

UNIVERSITE DE LILLE**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2021

N° : 4579

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 06 SEPTEMBRE 2021

Par Mathieu, NIEBORAK

Né le 25 NOVEMBRE 1995 à Cambrai – France

Intérêt des cellules souches d'origine bucco-dentaire sur la régénération des lésions infra-osseuses : revue systématique de la littérature et méta-analyse

JURY

Président :	Monsieur le Pr Thomas COLARD
Assesseurs :	Monsieur le Dr Xavier COUTEL
	Monsieur le Dr Jérôme PETIT
	<u>Madame le Dr Marie DUBAR</u>

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	M-D. SAVINA
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Règlementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Réhabilitation Orale

Département Sciences Anatomiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur au Muséum National d'Histoire Naturelle en Anthropologie Biologique

Habilitation à Diriger des Recherches

Assesseur à la Recherche

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de présider ce jury et je vous en remercie.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire - UFR d'Odontologie de Lille

Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé - Université de Lille

Master Recherche « Sciences, Technologies, Santé (STS), mention « Biologie Cellulaire, Physiologie et Pathologies (BCPP) », Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio-ingénierie du squelette (B3) », Université Paris Descartes

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD de Lille

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites de participer à ce jury et j'espère qu'il saura retenir votre intérêt. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jérôme PETIT

Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Vous avez accepté avec spontanéité et enthousiasme de juger
mon travail et de faire partie de ce jury et je vous en remercie.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Marie DUBAR

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en médecine bucco-dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine – mention Sciences de la vie et de la santé

Master Recherche Biosciences et Ingénierie de la Santé – spécialité Biotechnologies

Moléculaires et Bio-ingénierie Physiopathologie et Thérapeutique

Diplôme Inter-Universitaire en pédagogie médicale

Certificat d'Etudes Supérieures en Parodontologie

Assesseur à la Pédagogie

Vous avez accepté de diriger cette thèse et je tiens à vous en remercier sincèrement.

Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance qui ont rendu ce travail possible.

Vous m'avez consacré du temps pour m'aider et me guider et je vous en serai toujours reconnaissant.

Table des matières

Abréviations	11
1. Introduction	13
1.1. Contexte de l'étude	13
1.1.1. Définition, étiopathogénie et épidémiologie de la parodontite.....	13
1.1.2. Les lésions parodontales.....	14
1.1.3. Les défauts infra-osseux	15
1.1.4. Les cellules souches d'origine BD / parodontales	34
1.2. Objectifs de l'étude	42
1.3. Questions de recherche	42
1.4. Hypothèses	43
2. Matériels et méthodes	44
2.1. Stratégie de recherche	44
2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion	45
2.2.1. Les critères d'inclusion	45
2.2.2. Les critères de non-inclusion :	45
2.3. Stratégie de collecte des données	46
2.4. Méthode d'analyse de biais	46
2.5. Analyse statistique	47
3. Résultats	49
3.1. Tableau de synthèse des études incluses	50
3.2. Analyse de la qualité des études	56
3.3. Résultats principaux de l'analyse qualitative et de la méta-analyse	57
3.3.1. Comparaison des études	57
3.3.2. Analyse qualitative des résultats de la revue de la littérature.....	61
3.3.3. Analyse quantitative : méta-analyse.....	66
4. Discussion	69
4.1. Discussion en fonction des questions de recherche	70
4.1.1. Profondeur de sondage	70
4.1.2. Récession gingivale	70
4.1.3. Perte d'attache clinique.....	70
4.1.4. Perte osseuse	71
4.2. Limites	71
4.3. Perspectives pour les futures recherches et implications pour la pratique clinique	72
5. Conclusion	74
Références bibliographiques	75
Table des illustrations	82
Annexes	83

Abréviations

BDD : profondeur du défaut osseux

BMMSC : cellule souche mésenchymateuse de la moelle osseuse

BMP : protéine osseuse morphogénétique

β -TCP : β -phosphate tricalcique

CAL : perte d'attache clinique

CBCT : Imagerie volumétrique par faisceau conique

CHX : Chlorhexidine

DMA : dérivé de la matrice amélaire

DFSC : cellule souche du follicule dentaire

DPSC : cellule souche de la pulpe dentaire

DSSC : cellule souche de l'alvéole dentaire

(D)FDDBA : allogreffe lyophilisée (déminéralisée)

FGF : facteur de croissance des fibroblastes

GI = BoP : indice de saignement = saignement au sondage

GMSC : cellule souche mésenchymateuse de la gencive

HA : hydroxyapatite

HbA1c : hémoglobine glyquée

HMG-CoA réductase : hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase

IGF : facteur de croissance ressemblant à l'insuline

iDPSC : cellule souche de la pulpe dentaire inflammée

iPDLSC : cellule souche du ligament parodontal inflammé

iPSC : cellule souche pluripotente induite

JEC : jonction émail-cément

LEJ : long épithélium de jonction

LIO : lésion infra-osseuse

OFD : débridement avec lambeau ouvert

PPD : profondeur de sondage de poche

PDGF : facteur de croissance plaquette-dérivé

PDLSC : cellule souche du ligament parodontal

PGA : acide polyglycolique
PI : indice de plaque
PRF : fibrine riche en plaquettes
PRP : plasma riche en plaquettes
PSD : synergie polymicrobienne et dysbiose
REC : récession parodontale
ROG : régénération osseuse guidée
RTG : régénération tissulaire guidée
RTI : régénération tissulaire induite
SC : cellule souche
SCAP : cellule souche de la papille apicale
SHED : cellule souche des dents déciduales
XBS : substitut osseux xénogénique

1. Introduction

1.1. Contexte de l'étude

1.1.1. Définition, étiopathogénie et épidémiologie de la parodontite

La parodontite, pathologie inflammatoire d'origine microbienne, est caractérisée par des lésions inflammatoires des tissus de soutien de la dent, sous la dépendance du système immunitaire de l'hôte ainsi que de facteurs généraux et locaux (1). En état de santé parodontale, les communautés polymicrobiennes symbiotiques ou commensales endogènes, présentes au niveau des surfaces muqueuses et dentaires, maintiennent un équilibre écologique appelé l'eubiose. Cet équilibre est en effet permis par le biais d'interactions inter-microbiennes et hôte-microbiennes qui favorisent la propre santé des micro-organismes endogènes et celle de l'hôte, tout en empêchant l'invasion par des agents pathogènes exogènes. Cependant, des facteurs génétiques et acquis environnementaux, notamment les déficiences immunitaires, le tabagisme, le diabète, d'autres maladies systémiques, et le vieillissement, peuvent perturber cet équilibre, entraînant la prolifération sélective d'espèces ayant le potentiel de provoquer une inflammation destructrice du parodonte (2). Ce processus, connu sous le nom de dysbiose, est à la base du développement de la parodontite. Le modèle PSD (synergie polymicrobienne et dysbiose) est le modèle étiopathogénique actuellement admis concernant la parodontite et suggère que la réponse immunitaire de l'hôte est subvertie par des pathogènes « clés de voute » liant rupture de l'homéostasie parodontale et inflammation destructive chez les individus susceptibles et profitant alors aux parodontopathogènes. Le processus pathogène n'est en effet pas linéaire mais implique une boucle de rétroaction positive entre la dysbiose et la réponse inflammatoire de l'hôte (3).

Depuis 2017, la parodontite est classée à l'aide d'un système multidimensionnel de stade et de grade (classification des conditions et maladies parodontales de Chicago, 2017). Le stade témoigne de la sévérité d'atteinte ainsi que de la complexité à traiter le patient et est compris entre I et IV. Le grade quant à lui témoigne de la progression de la maladie et est classé de A à C (1).

D'après l'Académie Américaine de Parodontologie (AAP) et la Fédération Européenne de Parodontologie (EFP), 46% des individus âgés de 30 ans et plus présentent une parodontite. Plus les individus sont âgés, plus la prévalence de la parodontite est élevée passant de 24,8% pour les individus âgés de 30 à 34 ans à 68,0% pour les individus âgés de 65 ans et plus (4). La parodontite sévère a, quant à elle, une prévalence de 10,8% dans la population générale. Cette prévalence augmente graduellement avec l'âge, montrant une augmentation importante entre la troisième et la quatrième décennie de vie provoquée par un pic d'incidence aux alentours de 38 ans. La prévalence varie selon les régions du monde, elle est plus importante en Amérique du Sud et au sud-est du Sahara. Le poids de la parodontite sévère est plus important actuellement que par le passé du fait de l'augmentation de la population mondiale, de l'augmentation de l'espérance de vie et de la diminution de la prévalence de l'édentement total (5). La maladie parodontale est connue pour déstabiliser la santé générale chez des individus susceptibles présentant des maladies métaboliques (comme le diabète), des maladies cardio-vasculaires et des maladies rhumatismales (6–8). Une étude (9) a montré que la perte progressive du parodonte et des dents a des effets négatifs significatifs sur l'efficacité de la mastication, sur la douleur physique, l'inconfort psychologique, le handicap physique et sur la qualité de vie. Malgré cette haute prévalence et cet impact évident sur la santé globale, la parodontite est communément considérée comme une maladie silencieuse car les patients vivent avec la maladie sans ou avec peu de symptômes (saignement, suppuration, mobilité dentaire sans douleur) avant d'y accorder une attention et de faire appel à un professionnel (10).

1.1.2. Les lésions parodontales

La lésion parodontale est définie comme une entité élémentaire correspondant à l'expression clinique de la mise en jeu des mécanismes étiopathogéniques de la maladie parodontale. Sur une même dent elle peut intéresser un ou plusieurs sites, correspondant à une zone de sondage autour d'une dent (11). Dans le cas de la parodontite la lésion est avancée selon la classification anatomopathologique de Page et Schroeder (1976). Cette lésion est alors caractérisée par une migration apicale de l'attache supracrestale provoquant un approfondissement du sillon gingival et formant la poche parodontale. La migration apicale de l'attache peut également se traduire par la formation d'une récession parodontale. Une collagénolyse et une résorption pathologique de l'os alvéolaire sont donc observables à ce

stade (12,13). Les pertes tissulaires présentes au niveau de la lésion avancée sont dites « irréversibles ».

Il peut être distingué plusieurs types de lésions parodontales avancées selon la morphologie du défaut osseux ou sa localisation (14) :

- Les lésions interradiculaires : ce sont des atteintes de la furcation dentaire. La classification horizontale adaptée de Hamp, Nyman et Lindhe (1975) est la plus utilisée pour classer ces lésions (15).

- Les lésions supra-osseuses : ces lésions sont définies par le fait que le fond de la poche parodontale est situé coronairement au sommet de la crête osseuse alvéolaire. Radiographiquement elles sont dites horizontales c'est-à-dire que le sommet crestal est parallèle à la ligne fictive passant par les lignes émail-cément des deux dents adjacentes. Ces lésions ne possèdent pas de potentiel de régénération.

