology* 2020, 47(6) : 768-776.
 22. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic Acid: a boon in periodontal therapy. *N Am J Med Sci.* 2013 May;5(5):309-15.
 23. de Brito Bezerra B, Mendes Brazão MA, de Campos ML, Casati MZ, Sallum EA, Sallum AW. Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Aug;23(8):938-42.
 24. De Santana RB, de Santana CM. Human intrabony defect regeneration with rhFGF-2 and hyaluronic acid - a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2015 Jul;42(7):658-65.
 25. Delobel P, Missika P, Monsenego P, Monnet-Corti V, L'injection d'acide hyaluronique pour repulper les papilles inter-dentaires ?, *L'information Dentaire* 2016 ; 18-25.
-
26. Dereure O. Hyaluronic acid and immunity. *Ann Dermatol Venereol.* 2010 Apr;137 Suppl 1:S26-9.

27. Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S, Witt RL, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater.* 2014 Apr;10(4):1558–70.
 28. Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019 Sep;23(9):3423-3435.
 29. Eliezer M, Sculean A, Miron RJ, Nemcovsky C, Weinberg E, Weinreb M, Zoabi H, Bosshardt DD, Fujioka-Kobayashi M, Moses O. Hyaluronic acid slows down collagen membrane degradation in uncontrolled diabetic rats. *J Periodontal Res.* 2019 Dec;54(6):644-652.
 30. Ellegaard, B., & Loe, H. New attachment of periodontal tissues after treatment of intrabony lesions. *Journal of Periodontology* 1971, 42(10) : 648-652.
 31. Engström PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, Engstrom GN. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *J Periodontol.* 2001 Sep;72(9):1192-200.
 32. Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2012 Aug;16(4):1229-36.
-
33. Feinberg RN, Beebe DC. Hyaluronate in vasculogenesis. *Science.* 1983 Jun 10;220(4602):1177-9.
 34. Fujioka-Kobayashi, M.; Müller, H.-D.; Mueller, A.; Lussi, A.; Sculean, A.; Schmidlin, P.R.; Miron, R.J. In Vitro Effects of Hyaluronic Acid on Human Periodontal Ligament Cells. *BMC Oral Health* 2017, 17, 44.
 35. Fujioka-Kobayashi, M.; Schaller, B.; Kobayashi, E.; Hernandez, M.; Zhang, Y.; Miron, R. Hyaluronic Acid Gel-Based Scaffolds as Potential Carrier for Growth Factors: An In Vitro Bioassay on Its Osteogenic Potential. *J. Clin. Med.* 2016, 5, 112.
 36. Graziani F, Gennai S, Cei S, Cairo F, Baggiani A, Miccoli M, et al. Clinical performance of access flap surgery in the treatment of the intrabony defect. A systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol.* 2012, Feb;39(2):145–56.
 37. Hoang AM, Oates TW, Cochran DL. In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J Periodontol* 2000, 71 : 1270-1278.
 38. Huang, L., Cheng, Y.Y., Koo, P.L., Lee, K.M., Qin, L., Cheng, J.C.Y. et Kumta, S.M., The effect of hyaluronan on osteoblast proliferation and differentiation in rat calvarial-derived cell cultures. *J. Biomed. Mater. Rés.* 2003, 66A : 880-884.
 39. J. Lindhe. Textbook of clinical periodontology. 1st Ed. Munsgaard, Copenhagen, 1983.
 40. Jiang D, Liang J, Fan J, Yu S, Chen S, Luo Y, Prestwich GD, Mascarenhas MM, Garg HG, Quinn DA, Homer RJ, Goldstein DR, Bucala R, Lee PJ, Medzhitov R, Noble PW. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med.* 2005 Nov;11(11):1173-9.

41. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev.* 2011 Jan;91(1):221-64.
 42. Kalra SH, Monga C, Kalra KH, Kalra SH. A roentgenographic assessment of regenerative efficacy of bioactive Gengigel(®) in conjunction with amnion membrane in grade II furcation defect. *Contemp Clin Dent.* 2015 Apr-Jun;6(2):277-80.
-
43. Kessiena L. Aya, and Robert Stern. Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player.' *Wound Rep Reg* 2014, 22(5) : 579-593.
 44. Kim JJ, Ben Amara H, Park JC, Kim S, Kim TI, Seol YJ, Lee YM, Ku Y, Rhyu IC, Koo KT. Biomodification of compromised extraction sockets using hyaluronic acid and rhBMP-2: An experimental study in dogs. *J Periodontol.* 2019 Apr;90(4):416-424.
 45. Kim JJ, Song HY, Ben Amara H, Kyung-Rim K, Koo KT. Hyaluronic Acid Improves Bone Formation in Extraction Sockets With Chronic Pathology: A Pilot Study in Dogs. *J Periodontol.* 2016 Jul;87(7):790-5.
 46. King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on healing. *Surgery* 1991, 109(1):76-84.
 47. Koop R, Merheb J, Quirynen M. periodontol regeneration with enamel matrix derived in reconstructive periodontal therapy : a systematic review. *J Periodontol* 2012, 83 : 707-720.
 48. Kopchak O.V., Marchenko N.S., Kaniura O.A., Savosko S.I., Yanishevsky K.A., Makarenko O.M., Doroshenko O.M., Asharenkova O.V. The Effect of Hyaluronic Acid on the Periodontium in Spontaneous Periodontitis in Rats. *Int. J. Morphol.* 2021;39:1028–1035.
 49. Kuang DM, Wu Y, Chen N, Cheng J, Zhuang SM, Zheng L. Tumor-derived hyaluronan induces formation of immunosuppressive macrophages through transient early activation of monocytes. *Blood.* 2007 Jul 15;110(2):587-95.
 50. Kyyak S, Pabst A, Heimes D, Kämmerer PW. The Influence of Hyaluronic Acid Biofunctionalization of a Bovine Bone Substitute on Osteoblast Activity In Vitro. *Materials (Basel).* 2021 May 27;14(11):2885.
 51. Laaksonen M, Salo T, Vardar-Sengul S, Atilla G, Saygan BH, Simmer JP, Baylas H, Sorsa T. Gingival crevicular fluid can degrade Emdogain and inhibit Emdogain-induced proliferation of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2010 Jun;45(3):353-60.
 52. Laaksonen M, Suojanen J, Nurmenniemi S, Läärä E, Sorsa T, Salo T. The enamel matrix derivative (Emdogain) enhances human tongue carcinoma cells gelatinase production, migration and metastasis formation. *Oral Oncol.* 2008 Aug;44(8):733-42.
 53. Lang, N. P. Focus sur les défauts intra-abony - Thérapie conservatrice. *Parodontologie* 2000, 22(1), 51–58.
 54. Lataillade JJ, Albanese P, Uzan G. Implication de l'acide hyaluronique dans l'angiogenèse normale et pathologique, application à l'ingénierie cellulaire [Implication of hyaluronic acid in normal and pathological angiogenesis. Application for cellular engineering]. *Ann Dermatol Venereol.* 2010 Apr;137 Suppl 1:S15-22.

55. Liu S, Hu B, Zhang Y, Li W, Song J. Minimally Invasive Surgery Combined with Regenerative Biomaterials in Treating Intra-Bony Defects: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 19;11(1):e0147001.
56. Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, Karde PA, Mamajiwala BS. Clinical and radiographic evaluation of 0.8% hyaluronic acid as an adjunct to open flap debridement in the treatment of periodontal intrabony defects: randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021, Sep;25(9):5257-5271.
-
57. Miron RJ, Bosshardt DD, Hedbom E, Zhang Y, Haenni B, Buser D, Sculean A. Adsorption of enamel matrix proteins to a bovine-derived bone grafting material and its regulation of cell adhesion, proliferation, and differentiation. *J Periodontol*. 2012 Jul;83(7):936-47.
58. Muto J, Yamasaki K, Taylor KR, Gallo RL. Engagement of CD44 by hyaluronan suppresses TLR4 signaling and the septic response to LPS. *Mol Immunol*. 2009 Dec;47(2-3):449-56.
59. Needleman, I. G., Worthington, H. V., Giedrys-Leeper, E., & Tucker, R. J. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
60. Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(1):53-60.
-
61. Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F. Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul;47 Suppl 22:320-351.
62. Nibali L, Sultan D, Arena C, Pelekos G, Lin G-H, Tonetti M. Periodontal infrabony defects: Systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery. *J Clin Periodontol*. 2021, 48:101–114.
63. Papapanou, P.N. and Tonetti, M.S., Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontology* 2000, 22: 8-21.
64. Papapanou, P.N. et Wennström, J.L., The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *Journal of Clinical Periodontology* 1991, 18: 317-322.
65. Pilloni A, Bernard GW. The effect of hyaluronan on mouse intramembranous osteogenesis in vitro. *Cell Tissue Res*. 1998 Nov;294(2):323-33.
66. Pilloni A, Rojas MA, Marini L, Russo P, Shirakata Y, Sculean A, Iacono R. Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative: a 24-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021 Aug;25(8):5095-5107.
-
67. Pirnazar, P., Wolinsky, L., Nachnani, S., Haake, S., Pilloni, A. et Bernard, G.W., Bacteriostatic Effects of Hyaluronic Acid. *Journal of Periodontology* 1999, 70: 370-374.