- Les lésions infra-osseuses (LIO) : ces lésions sont définies par le fait que le fond de la poche parodontale est situé apicalement au sommet de la crête osseuse alvéolaire. Radiographiquement, elles sont dites verticales c'est-à-dire qu'un angle est formé entre le sommet de la crête osseuse et la ligne fictive passant par les lignes émail-cément des dents adjacentes. Les lignes directrices concernant le traitement des parodontites de stade I à III émises par l'EFP recommandent, avec un grade élevé d'accord (A) entre les membres, de traiter les dents présentant des poches profondes résiduelles associées à des défauts infra-osseux de 3 mm ou plus par une chirurgie parodontale régénératrice (16).

1.1.3. Les défauts infra-osseux

1.1.3.1. Classification et potentiel de régénération

Les défauts infra-osseux sont généralement classifiés selon les critères présentés par Goldman et Cohen (17); c'est-à-dire selon leur nombre de parois résiduelles (Figure 1) :

- défauts infra-osseux à une paroi/un mur : défauts limités par une paroi osseuse et la surface de la dent

- défauts infra-osseux à deux parois/deux murs : défauts limités par deux parois osseuses et la surface de la dent

- défauts infra-osseux à trois parois/trois murs : défauts limités par trois parois osseuses et la surface de la dent.

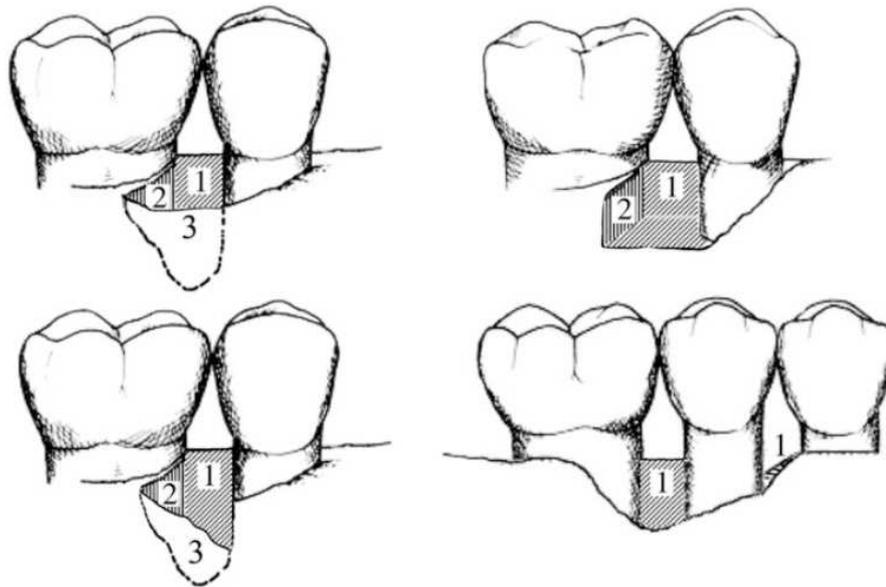


Figure 1 : Schéma des différentes configurations des défauts infra-osseux selon le nombre de parois résiduelles (18)

(A) : défaut à 3 murs ; (B) : défaut à 2 murs ; (C) : défaut combiné ; (D) : défaut à 1 mur.

Cependant la morphologie complète du défaut (nombre de paroi, angulation/largeur et profondeur) influence la réponse de cicatrisation aux procédures de régénération. Plus le nombre de parois osseuses résiduelles diminue, plus le défaut est circonscrit par des parois conjonctives et avasculaires et plus le potentiel de cicatrisation et de régénération diminue avec une source de prolifération cellulaire limitée à la partie apicale du défaut. Et inversement, plus le nombre de parois augmente et plus la régénération sera prédictive. En outre, la largeur/l'angulation du défaut affecte les résultats de la cicatrisation avec les défauts d'angulation supérieure à 37° qui présentent un gain d'attache moins élevé que les défauts d'angulation inférieure à 25°.

1.1.3.2. Les traitements actuels des défauts infra-osseux

La prévisibilité de la régénération parodontale est certes influencée par la morphologie du défaut infra-osseux mais également par de multiples facteurs liés au patient (comme la présence d'un tabagisme actif, d'une pathologie systémique ou son observance à la thérapeutique initiale parodontale et aux thérapeutiques de soutien), au site du défaut (comme la topographie radiculaire et le phénotype parodontal) et à la technique chirurgicale. La prise en compte de ces facteurs est importante dans la planification du traitement de la régénération des défauts infra-osseux, en particulier le choix de l'approche régénérative (19).

1.1.3.2.1. Planification thérapeutique en Parodontologie

Le plan de traitement des parodontites inclut toutes les procédures requises pour rétablir et maintenir la santé parodontale ainsi que pour traiter les séquelles laissées par la maladie. Il est composé de plusieurs étapes, elles-mêmes incluant plusieurs phases qui seront adaptées au patient et à sa situation parodontale.

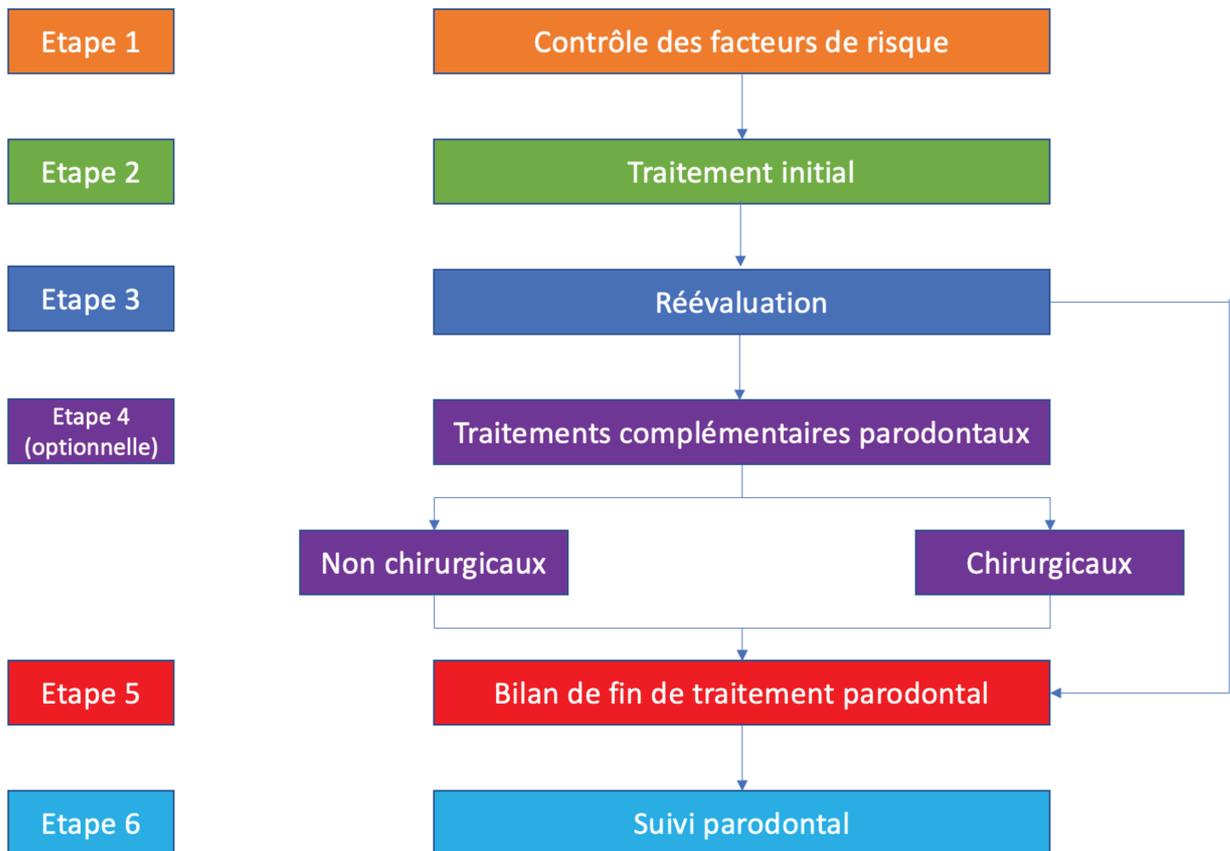


Figure 2 : Schéma des différentes étapes du traitement des parodontites (illustration personnelle)

Cependant cette prise en charge parodontale repose systématiquement sur la mise en œuvre de trois stratégies complémentaires :

- médicale : composée de l'évaluation et du contrôle des facteurs de risque parodontaux et médicaux,
- comportementale : via la promotion de comportements favorables à la santé bucco-dentaire,

- mécanique : composée de la désorganisation et du contrôle de l'accumulation des biofilms dysbiotiques supra et sous-gingivaux via des approches personnelles ou professionnelles, non-chirurgicales ou chirurgicales avec ou sans l'aide d'adjuvants anti-microbiens.

La première étape du traitement parodontal se compose du contrôle des facteurs pouvant influencer la progression de la maladie parodontale et la réponse au traitement. Cette partie doit faire partie intégrante de la thérapeutique parodontale et est recommandée dans les premières phases de la thérapeutique. Ce contrôle repose sur la mise en œuvre de conseils et d'un soutien vers la promotion de changements des comportements en matière de santé : l'arrêt de toute consommation tabagique et autres drogues, le suivi de consignes hygiéno-diététiques, la gestion du stress ou de l'anxiété et un suivi médical pour le contrôle de pathologies systémiques comme le diabète (16).

La seconde étape du traitement parodontal se compose du traitement initial non-chirurgical dont l'objectif final est la réduction des biofilms microbiens afin de rétablir des conditions d'équilibre hôte/micro-organismes et d'induire la résolution des phénomènes inflammatoires ainsi que la cicatrisation des lésions parodontales. Il se compose (i) d'une phase comportementale d'éducation thérapeutique au contrôle de plaque optimal, (ii) d'une phase de correction des facteurs de risque locaux correspondant aux conditions présentes dans l'environnement buccal favorisant l'accumulation de la plaque dentaire et entretenant l'inflammation parodontale et (iii) d'une phase mécanique et chimique passant par un détartrage et un débridement supra-gingival et une instrumentation sous-gingivale à l'aveugle. Un antiseptique sous la forme d'un bain de bouche avec pour molécule gold-standard la chlorhexidine est souvent prescrit (16,20).

La troisième étape consiste en la réévaluation parodontale, moment d'objectivation des résultats de la thérapeutique non-chirurgicale, du maintien du contrôle et de la correction des facteurs de risque parodontaux et de la coopération du patient au contrôle de plaque. Elle s'effectue 2 à 3 mois après la thérapeutique non-chirurgicale. C'est à cette étape que la décision d'entreprendre la chirurgie régénératrice pour le traitement des défauts infra-osseux est confirmée. En présence de poches parodontales résiduelles profondes ($\geq 6\text{mm}$), après une thérapeutique initiale bien menée et pour un patient observant, un traitement complémentaire chirurgical avec lambeau d'accès est recommandé chez les patients atteints de parodontite de stade III et une régénération parodontale pour les défauts infra-osseux de plus de 3mm (16). Par la suite, en cas de contrôle de la parodontite, une maintenance parodontale est entreprise.

1.1.3.2.2. Facteurs liés au patient

Les facteurs individuels liés au patient jouent un rôle dans la cicatrisation des plaies et la probabilité d'obtenir une régénération parodontale. Le tabagisme a un effet négatif sur tous les paramètres des résultats de la régénération et augmente le risque de dégradation de l'état parodontal après le traitement (21). Les études confirment que les fumeurs, comparés aux non-fumeurs, présentent une réduction moindre de la profondeur de sondage, un gain moindre du niveau d'attache clinique, une récession plus importante et un gain osseux moindre après les procédures de régénération parodontale (22). Par exemple une enquête effectuée par Cortellini et Tonetti en 2004 a examiné les effets à long terme de la régénération parodontale sur la survie des dents (23) chez des fumeurs et des non-fumeurs. Dans cette étude, 96% des dents traitées par régénération parodontale ont survécu. Il était intéressant d'observer que la perte de dents n'était observée que parmi les fumeurs (la survie dentaire était de 89% chez les fumeurs et de 100% chez les non-fumeurs).

L'observance par le patient des procédures d'hygiène bucco-dentaire et de la thérapeutique parodontale de soutien sont des facteurs déterminants. L'observance et la compliance du patient aux procédures d'hygiène buccale et au contrôle de ses facteurs de risque modifiable est, en effet, essentielle pour un résultat optimal de la régénération et la compliance du patient à la thérapeutique parodontale de soutien est essentielle au maintien du succès thérapeutique à long terme (24).

1.1.3.2.3. Facteurs liés au site

Outre la morphologie du défaut infra-osseux influençant les résultats des thérapies régénératrices, les données disponibles dans la littérature suggèrent que les dents plus mobiles répondent moins favorablement à cette dernière (22). La présence de concavités radiculaires, de crevasses radiculaires ou de sillons peut entraver le débridement efficace de la surface radiculaire. De plus, un phénotype gingival fin semble présenter un plus grand risque de récession après la chirurgie qu'un phénotype épais (25). Par contre, une étude, effectuée en 2001 par Cortellini et Tonetti, a montré que la perte de la vitalité pulpaire n'altérait pas la réponse au traitement ; en effet 1 an après la chirurgie, les dents traitées au niveau endodontique présentaient une fermeture radiologique du défaut similaire à celle des dents vivantes (26).

Le traumatisme occlusal peut induire un remodelage osseux, augmenter une mobilité dentaire et accélérer la perte d'attache lors de la présence d'une parodontite (27). L'équilibration occlusale ou la réalisation d'une contention ne permet pas de prévenir ou de stabiliser une parodontite. Cependant, l'équilibration occlusale et la réalisation d'une contention peuvent être indiquées dans le cas de dents mobiles afin de favoriser la régénération (28). La présence de bactéries parodontopathogènes, comme certaines bactéries du complexe rouge de Socransky et, plus particulièrement, *Tannerella forsythia*, influence négativement la régénération des défauts infra-osseux. Il n'existe pas de niveau acceptable d'infection avant la réalisation d'une régénération. L'infection parodontale doit être contrôlée (29). Dans un essai clinique randomisé, Cortellini et ses collaborateurs ont évalué le traitement régénérateur de lésions infra-osseuses atteignant l'apex (30). Après 5 ans de suivi, 92% des dents traitées étaient encore en place. Les auteurs avaient donc conclu que la régénération parodontale est une thérapeutique qui peut et doit être envisagée même pour les dents ayant un mauvais pronostic.

Enfin, le risque esthétique est à prendre en considération. En effet, un patient avec une haute ligne de sourire, un biotype gingival fin et/ou une attente esthétique importante impose le challenge de réussir une régénération sans perte des contours gingivaux. Les altérations de l'architecture gingivale peuvent être réduites en évitant l'utilisation de membrane et en essayant de réaliser une augmentation des tissus mous par des greffes gingivales (19).

1.1.3.2.4. Les techniques chirurgicales

L'objectif des thérapies parodontales régénératives est l'obtention d'une nouvelle attache supracrestale en régénérant le complexe parodontal. La cicatrisation naturelle des tissus parodontaux aboutit principalement à une réparation parodontale se traduisant par la formation d'un long épithélium de jonction. En 1976, Melcher a déterminé que la nature de la nouvelle attache dépend de la nature des cellules colonisant en premier la surface radiculaire (31). De cette théorie est né le concept de régénération tissulaire guidée (RTG) dont le principe est de perturber la cicatrisation naturelle parodontale par l'interposition de biomatériaux afin d'empêcher la prolifération des cellules épithéliales avant les cellules indifférenciées du desmodonte pouvant se différencier en cellules conjonctives et osseuses.

1.1.3.2.4.1. La régénération tissulaire guidée (RTG)

Les objectifs de la RTG sont de prévenir la prolifération des cellules épithéliales par le maintien d'un espace entre le défaut et le lambeau à l'aide d'une membrane résorbable ou non résorbable. La procédure chirurgicale comprend la réalisation d'un lambeau d'accès pour l'assainissement des surfaces radiculaires associée à la pose d'une membrane avant fermeture du site opératoire. La membrane joue le rôle de barrière mécanique d'exclusion cellulaire (32). Cette membrane est soit d'origine synthétique, soit d'origine naturelle. Le choix de la membrane a une influence sur la cicatrisation.

En effet, les membranes non résorbables ont l'avantage d'être plus rigides que les membranes résorbables, ce qui leur donne un important avantage au niveau de défaut infra-osseux larges ou dans le cas de reconstruction osseuse pré-implantaire associées à des substituts osseux. Toutefois, elles sont plus difficiles à utiliser ce qui peut entraîner des risques d'exposition prématurée ou de surinfection du site opératoire (33). Le besoin d'un deuxième temps opératoire pour retirer la membrane non résorbable augmente la morbidité pour le patient, alourdit le coût et la durée du traitement. Pour toutes ces raisons, les membranes non résorbables ne sont plus beaucoup utilisées et quasiment réservées à la technique combinée de régénération osseuse guidée (ROG).

Les membranes résorbables quant à elles ont pour principal avantage de ne demander qu'un temps opératoire. Leur résorption est lente, ce qui est compatible avec la cinétique de cicatrisation des défauts parodontaux. Leur manque de rigidité constitue leur principal défaut, provoquant un risque d'effondrement sous la pression des tissus mous dans les défauts larges. Toutefois, des membranes résorbables renforcées sont disponibles, permettant ainsi de contrer ce désavantage. (34)

La RTG peut être associée à un comblement osseux (os autogène ou matériaux de substitution osseux) et à la RTI dans le but de contenir, de protéger et d'éviter la dispersion des biomatériaux employés dans ces techniques.

1.1.3.2.4.2. La régénération tissulaire induite (RTI) et l'utilisation de facteurs de croissance

Les objectifs de la RTI sont d'induire la formation de tissus parodontaux à l'aide de facteurs biologiques favorisant l'induction cellulaire. La procédure chirurgicale comprend la réalisation ou non d'un lambeau d'accès pour assainissement des surfaces radiculaires associée à

l'utilisation de facteurs biologiques. Ces facteurs biologiques vont stimuler une large variété d'événements cellulaires comme la prolifération, la chimiotaxie, la différenciation et la production de protéines de la matrice extracellulaire. Deux approches thérapeutiques existent : soit l'utilisation de préparations semi-purifiées comme pour les dérivés plaquettaires ou les protéines de la matrice de l'émail (cocktails de facteurs de croissance) ou l'utilisation spécifique de facteurs de croissance recombinants (un seul facteur de croissance) (35).

Les dérivés du plasma riche en plaquette (PRP) sont obtenus après centrifugation d'un prélèvement sanguin du patient. Une étude a montré des résultats très hétérogènes pour les PRP dans le traitement des lésions infra-osseuses. Cette thérapeutique est donc pour le moment jugée comme peu reproductible et est peu utilisée (36).

Les dérivés de la matrice amélaire (DMA), composées à plus de 90% d'amélogénine, permettent la régénération tissulaire induite à proprement parler car ces protéines stimulent le recrutement et la différenciation des cellules mésenchymateuses présentes au sein du desmodonte. Les études cliniques montrent un gain d'attache clinique, une réduction de profondeur de poche et un gain osseux statistiquement significatifs lors de l'utilisation de DMA en comparaison avec une chirurgie d'assainissement parodontal par lambeau d'accès seule. Cette thérapeutique possède également l'avantage d'être simple à mettre en place surtout que des approches sans levée de lambeau, « *flapless* », ont été introduites il y a quelques années (37).

Les facteurs de croissance recombinants ont été étudiés dans des études *in vivo* chez l'animal. Les principaux facteurs sont le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), les BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*), l'IGF (*Insulin-like Growth Factor*) et le FGF (*Fibroblast Growth Factor*). Le PDGF-A intervient principalement durant les phases initiales de la cicatrisation parodontale et le PDGF-B dans les phases plus tardives avec un potentiel régénératif du ligament parodontal. Cependant, en ce qui concerne la régénération parodontale, le PDGF-B présente des résultats contrastés puisqu'une régénération parodontale n'a pas été retrouvée dans environ la moitié des études histologiques animales ou humaines. Parmi les BMP qui présentent un rôle essentiel dans la formation osseuse postnatale, les BMP-2 ont montré d'importants phénomènes de résorption ou d'ankylose lors de procédures de régénération parodontale alors que les BMP-3 obtiendraient de meilleurs résultats avec la néoformation d'un ligament parodontal fonctionnel. IGF-1 favorise la migration et la prolifération des fibroblastes du tissu conjonctif ainsi que la néoformation osseuse néanmoins les résultats des études sont très contrastés concernant sa capacité à entraîner une régénération parodontale. Quant aux FGF, le FGF-2 a été étudié pour son implication dans la prolifération des

fibroblastes et des cellules du ligament parodontal. Cependant, les résultats sont très limités en termes de gain d'attache clinique ou de réduction de profondeur de poche (38).

1.1.3.2.4.3. Le comblement osseux

Les objectifs des comblements osseux sont de permettre à une population de cellules ostéogéniques de coloniser l'espace de cicatrisation tout en excluant mécaniquement l'arrivée de la cicatrisation naturelle menée par les tissus mous environnants (39). Les trois propriétés possibles des substituts osseux mais qui ne sont pas détenus par tous sont l'ostéogénèse (néo-formation osseuse), l'ostéo-conduction (le biomatériau sert de support à la formation osseuse qui se fait à partir de l'os naturel adjacent) et l'ostéo-induction (propriété d'induire la formation d'un tissu osseux dans un site ectopique non osseux). La procédure chirurgicale comprend la réalisation d'un lambeau d'accès pour l'assainissement des surfaces radiculaires associée à la pose du biomatériau de comblement osseux. Pour ce faire, le biomatériau peut avoir de nombreuses origines.