68. Powell JD, Horton MR. Threat matrix: low-molecular-weight hyaluronan (HA) as a danger signal. *Immunol Res.* 2005;31(3):207-18.
69. Rasperini G, Acunzo R, Barnett A, Pagni G. The soft tissue wall technique for the regenerative treatment of noncontained infrabony defects: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013 ; 33(3):e79–e87.
70. Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, Caton JG, Clem DS, Fiorellini JP, Geisinger ML, Mills MP, Nares S, Nevins ML. Periodontal regeneration - intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015 Feb;86(2 Suppl):S105-7.
71. Rojas MA, Marini L, Pilloni A, Sahrman P. Early wound healing outcomes after regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivatives or guided tissue regeneration: a systematic review. *BMC Oral Health.* 2019 May 7;19(1):76.

72. Romagnoli M, Belmontesi M., Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol.* 2008, Apr;26(2):123–59.

73. Sanz, M, Herrera, D, Kebschull, M, et al; On behalf of the EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020; 47: 4– 60.

74. Sasaki T, Watanabe C. Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. *Bone.* 1995 Jan;16(1):9-15.

75. Schroeder HE. Biological problems of regenerative cementogenesis synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and established root surfaces. *Int Rev Cytol* 1992, 142 : 1-58.

76. Sehdev B, Bhongade ML, Ganji KK. Evaluation of effectiveness of hyaluronic acid in combination with bioresorbable membrane (poly lactic acid-poly glycolic acid) for the treatment of infrabony defects in humans: A clinical and radiographic study. *J Indian Soc Periodontol.* 2016 Jan-Feb;20(1):50-6.

77. Selvig, K. A., Kersten, B. G., & Wikesjo, U. M. Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoro ethylene barrier membranes: influence of defect configuration on healing response. *Journal of Periodontology* 1993, 64(8) : 730-733.

78. Selvig KA. Electron microscopy of Hertwing's epithelial root sheath and of early formation in the mouse incisor. *Acta Odontol Scand* 1963 ; 21 : 175-186

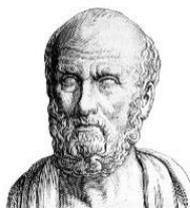
79. Shirakata Y, Imafuji T, Nakamura T, Kawakami Y, Shinohara Y, Noguchi K, Pilloni A, Sculean A. Periodontal wound healing/regeneration of two-wall intrabony defects following reconstructive surgery with cross-linked hyaluronic acid-gel with or without a collagen matrix: a preclinical study in dogs. *Quintessence Int.* 2021;0(0):308-316.

80. Shirakata Y, Nakamura T, Kawakami Y, Imafuji T, Shinohara Y, Noguchi K, Sculean A. Healing of buccal gingival recessions following treatment with coronally advanced

flap alone or combined with a cross-linked hyaluronic acid gel. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2021 Apr;48(4):570-580.

81. Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE. Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2011 Jan;82(1):62-71. d
 82. Soldatos NK, Stylianou P, Koidou VP, Angelov N, Yukna R, Romanos GE. Limitations and options using resorbable versus nonresorbable membranes for successful guided bone regeneration. *Quintessence Int.* 2017;48(2):131-147
-
83. Stahl SS, Froum S, Tarnow D. Human histologic responses to guided tissue regenerative techniques in intrabony lesions. *J Clin Periodontol* 1990, Mar 1;17(3):191–8.
 84. Stavropoulos A, Wikesjö UME. Growth and differentiation factors for periodontal regeneration: a review on factors with clinical testing. *J Periodontal Res.* 2012, Oct 1;47(5):545–53.
 85. Stout BM, Alent BJ, Pedalino P, Holbrook R, Gluhak-heinrich J, Cui Y et al. Enamel matrix derivated : protein components and osteoinductive properties. *J Periodontol* 2014, 85 : E9-E17.
 86. Sutherland IW. Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol.* 1998 Jan;16(1):41-6.
 87. Takei HH, Han TJ, Carranza FA Jr, Kenney EB, Lekovic V. Flap technique for periodontal bone implants. Papilla preservation technique. *J Periodontol.* 1985 Apr;56(4):204-10
 88. Tal, H., Relationship Between the Interproximal Distance of Roots and the Prevalence of Intrabony Pockets. *Journal of Periodontology* 1984, 55: 604-607.
 89. Thoma DS, Villar CC, Carnes DL, Dard M, Chun YH, Cochran DL. Angiogenic activity of an enamel matrix derivative (EMD) and EMD-derived proteins: an experimental study in mice. *J Clin Periodontol* 2011, 38 : 253-260.
 90. Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M, Wikesjö UME, Farina R. Single flap approach with and without guided tissue regeneration and a hydroxyapatite biomaterial in the management of intraosseous periodontal defects. *J Periodontol.* 2010 Sep;81(9):1256–63.
 91. Tsitoura, E., Tucker, R., Suvan, J., Laurell, L., Cortellini, P., & Tonetti, M. Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *Journal of Clinical Periodontology* 2004, 31(8) : 643-647.
 92. Vanden Bogaerde L. Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009 Jun;29(3):315-23.
-