Il peut s'agir d'une autogreffe, l'os est prélevé en intra-oral ou en extra-oral. Cette technique est considérée comme le « *gold standard* » car il s'agit de la seule à présenter un potentiel ostéogénique, ostéo-inducteur et ostéo-conducteur. Ses inconvénients sont qu'elle nécessite une intervention dans un second site opératoire et qu'il est difficile d'obtenir de l'os en grande quantité. Les prélèvements intra-oraux sont généralement réalisés au niveau de tubérosités maxillaires, crêtes édentées, sites d'extractions. L'os ainsi récupéré est plutôt de composante corticale, ce qui est moins intéressant qu'un os cortico-spongieux et le prélèvement est de faible volume (34). Les prélèvements extra-oraux permettent d'obtenir de l'os en quantité plus importante et de meilleure qualité mais la morbidité post-opératoire sur le site de prélèvement a réduit leur indication aux chirurgies pré-implantaires et aux grandes reconstructions de crêtes en chirurgie pré-prothétique (40).

Il peut également s'agir d'une allogreffe, c'est-à-dire d'os d'origine humaine prélevé sur des cadavres. Il s'agit de greffes osseuses allogéniques cryogénisées (FDBA : *Mineralized Freeze-Dried Bone Allografts*) ou de greffes osseuses allogéniques cryogénisées et déminéralisées (DFDBA : *Demineralized Freeze-Dried Bone Allografts*). Ce type de greffe serait ostéo-inductrice et ostéo-conductrice. Toutefois cette technique est peu utilisée et principalement réservée à la chirurgie pré-implantaire car malgré une préparation chimique et thermique permettant de réduire leur immunogénicité, le risque de transmissions de pathogènes ou de rejet ne peut pas être totalement écarté (34).

Il peut également s'agir d'une xéno greffe, c'est-à-dire d'os d'origine animale le plus souvent d'origine bovine ou corallienne. La xéno greffe d'origine bovine a pour avantage d'être parfaitement biocompatible grâce à un traitement thermique et chimique. Ces matériaux sont peu ou pas résorbables mais ils assurent une très bonne stabilité du caillot lors des phases initiales de cicatrisation. Ce type de greffe est ostéo-conductrice mais principalement limitée à la partie apicale du défaut. Une néoformation cémentaire et une régénération du ligament parodontal ont aussi pu être observées mais avec une irrégularité dans leur étendue et leur épaisseur (41). La xéno greffe d'origine corallienne est pour sa part résorbable. Elle est parfaitement biocompatible et a un bon potentiel ostéo-conducteur. Son inconvénient est qu'elle ne permet pas de régénération du système d'attache mais aboutit à la formation d'un long épithélium de jonction (42).

Il peut s'agir enfin d'une greffe alloplastique, c'est-à-dire d'os d'origine synthétique. Ces matériaux ont l'avantage de ne présenter aucun risque de transmission d'agents pathogènes. Ils sont plus ou moins résorbables, sont fabriqués à toutes les tailles et peuvent donc correspondre parfaitement à un défaut infra-osseux. Enfin ils agissent par ostéo-conduction. Ils peuvent également servir de vecteur support de facteurs de croissance pour favoriser la régénération parodontale. De nombreux matériaux synthétiques sont connus et étudiés :

- Le β -phosphate tri-calcique (β -TCP : *β -Tricalcium Phosphate*) est un biomatériau composé de phosphate et de calcium se présentant sous la forme d'un solide blanc de faible solubilité. Les résultats d'étude en termes de régénération parodontale sont variables et la cicatrisation se fait avec un long épithélium de jonction. Il présente une résorption rapide ce qui est un avantage car le calcium et le phosphate peuvent rapidement jouer leur rôle pour la néoformation osseuse mais aussi un inconvénient car le matériau joue son rôle de mainteneur d'espace sur une courte période (43).
- L'hydroxyapatite (HA), est un phosphate de calcium synthétique. Il permet une néoformation osseuse à la surface du matériau mais aucune régénération ligamentaire ne peut être espérée. Ce matériau est peu ou non résorbable limitant la néoformation osseuse et présentant principalement un rôle de mainteneur d'espace (44).
- Les céramiques biphasées sont un mélange de β -TCP et d'HA. Aucune régénération parodontale n'a été observée mais ce matériau a des propriétés ostéo-conductrices. La combinaison des deux matériaux décrits précédemment a pour but d'utiliser la biodégradation du β -TCP pour laisser plus facilement agir l'HA (45).
- Les bio verres se présentent sous la forme de granules de silicates. Ils ont une haute biocompatibilité et des propriétés ostéo-conductrices et inductrices. Ils se résorbent au cours de la cicatrisation tout en relarguant du silicone soluble ainsi que des ions

calcium, phosphore et sodium. Les résultats des études sont assez hétérogènes et ces matériaux ont le désavantage d'être peu stables et d'empêcher le maintien de l'espace durant la cicatrisation. Toutefois, une méta-analyse conclut qu'ils sont responsables d'une réduction de la profondeur de poche et d'un gain d'attache clinique statistiquement significatif en comparaison avec une chirurgie d'assainissement parodontal seule (46).

1.1.3.2.4.4. Techniques combinées

Les techniques combinées ont pour objectif d'associer un comblement osseux à l'aide de greffes osseuses ou biomatériaux de substitution osseuse aux effets de facteurs biologiques et/ou à la mise en place d'une barrière d'exclusion cellulaire afin de potentialiser la régénération parodontale. L'utilisation d'un matériau de comblement associé à une membrane a été pensée pour éviter l'effondrement de la membrane dans le défaut parodontal, sous la pression des tissus mous. Cette technique permet la formation d'une nouvelle attache fonctionnelle ainsi qu'une néoformation osseuse. L'utilisation d'un matériau de comblement osseux associé à la RTI permet également d'observer une régénération parodontale. L'association la plus étudiée avec les dérivés amélaire est l'os d'origine bovine (Bio Oss®). Que ce soit en association avec l'utilisation d'une membrane ou en association avec des dérivés de la matrice amélaire, il n'y a pas de données scientifiques suffisantes pour privilégier un type de matériau de comblement osseux par rapport à un autre (47).

1.1.3.2.4.5. Les biomatériaux employés en régénération parodontale

Les biomatériaux employés en régénération parodontales comportent tous des avantages et des inconvénients qui sont repris dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Avantages et inconvénient des biomatériaux employés dans le traitement des LIO (32–44,46,48,49)

Biomatériau	Exemples	Avantages	Limites	Résultats
Os autogénique		<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés biologiques ostéogéniques, ostéo-inductrices et ostéo-conductrices (<i>gold standard</i>) - Contient des cellules ostéoprogénitrices 	<ul style="list-style-type: none"> - Morbidité car intervention sur un 2^{ème} site opératoire surtout pour le prélèvement extra-oral - Quantité faible et os principalement cortical surtout pour prélèvement intra-oral 	<ul style="list-style-type: none"> - Gain d'attache clinique - Néoformation osseuse
Os allogénique	Oragraft®	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité - Biocompatibilité - Contient des facteurs de croissance comme le BMP et est donc ostéo-inducteur et ostéo-conducteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût - Indications limitées 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de poche et gain d'attache clinique - Gain osseux
Os xénogénique d'origine bovine	Bio-oss®	<ul style="list-style-type: none"> - Recul scientifique - Biocompatible - Risque de transmission d'agents pathogènes très faible - Très bonne stabilité du caillot et très bon maintien de l'espace - Propriétés ostéo-conductrices - Utilisation dans les techniques combinées 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu ou pas de résorption 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction profondeur de poche et gain d'attache clinique - Néoformation osseuse limitée en apical - Néoformation cémentaire et régénération ligamentaire irrégulière dans leur épaisseur et étendue
Os xénogénique d'origine corallienne	Bio-Coral®	<ul style="list-style-type: none"> - Résorbable - Biocompatible - Potentiel ostéo-conducteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de régénération du système d'attache 	<ul style="list-style-type: none"> - Gain d'attache clinique mais réduction profondeur de poche pas significativement meilleure que celle obtenue avec une chirurgie d'assainissement parodontal seul - Gain osseux - Pas de régénération du système d'attache mais LEJ (Long épithélium de Jonction)
Os alloplastique : β-phosphate tricalcique	Ceros®	<ul style="list-style-type: none"> - Résorption rapide - Contient du calcium et du phosphate pour néoformation osseuse - Aucun risque de transmission - Taille adaptée à la structure osseuse (ostéo-mimétisme) - Ostéo-conduction - Possible association avec les facteurs de croissance ou les cellules souches 	<ul style="list-style-type: none"> - Mainteneur d'espace insuffisant dans le temps - Propriétés et résultats hétérogènes 	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrisation par LEJ - Résultats contrastés concernant gain d'attache clinique et gain osseux
Os alloplastique : hydroxyapatites	Cerapatite®	<ul style="list-style-type: none"> - Mainteneur d'espace - Aucun risque de transmission - Taille adaptée à la structure osseuse (ostéo-mimétisme) - Ostéo-conduction - Possible association avec les facteurs de croissance ou les cellules souches 	<ul style="list-style-type: none"> - Non ou peu résorbable - Propriétés et résultats hétérogènes 	<ul style="list-style-type: none"> - Résultats contrastés concernant la réduction de la profondeur de poche et le gain d'attache clinique - Néoformation osseuse - Pas de régénération du ligament

Os alloplastique : céramiques biphasées	Ceraform ®	<ul style="list-style-type: none"> - Combinaison des 2 techniques précédentes permettant meilleure résorption et meilleure bioactivité - Biocompatible - Peut servir d'échafaudage - Stable - Aucun risque de transmission - Taille adaptée à la structure osseuse (ostéo-mimétisme) - Ostéo-conduction - Possible association avec les facteurs de croissance ou les cellules souches 	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés et résultats hétérogènes 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune régénération du système d'attache
Os alloplastique : bio verres	PerioGlas ®	<ul style="list-style-type: none"> - Haute bioactivité - Haute biocompatibilité - Ostéo-inducteur en plus d'ostéo-conducteur - Aucun risque de transmission - Taille adaptée à la structure osseuse (ostéo-mimétisme) - Possible association avec les facteurs de croissance ou les cellules souches 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible stabilité et mainteneur d'espace - Propriétés et résultats hétérogènes 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction profondeur de poche et gain d'attache - Hétérogénéité des résultats concernant le gain d'attache
Membranes non résorbables	Gore-tex ®	<ul style="list-style-type: none"> - Recul important - Variété de forme/taille, combinaisons - Rigidité 	<ul style="list-style-type: none"> - Opérateur dépendant car difficulté à mettre en place - 2 temps opératoire ce qui augmente la morbidité et le coût - Risque de surinfection du site, d'exposition prématurée et de préjudice pour les tissus mous 	<ul style="list-style-type: none"> - Régénération parodontale
Membranes résorbables	Vicryl ®	<ul style="list-style-type: none"> - Recul important - Variété de forme/taille, combinaisons - 1 temps opératoire - Résorption lente 	<ul style="list-style-type: none"> - Rigidité faible ce qui limite la taille du caillot 	<ul style="list-style-type: none"> - Régénération parodontale
Facteurs biologiques : dérivés du plasma riche en plaquette (PRP)	Fibrinet ®	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de facteurs de croissance - Stimule une large variété d'événements cellulaires - Recrutement et stimulation de cellules spécifiques du caillot sanguin 	<ul style="list-style-type: none"> - Obtenu après centrifugation d'un prélèvement sanguin - Coût 	<ul style="list-style-type: none"> - Bon remplissage osseux - Faible reproductivité et hétérogénéité des résultats concernant la régénération parodontale
Facteurs biologiques : protéines dérivées de l'émail (amélogénine)	Emdogain ®	<ul style="list-style-type: none"> - Facile à appliquer - Antimicrobien - Absence de suite opératoire - Très étudié - Permet combinaisons de matériaux - Stimule le recrutement et la différenciation des cellules mésenchymateuses 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût - Origine animale - Complexité de la composition et du mode de fonctionnement 	<ul style="list-style-type: none"> - Gain d'attache clinique et diminution de la profondeur de poche - Gain osseux - Néo-cémentogenèse et régénération parodontale
Facteurs biologiques : facteurs de croissance	Medtronic ®	<ul style="list-style-type: none"> - Potentiel important - Stimule une large variété d'événements cellulaires - Recrutement et stimulation de cellules spécifiques du caillot sanguin 	<ul style="list-style-type: none"> - Recul limité - Restriction d'usage - Coût - Variation selon les différents facteurs de croissance 	<ul style="list-style-type: none"> - Régénération parodontale pour PDGF-B, BMP-3, BMP-7, GDF-5, IGF-1 - Résorption et ankylose pour BMP-2, BMP-7 - Néoformation osseuse pour IGF-1

1.1.3.2.4.6. Les résultats sur la régénération des défauts infra-osseux

Les résultats d'une revue systématique de la littérature de 2015, réalisée par Sculean et collaborateurs, indiquent que la régénération parodontale des défauts infra-osseux humains peut être obtenue après l'utilisation d'une variété de greffes et de substituts osseux, de régénération tissulaire guidée, de facteurs biologiques et de combinaisons de ceux-ci (50). De manière surprenante, la régénération parodontale de défauts infra-osseux de plus de 3mm jusqu'à 6,6 mm de profondeur était plutôt similaire entre les différents traitements (les valeurs moyennes allaient de 1,3 à 2,3 mm (de gain de ciment et d'os sur les analyses radiographiques), sauf pour les matériaux alloplastiques et les facteurs biologiques utilisés en monothérapie, qui ont montré des quantités limitées de régénération parodontale (les valeurs moyennes étaient de 0,4 et 0,6 mm, respectivement). De plus, les résultats appuient l'idée que l'os est le tissu le plus sensible du parodonte et que la majorité des greffes osseuses et des matériaux de substitution disponibles sont simplement ostéo-compatibles plutôt qu'ostéo-conducteurs voire ostéo-inducteurs. En effet, plusieurs études précliniques *in vivo* ont montré que les matériaux de substitution osseuse peuvent en fait retarder plutôt qu'accélérer la formation osseuse (51). En revanche, une étude *in vivo* a indiqué que même de très grands défauts parodontaux greffés avec un substitut osseux et une membrane en technique de RTG ont montré une régénération complète (52). Dans cette étude, la hauteur de formation de ciment variait de 15 à 63% de la hauteur du défaut osseux et celle de l'os de 13 à 63% de la hauteur du défaut osseux. La hauteur de régénération parodontale par rapport à la hauteur de défaut osseux variait de 34 à 80% (80% pour les greffes autogènes, 75% pour les membranes et les techniques combinées, 70% pour les greffes allogéniques et xénogéniques, 45% pour les facteurs biologiques et enfin 34% pour les greffes alloplastiques).

1.1.3.2.4.6. Arbres décisionnels dans le traitement des LIO

Le succès de la thérapie parodontale dépend de l'identification et de la gestion appropriée des facteurs liés au patient, tels que les maladies systémiques, le tabagisme ou encore l'hygiène bucco-dentaire inadéquate. Une fois que les facteurs liés au patient sont traités de manière satisfaisante, la décision de fournir une thérapie régénérative est principalement basée sur des facteurs liés au site tout en considérant les désirs et préférences du patient.

La prévisibilité de la régénération des défauts infra-osseux devient généralement plus difficile quand la quantité d'os délimitant le défaut diminue et donc quand le nombre de parois osseuses restantes diminue ou que la valeur de l'angle délimitant le défaut augmente. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée au support architectural, à la croissance vasculaire, au recrutement cellulaire et à la stabilité du caillot pour le choix de l'approche régénérative (19). Cette démarche est décrite dans l'arbre décisionnel (Figure 3) ci-dessous.

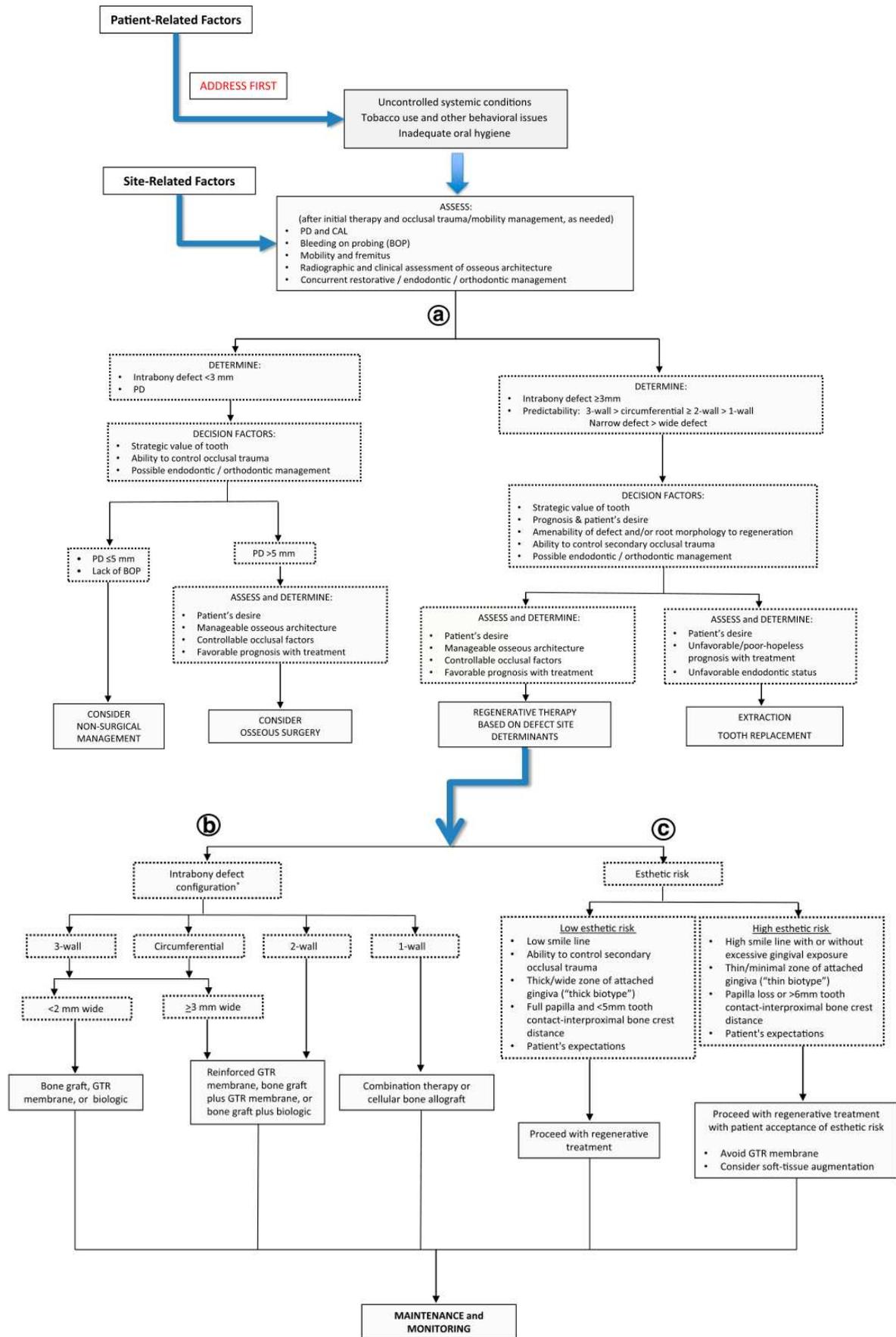


Figure 3 : Arbre de décision pour la régénération parodontale des lésions infra-osseuses (19)

Les facteurs liés au patient (tabagisme, maladies systémiques, mauvaise hygiène buccale) sont à identifier et à traiter en premier. Ensuite, après une thérapeutique non-chirurgicale initiale associée à une correction des facteurs occlusaux, les facteurs liés au site sont relevés : profondeur de poche parodontale, perte d'attache clinique, saignement au sondage, mobilité, qualité des restaurations, qualité des traitement endodontiques et architecture du site à l'aide de radiographies.

Dans le cas d'un défaut infra-osseux inférieur à 3 mm, la valeur stratégique de la dent, la possibilité de contrôler le traumatisme occlusal ou la possibilité de mener un traitement endodontique ou orthodontique sont pris en compte pour choisir la thérapeutique menée. Lorsque la profondeur de sondage est inférieure ou égale à 5 mm, le traitement est non-chirurgical. Lorsque la profondeur de sondage est supérieure à 5 mm, après observation du désir du patient, de l'architecture osseuse, du contrôle des facteurs occlusaux ou encore du pronostic, le traitement effectué est une chirurgie osseuse.

Dans le cas d'un défaut infra-osseux supérieur ou égal à 3 mm, la valeur stratégique de la dent, le pronostic, le souhait du patient, l'aménagement du défaut et/ou de la morphologie radiculaire, le contrôle des défaut occlusaux secondaires et la possibilité de mener un traitement endodontique ou orthodontique sont pris en compte pour choisir la thérapeutique. Après évaluation du désir du patient et du pronostic, la décision de traitement est choisie. L'extraction et le remplacement de la dent sont choisis si le pronostic est mauvais. Dans le cas contraire, une thérapeutique de régénération est menée. La configuration du défaut infra-osseux et le risque esthétique sont alors évalués. Les défauts à 3 parois ou circonférentiels de moins de 2 mm de larges sont traités grâce à une greffe osseuse, une membrane pour RTG ou l'utilisation de facteurs biologiques. Les défauts à 3 parois ou circonférentiels de 3 mm de large ou plus et les défauts à 2 parois sont traités grâce à une membrane renforcée pour RTG, une greffe osseuse associée à une membrane pour RTG ou une greffe osseuse associée à des facteurs biologiques. Les défauts à 1 parois sont traités grâce à une combinaison de traitements ou une allogreffe de cellules osseuses. Lorsque le risque esthétique est élevé, le patient doit en être informé, les membranes pour RTG doivent être évitées et le niveau de tissus mous doit être pris en compte. Une maintenance doit être mise en place pour des résultats pérennes.