93. Waerhaug J. The angular bone defect and its relationship to trauma from occlusion and downgrowth of subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1979 Apr;6(2):61-82.
94. Weinberg, M. A., & Eskow, R. N. Osseous defects: proper terminology revisited. *Journal of Periodontology* 2000, 71(12) :19-28.
95. Wolff LF, Mullally B. New clinical materials and techniques in guided tissue regeneration. *Int Dent J.* 2000, 50(5) : 235–244.
96. Xu H, Ito T, Tawada A, Maeda H, Yamanokuchi H, Isahara K, Yoshida K, Uchiyama Y, Asari A. Effect of hyaluronan oligosaccharides on the expression of heat shock protein 72. *J Biol Chem.* 2002 May 10;277(19):17308-14.
97. Yamato T, Domon T, Takahashi S, Wakita M. Cellular cementogenesis in rat molars: the rôle of cementoblast in the deposition of intrinsic matrix fibers cementum proper. *Anat Embryol* 1996, 193 : 495-500.
98. Yıldırım S, Özener HÖ, Doğan B, Kuru B. Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2018 Jan;89(1):36-45.
99. Zhao M, Jin Q, Berry JE, Nociti FH Jr, Gianobile WV, Sommerman MJ. Cementoblast delivery for periodontal tissue engineering. *J Periodontol* 2004, 75 : 154-161.
100. Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De SM. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2002 Jan;73(1):3-12.
101. Zucchelli G, Mazzotti C, Tirone F, Mele M, Bellone P, Mounssif I. The connective tissue graft wall technique and enamel matrix derivative to improve root coverage and clinical attachment levels in Miller Class IV gingival recession. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2014 ; 34(5).



SERMENT MEDICAL

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

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

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

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

CREST Marion - Régénération parodontale des défauts infra-osseux par l'utilisation d'acide hyaluronique : revue narrative de la littérature et présentations de cas cliniques.

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2022

Rubrique de classement : Odontologie

Discipline odontologique de la thèse : Parodontologie

Résumé :

Le but de cette revue narrative de la littérature est d'évaluer les bénéfices cliniques de l'utilisation d'acide hyaluronique dans le traitement chirurgical de régénération parodontale des défauts infra-osseux. Les études in vitro et animales ont été décrites dans un premier temps puis dans un second temps les études humaines ont été analysées sur des paramètres cliniques : profondeur de sondage, gain d'attache clinique et hauteur des récessions gingivales.

L'analyse de ces données montre des effets bénéfiques de l'utilisation d'acide hyaluronique sur le gain d'attache clinique, la profondeur de sondage et la hauteur des récessions lors de traitements chirurgicaux. L'utilisation d'acide hyaluronique en régénération des défauts infra osseux parodontaux semble être une alternative sérieuse, cependant des études humaines supplémentaires doivent être réalisées afin de préciser ces premiers résultats.

Mots clés : « Acide hyaluronique », « défauts infra-osseux », « lésions infra-osseuses », « défauts intra-osseux », « défaut angulaire », « régénération tissulaire guidée », « défauts parodontaux », « lésions parodontales », « Chirurgie parodontale », « débridement parodontale », « lambeau de débridement ».

Mot ou groupe de mots qui permet de définir la thématique principale et secondaire du sujet. Ces mots clés permettent de déterminer le(s) thème(s) de votre travail et de rechercher des articles dans une base de données.

CREST Marion – Periodontal regeneration of infraosseous defects with hyaluronic acid: narrative review of the literature and clinical cases presentations.

Abstract:

The aim of this narrative literature review is to assess the clinical benefits of using hyaluronic acid in surgical treatment of periodontal regeneration of infrabony defects. In vitro and animal studies were first described, then human studies were analyzed on clinical parameters: probing depth, clinical attachment gain and height of gingival recessions. The analysis of these data shows beneficial effects of the use of hyaluronic acid on clinical attachment gain, probing depth and height of recessions during surgical treatments. The use of hyaluronic acid in the regeneration of infrabony periodontal defects seems to be a serious alternative, however additional human studies must be carried out in order to clarify these initial results.

Key words : « Hyaluronic acid », « Infrabony defects », « Infrabony lesion », « Intrabony defect », « angular defect », « guided tissue regeneration », « periodontal defect », « periodontal lesion », « periodontal surgery », « periodontal debridement », « open-flap debridement ».