1.1.3.3. La recherche actuelle dans le traitement régénérateur des LIO

Une des voies de recherche sur les traitements des lésions infra-osseuses a pour but d'essayer de hiérarchiser l'efficacité des différentes techniques afin de trouver l'indication précise de chacune pour des résultats optimaux. Selon une revue systématique de 2019 (53), toutes les thérapeutiques de régénération parodontale donnent de meilleurs résultats concernant la réduction de profondeur de poche et de gain d'attache clinique que le débridement après lambeau d'accès seul. Les protéines dérivées de l'émail et la régénération tissulaire guidée à l'aide d'une membrane résorbable semble être le *gold standard* pour le traitement chirurgical des défauts intra-osseux profonds (≥ 3 mm), qui ne se sont pas résolus après la fin du traitement non chirurgical. Parmi les biomatériaux de remplacement possibles, l'os d'origine xénogénique améliore les résultats cliniques à la fois des protéines dérivées de l'émail mais aussi de la RTG par rapport au lambeau d'accès pour l'assainissement sous-gingival et devrait être considéré selon les auteurs comme une option de traitement viable, en particulier dans les défauts non-autoportants (moins de 3 parois).

Les chercheurs s'intéressent également au PRF (*Platelet-Rich Fibrin*). Une revue systématique de 2021 (54) confirme l'intérêt du PRF pour la régénération parodontale des LIO. En effet, elle affirme que l'utilisation de PRF après un lambeau d'accès avec débridement parodontal réduit significativement la profondeur de sondage, la perte d'attache clinique et augmente le gain osseux de manière plus importante que le lambeau d'accès avec débridement seul. Aucune différence significative n'a été signalée entre le lambeau d'accès avec débridement parodontal associé à une greffe osseuse, lambeau d'accès avec débridement parodontal associé à l'utilisation de PRF et lambeau d'accès avec débridement parodontal associé à l'utilisation de PRP (Platelet-Rich Plasma). En revanche, l'ajout de PRF au lambeau d'accès avec débridement parodontal associé à une greffe osseuse conduit à des améliorations significatives pour le gain d'attache clinique et le gain osseux. Des améliorations ont également été signalées lorsque le PRF a été ajouté au lambeau d'accès avec débridement parodontal associée à des protéines dérivées de l'émail. Une étude sur une population de 14 individus réalisée en 2021 (55) a conclu que l'utilisation d'un complexe de PRF et d'os d'origine bovine avec l'utilisation d'une membrane était plus efficace et permettait d'obtenir de meilleurs résultats cliniques que l'utilisation d'os d'origine bovine seul avec membrane.

Une autre voie de recherche actuelle a pour but de tester l'utilisation des statines dans la régénération des lésions infra-osseuses. Les statines forment une classe d'hypolipémiants, déjà utilisés en médecine pour baisser la cholestérolémie, notamment pour les maladies cardiovasculaires. Ils sont inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase), une enzyme sécrétée par certaines bactéries (56). De nos jours, l'utilisation des statines prend de l'ampleur dans la prise en charge des maladies parodontales en raison de leurs effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Les statines présentent divers avantages supplémentaires, notamment la formation de la protéine morphogénétique osseuse (BMP), la promotion de l'ostéogenèse en inhibant l'apoptose des ostéoblastes et la suppression de l'ostéoclastogenèse (57). Une étude publiée en 2019 (58) a évalué les effets de l'atorvastatine à 1,2% dans le traitement parodontal. Le groupe contrôle comportait 20 sites traités avec un détartrage, un surfaçage radiculaire (DSR) et la mise en place d'un gel placebo. Le groupe test comportait 20 sites traités avec un DSR et la mise en place d'un gel à 1,2% d'atorvastatine. Les résultats obtenus ont montré une meilleure réduction de la profondeur de sondage, un meilleur gain d'attache clinique et un meilleur gain d'os dans le groupe avec l'atorvastatine à 1,2% après les 6 mois de l'étude par rapport au groupe contrôle. Une autre étude publiée en 2017 (59) comparant l'utilisation d'atorvastatine à 1,2% et de la simvastatine à 1,2% en complément du DSR sur une période de 9 mois dans le traitement des lésions infra-osseuses a montré une réduction significative de la profondeur de sondage et un gain d'attache clinique significatif pour les deux statines par rapport au placebo. L'atorvastatine a obtenu les meilleurs résultats concernant tous les critères étudiés (réduction de profondeur de poche, gain d'attache clinique et pourcentage de réduction radiographique de la profondeur du défaut osseux) au bout des 9 mois de suivi.

Une autre voie de recherche, pour l'instant étudiée par une seule étude (60), est l'utilisation des granules de titane dans la régénération des lésions infra-osseuses. Les granules de titane sont des particules ultra biocompatibles appartenant à la famille des greffes alloplastiques. Elles sont non résorbables et présentent une stabilité mécanique élevée en raison de leur structure poreuse. Cette structure leur permet de servir de guide pour la reconstruction osseuse. Les propriétés ostéogéniques du titane ont été étudiées dans des études expérimentales et il a été démontré qu'il stimule l'activation du système du complément (étant thrombogène), la liaison à la surface des plaquettes et l'activation des plaquettes. Il permet donc d'activer et d'accélérer la cicatrisation des lambeaux et de favoriser la croissance osseuse. Récemment, une étude a évalué l'efficacité des granules de titane dans la régénération des défauts de furcation mandibulaire de degré II et leurs résultats n'ont montré aucune amélioration significative au niveau du gain d'attache clinique ou diminution de la

récession, mais ils ont constaté que le matériau pouvait être utilisé en toute sécurité à proximité des surfaces radiculaires (61). C'est pour cette raison que ce matériau a été suggéré pour la régénération des lésions infra-osseuses. Cette étude se basait une population de 10 personnes avec chacune 2 défauts infra-osseux bilatéraux. Un des défauts était traité avec un débridement après levée d'un lambeau d'accès seul et le deuxième défaut était traité avec la même thérapeutique plus l'utilisation de granules de titane. Les résultats étaient relevés sur une durée de 9 mois. Aucune différence significative entre les deux thérapeutiques n'a été constatée concernant les paramètres cliniques (profondeur de sondage, perte d'attache clinique, récession, indice de plaque et saignement au sondage), par contre, concernant les paramètres radiologiques, un gain osseux significatif dans le groupe avec granules de titane par rapport au groupe contrôle a pu être observé. Ces recherches sont encourageantes mais nécessite d'être encore étudiées pour pouvoir conclure sur l'intérêt des granules de titane dans la régénération des lésions infra-osseuses.

Depuis quelques années, un intérêt croissant pour les cellules souches dans la régénération parodontale est également apparue dans la littérature scientifique.

1.1.4. Les cellules souches d'origine BD / parodontales

1.1.4.1. Définition et propriétés

Une cellule souche est, par définition, une cellule indifférenciée. Les cellules souches sont présentes chez tous les êtres multicellulaires. Les cellules souches adultes spécifiques aux tissus sont la population de cellules spécialisées responsables du développement des organes, de l'homéostasie et de la régénération tout au long de la vie de l'individu. Les cellules souches sont capables de renouveler leurs populations et de se différencier en de nombreuses lignées cellulaires (62). Par conséquent, ces cellules ont un grand potentiel dans l'ingénierie tissulaire avancée et dans les thérapies cellulaires. Lorsqu'elles sont implantées sur des échafaudages synthétiques ou d'origine naturelle *in vitro*, les cellules souches peuvent être différenciées vers le phénotype souhaité par une composition appropriée, par une architecture appropriée et par des propriétés physico-chimiques et mécaniques appropriées des échafaudages (63). Pour la thérapie cellulaire, les cellules souches peuvent être injectées directement dans les tissus et organes endommagés *in vivo* (64).

Il existe quatre sources principales de cellules souches : les tissus embryonnaires, les tissus fœtaux, les tissus adultes (catégorie à laquelle appartiennent les cellules souches mésenchymateuses (65)) et les cellules somatiques différenciées après avoir été génétiquement reprogrammées, qui sont appelées cellules souches pluripotentes induites (iPSC). Bien que les cellules souches adultes aient une puissance plus faible que les trois autres types de cellules souches, c'est-à-dire qu'elles ne sont capables de se différencier qu'en une quantité limitée de types de cellules spécifiques, ces cellules sont capables de surmonter les problèmes éthiques et juridiques accompagnant le prélèvement des cellules souches embryonnaire et fœtale et les effets mutationnels associés aux iPSC. De plus, les cellules souches adultes peuvent être utilisées sous forme autogène. Ces cellules sont présentes dans pratiquement tous les tissus de l'organisme (66).

Les tissus dentaires et parodontaux étant facilement accessibles, ils sont une source attractive pour l'isolation de cellules souches mésenchymateuses.

À ce jour, divers types de cellules souches mésenchymateuses ont été isolées de tissus dentaires et parodontaux (66) :

- Les cellules souches de la pulpe dentaire (DPSC)
- Les cellules souches du ligament parodontal (PDLSC)
- Les cellules souches mésenchymateuses dérivées de la gencive (GMSC)
- Les cellules souches du follicule dentaire (DFSC)
- Les cellules souches de la papille apicale (SCAP)
- Les cellules souches des dents déciduales (SHED)
- Les cellules souches dérivées de l'alvéole dentaire (DSSC)

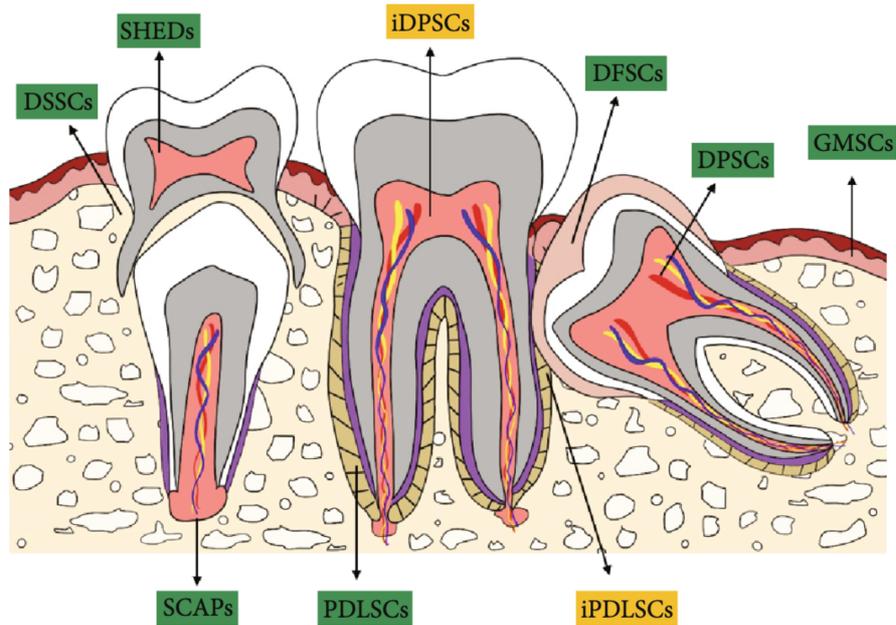


Figure 4 : Schéma indiquant les différentes origines des cellules souches bucco-dentaires (67)

(les deux types de cellules souches décrites en jaune représentent les cellules souches de la pulpe dentaire dérivée d'un tissu infecté (iDPSCs) et les cellules souches du ligament parodontal dérivés d'un tissu infecté (iPDLSCs) et seront décrits dans la prochaine partie)

1.1.4.2. Les données disponibles sur le sujet des cellules souches (CS) employées en régénération parodontale/traitement des LIO

1.1.4.2.1. Les cellules souches employées

Depuis quelques années, des études fleurissent sur l'utilisation des cellules souches d'origine dentaire pour le traitement des lésions infra-osseuses. Les études les plus fréquentes sont des études en phase pré-clinique chez l'animal (notamment le chien ou le porc) ou encore des études *in vitro*. Les cellules souches mésenchymateuses bucco-dentaires semblent jouer un rôle naturel dans la régénération parodontale :

- Les PDLSC : les expériences sur les animaux et les essais cliniques démontrent qu'elles peuvent régénérer les défauts parodontaux. Des PDLSC ont été transplantées associées à du phosphate tricalcique et du collagène de type I dans des défauts infra-osseux à une paroi, créés sur des dents mandibulaires de chiens. Après 8 semaines, les PDLSC ont induit la formation de nouveau ciment, de fibres de collagène et de

fibres nerveuses autour de la surface radiculaire (68). Des études ont rapporté que l'administration de PDLSC à des défauts parodontaux dans des modèles de rats améliore la régénération parodontale en générant du ligament parodontal, du tissu semblable au ciment et de l'os nouveau sans inflammation (69,70). Dans un modèle de parodontite chez le porc, la transplantation de PDLSC allogénique a permis de régénérer le parodonte grâce à des effets immunosuppresseurs et une faible immunogénicité (71).

- Les DFSC : Dans un modèle canin de défauts parodontaux, le potentiel des DFSC à réparer les défauts parodontaux a été prouvé par l'implantation de DFSC autologues dans les défauts, induisant la génération de nouveaux ligament, d'os alvéolaire et de ciment (72). Dans une autre étude, la transplantation ectopique de DFSC de troisièmes molaires impactées d'homme chez des souris a régénéré le ligament parodontal et le ciment (73).
- Les DPSC : les résultats sont mitigés et indiquent que ces cellules souches pourraient ne pas être une source appropriée pour la régénération parodontale. En effet, Park et ses collaborateurs ont montré que les DPSC réparaient à peine les défauts parodontaux en raison de leur capacité limitée à former une structure semblable au ciment, contrairement aux PDLSC qui régénèrent le parodonte avec un nouvel os, du ciment et des fibres de Sharpey (72).
- Les SCAP : Une étude a montré que la transplantation de SCAP dans un site de parodontite améliore significativement les paramètres parodontaux du tissu parodontal 12 semaines après la transplantation (74). En effet, pour la profondeur de sondage, la récession gingivale et la perte d'attache clinique, les résultats étaient meilleurs dans le groupe avec transplantation de SCAP que dans le groupe contrôle. La différence était significative pour la profondeur de sondage et la perte d'attache clinique. Les résultats de la tomodensitométrie ont montré une augmentation significative de la régénération de l'os alvéolaire dans le groupe SCAP par rapport au groupe contrôle. De plus, les résultats d'histopathologie ont démontré une régénération remarquable dans le groupe SCAP, alors que la régénération du tissu parodontal était à peine trouvée dans le groupe contrôle
- Les SHED : Dans un modèle expérimental de parodontite, l'administration de ces cellules souches dans les tissus parodontaux a conduit à une réduction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires, une réduction de la différenciation des

ostéoclastes et une réduction des saignements gingivaux. L'expérience a également conduit à la formation d'un nouveau ligament et d'un nouvel os alvéolaire (75).

- Les GMSC : une étude sur le porc a rapporté que ces cellules souches mélangées à une matrice extracellulaire synthétique administrées dans un modèle de parodontite, ont conduit à une amélioration de la régénération du ligament parodontal, du ciment et de l'os alvéolaire (76). Dans un modèle de chien, la transplantation de GMSC dans des défauts de furcation a amélioré la régénération des tissus parodontaux endommagés (77).
- Les DSSC : il y a trop peu de données pour clarifier leur rôle dans la régénération parodontale. Cependant, Nakajima et al. ont rapporté que la transplantation de DSSC autologues mélangés avec du β -TCP et de l'acide polyglycolique (PGA) dans des défauts parodontaux chez le chien à une paroi a généré un nouveau parodonte avec du ligament parodontal, du ciment et de l'os alvéolaire alors que seul le tissu osseux a été reformé dans le groupe contrôle (78).
- Les cellules souches bucco-dentaires provenant d'un environnement inflammatoire ont également été étudiées. Elles présentent des caractéristiques spéciales comme la formation de colonies, un taux de prolifération plus élevé, un potentiel de différenciation en différentes lignées et une immunogénicité et une immunosuppression plus faibles (79). De plus, les cellules souches mésenchymateuses bucco-dentaires dérivés de tissus infectés présentent l'avantage significatif d'être facilement accessibles car elles peuvent être prélevées sur un site inflammatoire et donc le donneur peut ne pas être sain, ce qui empêche la destruction d'un parodonte sain ou l'utilisation d'une dent saine pour obtenir les cellules souches. Plusieurs types de cellules souches mésenchymateuses bucco-dentaires provenant d'un environnement inflammatoire ont été testées pour évaluer leur efficacité sur la régénération parodontale :
 - Les PDLSC provenant d'un environnement inflammatoire (iPDLSC) : une étude a testé l'efficacité de ces cellules prélevées d'un tissu parodontal humain inflammé, combinées à une éponge de collagène et implantées dans des défauts parodontaux de rats. L'expérience a conduit à la formation d'un nouveau ligament parodontal, d'os et de fibres de collagène. Bien qu'une régénération complète n'ait pas été obtenue, l'effet réparateur des iPDLSC sur les défauts parodontaux était similaire à celui des PDLSC de tissus parodontaux sains (69).

- Les DPSC provenant d'un environnement inflammatoire (iDPSC) : une étude a testé l'efficacité de ces cellules prélevées d'un tissu pulpaire inflammé, combinées à du phosphate β -tricalcique et greffées dans des défauts de furcation radiculaire de porc. Le résultat a révélé une nouvelle formation d'os alvéolaire mais des résultats moins bons que lorsque les cellules souches provenaient d'une pulpe saine (80). Une autre étude chez l'homme a montré que ces cellules ont permis de régénérer des défauts parodontaux par la formation d'un nouvel os alvéolaire après 9 mois de suivi (81).

1.1.4.2.2. La méthodologie utilisée

Lorsque les cellules souches sont testées pour la régénération parodontale, deux méthodes sont utilisées. La méthode classique est d'injecter les cellules souches directement sur le site, la seconde est de construire une structure composite cellules souches-biomatériau support puis de la transplanter sur le site atteint. L'injection directe a pour avantage d'être moins invasive (possibilité de réaliser l'intervention sans lambeau) mais son grand inconvénient est qu'il y a une localisation imprécise et une perte de cellules importante. De son côté, la technique avec structure composite permet de réduire la perte de cellules et d'être précis sur leur localisation. Cependant l'intervention est plus invasive. Les matériaux d'échafaudage les plus utilisés sont le collagène, le chitosan, la fibrine et les polymères synthétiques comme l'hydroxyapatite/phosphate tricalcique (HA/TCP).

De nouvelles technologies sont testées pour améliorer l'efficacité des cellules souches sur la régénération parodontale : des recherches sont réalisées sur les cellules souches elles-mêmes et sur les biomatériaux associés. Pour les cellules souches, d'autres mises en forme sont testées telles que les cellules souches sous forme de feuillets permettant ainsi le développement de la matrice extracellulaire et empêchant l'arrivée des enzymes. De-même, les cellules souches sous forme de sphères sont évaluées car cette forme leur permettrait de développer elle-même leur propre matrice extracellulaire et des facteurs de croissance. A l'inverse, le manque d'oxygène au cœur de la sphère serait un inconvénient, le recul n'est pas encore suffisant pour savoir si cette forme est vraiment intéressante dans la régénération parodontale. Pour les biomatériaux, l'électrofilage est testé, il permet de mimer la matrice extracellulaire favorisant ainsi l'adhésion cellulaire, la prolifération, la migration et la différenciation. De-même, l'impression 3D est testée, permettant de fabriquer des matériaux sur mesure. Enfin, différentes combinaisons de biomatériaux sont testées pour essayer d'avoir un échafaudage gold-standard, plus efficace que les autres (82).

1.1.4.2.3. Les résultats obtenus

Récemment, une revue systématique publiée en 2019 (83) s'est intéressée à l'effet des cellules souches mésenchymateuses associées aux biomatériaux sur la régénération parodontale. Cette étude incluait 50 études pré-cliniques sur animaux et humains : 25 études sur le chien, 12 études sur le cochon, 2 études sur le mouton et 11 études sur l'humain. Les critères d'inclusion étaient : utilisation de cellules souches mésenchymateuses et de biomatériaux, études *in vivo*, analyses histologique et radiographique et études écrites en anglais. Les types de défauts parodontaux présents dans l'étude étaient des défauts de furcation de classe III (7 études), des défauts fenestrés (3 études), des défauts infra-osseux associés à un défaut de furcation de classe II (6 études), des déhiscences (2 études), des défauts autour d'implants (2 études), des défauts alvéolaires (2 études), des lésions combinées endo-parodontales (1 étude) mais la plupart des études ciblaient des défauts infra-osseux (26 études). La majorité des défauts étaient non inflammatoires car créés chirurgicalement spécialement pour l'étude. La cellule souche du ligament parodontal était la plus étudiée avec 16 études tandis que la cellule souche de la moelle osseuse était étudiée dans 12 études. Le collagène était le biomatériau le plus étudié avec 10 études. Cette revue systématique a conclu que les cellules souches mésenchymateuses associées aux biomatériaux permettaient des effets positifs sur la régénération parodontale dans les études pré-cliniques chez l'animal et l'humain avec une absence d'effets secondaires. Cependant aucune méta-analyse n'avait pu être effectuée car les études étaient trop hétérogènes.

La revue systématique la plus récente sur le sujet a été publiée en 2020 (84) par Solen Novello et collaborateurs. Les auteurs ont étudié le potentiel des cellules souches mésenchymateuses dans la régénération parodontale chez l'humain concernant le niveau d'attache clinique (CAL), la profondeur de sondage (PPD) et la récession gingivale (REC). L'analyse qualitative portait sur 15 études rassemblant 123 patients et 158 défauts parodontaux dans laquelle tous les types d'études, les rapports de cas et les séries de cas ont été analysés. La méta-analyse n'incluait par contre que des essais contrôlés randomisés et ne portait que sur 2 études : Chen et al. (2016) et Ferrarotti et al. (2018) rassemblant 59 patients et 70 défauts parodontaux. Pour les critères d'inclusion, il fallait des études incluant des patients adultes en bonne santé (absence de maladies systémiques qui pourraient influencer les résultats de la thérapie) avec une maladie parodontale provoquant des défauts infra-osseux, des défauts de furcation ou des récessions gingivales. Il fallait des études focalisées sur l'administration de cellules souches mésenchymateuses (peu importe son type) dans la régénération parodontale. Pour la comparaison, des études employant des techniques similaires sans les cellules souches

ont été incluses. Pour l'analyse qualitative, 2 types différents de défauts parodontaux ont été traités : des défauts infra-osseux dans 13 études et des lésions de furcation dans 3 études. Les cellules souches étudiées ont été les PDLSC dans 4 études, les DPSC dans 5 études et les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BMMSC) dans 6 études. Les cellules souches ont été administrées seules (1 étude), avec un biomatériau (10 études), avec une xélogreffe osseuse d'origine bovine (Bio-Oss®) (1 étude) et/ou avec du plasma riche en plaquettes (PRP) (3 études). Les patients ont montré des améliorations de la CAL, une réduction moyenne de la PPD, des changements de REC et un remplissage osseux radiographique du défaut dans 15 rapports sur 15. Pour l'analyse quantitative, les deux études portaient sur des défauts infra-osseux, l'une utilisant des PDLSC et l'autre des DPSC. Les résultats de l'analyse quantitative après une période de suivi de 3 mois étaient :

- Une réduction significative de la CAL lorsque des cellules souches étaient ajoutées avec une différence moyenne de $-0,90 \pm 0,61 \text{ mm}$ IC95% [-1,51 ; -0,29], *p-value* non communiquée, I²=0%.
- Aucune différence significative entre les deux groupes pour la PPD : $-0,57 \pm 1,0 \text{ mm}$ IC95% [-1,57 ; 0,43], *p-value* non communiquée, I²=81%. La différence significative trouvée dans une étude n'était pas retrouvée dans l'autre.
- Aucune différence significative entre les deux groupes pour la REC : $-0,21 \pm 0,55 \text{ mm}$ IC95% [-0,67 0,24], *p-value* non communiquée, I²=0%.
- Aucune différence significative entre les deux groupes pour la profondeur du défaut osseux : $0,08 \pm 1,12 \text{ mm}$ IC95% [-1,04 ; 1,2], *p-value* non communiquée, I² non communiqué. Elle était uniquement relevée dans une seule des deux études et était la distance entre la jonction émail-cément et la partie la plus profonde partie du défaut.

Les auteurs ont conclu que les thérapies à base de cellules souches ont un faible impact sur la régénération parodontale.

1.2. Objectifs de l'étude

Depuis la méta-analyse de 2020, de nouveaux essais cliniques contrôlés et randomisés ont été publiés. Les résultats de la méta-analyse peuvent souffrir de la faible puissance statistique du fait de l'inclusion de seulement 2 études et d'un suivi d'uniquement 3 mois.

Les objectifs de notre revue de la littérature et méta-analyse sont :

- D'évaluer l'efficacité des cellules souches d'origine bucco-dentaire pour le traitement des lésions infra-osseuses.
- De résumer les meilleures preuves disponibles concernant l'efficacité de ces cellules souches comme traitement des lésions infra-osseuses.
- D'identifier les connaissances acquises sur ce sujet et les lacunes pour en extraire des perspectives de recherche.

1.3. Questions de recherche

Les questions de recherche sont :

- La PPD (*Periodontal Probing Depth*) est-elle plus facilement réduite par l'emploi de cellules souches d'origine bucco-dentaire en association ou non avec des biomatériaux de substitution osseux et/ou des membranes de collagène en comparaison avec les biomatériaux et membranes seules ?
- La REC (*Recession*) est-elle plus facilement réduite par l'emploi de cellules souches d'origine bucco-dentaire en association ou non avec des biomatériaux de substitution osseux et/ou des membranes de collagène en comparaison avec les biomatériaux et membranes seules ?
- La CAL (*Clinical Attachment Loss*) est-elle plus facilement réduite par l'emploi de cellules souches d'origine bucco-dentaire en association ou non avec des biomatériaux de substitution osseux et/ou des membranes de collagène en comparaison avec les biomatériaux et membranes seules ?
- La perte osseuse est-elle plus facilement réduite par l'emploi de cellules souches d'origine bucco-dentaire en association ou non avec des biomatériaux de substitution osseux et/ou des membranes de collagène en comparaison avec les biomatériaux et membranes seules ?
- Quel couple « cellules souches d'origine bucco-dentaire + biomatériau » apporte la réduction la plus importante de PPD (ou CAL, REC, perte osseuse) ?

1.4. Hypothèses

Les hypothèses sont :

- La PPD est plus fortement réduite dans les thérapeutiques incluant les cellules souches d'origine bucco-dentaire que dans les mêmes thérapeutiques sans cellules souches.
- La REC est plus fortement réduite dans les thérapeutiques incluant les cellules souches d'origine bucco-dentaire que dans les mêmes thérapeutiques sans cellules souches.
- La CAL est plus fortement réduite dans les thérapeutiques incluant les cellules souches d'origine bucco-dentaire que dans les mêmes thérapeutiques sans cellules souches.
- Le gain osseux est meilleur dans les thérapeutiques incluant les cellules souches d'origine bucco-dentaire que dans les mêmes thérapeutiques sans cellules souches.

2. Matériels et méthodes

Cette revue systématique a été menée conformément aux éléments du rapport des revues systématiques et méta-analyses contenus dans la checklist PRISMA (85).

2.1. Stratégie de recherche

Bases de données :

La recherche a été effectuée à partir des bases de données suivantes :

- Medline (Pubmed)
- Google Scholar
- ScienceDirect
- Springer
- Cochrane

Équations de recherche :

La recherche a été définie pour identifier les études comparant à l'aide d'un essai clinique contrôlé l'efficacité des cellules souches d'origine bucco-dentaire sur le traitement des lésions infra-osseuses chez l'Homme. La recherche n'incluait pas de critères temporels cependant l'article retenu le plus antérieur date de 2016.

Une recherche a été effectuée en utilisant les termes suivants dans différentes combinaisons :

Title/abstract **stem cells** OR Title/abstract **stem cell** AND Title/abstract **inrabony defects** OR Title/abstract **inrabony defects** OR Title/abstract **vertical osseous defects**.

2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

2.2.1. Les critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont été définis grâce au modèle PICO (*Population Intervention Control Outcome*) :

- P : la population d'intérêt était (i) des patients adultes atteints de parodontite ; (ii) sans restriction d'âge, de statut socio-économique, d'ethnicité ou de sexe des individus ; (iii) une thérapeutique parodontale non chirurgicale initiale déjà effectuée avec des lésions infra-osseuses persistantes, (iv) uniquement des essais cliniques contrôlés.
- I : Utilisation de cellules souches d'origine bucco-dentaire associées ou non à un biomatériau : soit des cellules souches parodontales (issues du ligament parodontal, de la gencive ou de l'os alvéolaire) soit des cellules souches pulpaire.
- C : Le groupe contrôle se compose d'une population similaire au groupe test mais la thérapeutique menée se déroule sans la présence de cellules souches. Ce groupe contrôle bénéficie soit d'un assainissement parodontal chirurgical seul, soit la mise en place du même biomatériau que pour le groupe test mais sans les cellules souches.
- O : Les critères de jugement des études concernaient les paramètres cliniques suivants : PDD, REC, CAL, niveau osseux.

2.2.2. Les critères de non-inclusion :

Les critères de non-inclusion étaient :

- Les études évaluant les régénérations osseuses autour d'implants, sur les crêtes édentées ou dans les alvéoles de dents extraites.
- L'utilisation de cellules souches non parodontales et non pulpaire.
- Les essais cliniques non contrôlés.
- Conception d'étude non pertinente (éditoriaux, rapport de cas...).

- Les revues de la littérature et méta-analyses.
- Les études chez l'animal, *in vitro*, *in vivo*.
- Les articles dans une autre langue que l'anglais ou le français.

2.3. Stratégie de collecte des données

Les données extraites des études chez l'homme comprenaient :

- Le nom et la date de l'étude.
- Le type d'étude et le nombre de personnes constituant la population.
- Le type de cellule souche utilisée.
- Le biomatériau associé.
- La modalité d'apport sur le site des cellules souches.
- Les critères d'inclusion et de non-inclusion des sujets de l'étude.
- Les caractéristiques de la lésion infra-osseuse.
- Le protocole pour le groupe témoin.
- Le protocole pour le groupe test.
- Si l'étude était en simple ou double aveugle.
- La procédure chirurgicale.
- La durée de suivi.
- Les résultats principaux de l'études.

2.4. Méthode d'analyse de biais

L'analyse de biais a été réalisée avec la méthode préconisée par la Cochrane Collaboration. Cette approche développée entre 2005 et 2007 est décrite dans le Cochrane Handbook (86).

L'outil Cochrane évaluant le risque de biais explore six domaines spécifiques :

- La randomisation : la randomisation a-t-elle été correctement générée ?
- La dissimulation de l'allocation : l'allocation a-t-elle été suffisamment dissimulée ?

- L'aveugle des participants et des opérateurs : la connaissance des interventions a-t-elle été suffisamment empêchée pendant l'étude pour les participants et les opérateurs ?
- L'aveugle des examinateurs : la connaissance des interventions a-t-elle été suffisamment empêchée pendant l'étude pour les examinateurs ?
- Les données de résultats incomplètes : les données incomplètes sur les résultats ont-elles été correctement traitées ?
- La sélection des résultats reportés : les rapports de l'étude sont-ils fidèles au protocole ?
- Les autres sources de biais : l'étude était-elle apparemment exempte d'autres problèmes qui pourraient la mettre dans un risque de biais ?

Pour chaque étude, chaque critère était évalué en 3 points :

- Oui, le critère est respecté : faible risque de biais
- Non, le critère n'est pas respecté : haut risque de biais
- Pas clair, l'information est lacunaire sur le critère ne permettant pas de statuer de manière certaine : risque de biais incertain

Les figures (Figures 6 et 7) concernant l'analyse des biais ont été effectuées grâce au logiciel Review Manager version 5.

2.5. Analyse statistique

La méta-analyse a été réalisée avec l'aide du Docteur Thomas NICOLAS et le logiciel R version 4.0.0.

Pour préparer l'analyse, un tableur a été rempli et présentait les données suivantes :

- Le paramètre à étudier (PPD, REC, CAL et profondeur du défaut osseux)
- L'étude présentant le paramètre en question
- La valeur moyenne du paramètre concernant le groupe test
- La valeur moyenne du paramètre concernant le groupe contrôle
- L'écart-type du paramètre concernant le groupe test
- L'écart-type du paramètre concernant le groupe contrôle
- Le nombre d'individus dans le groupe test

- Le nombre d'individus dans le groupe contrôle
- La valeur moyenne d'écart du paramètre entre le groupe test et le groupe contrôle
- L'écart-type d'écart du paramètre entre le groupe test et le groupe contrôle
- L'écart-type combiné

Les données retenues pour réaliser cette analyse quantitative étaient uniquement les données continues ; les pourcentages ou encore les fréquences ont donc été exclues. Les résultats étaient édités sous la forme d'un graphique en forêt (*Forest Plot*) sur lequel figurait un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe. La différence des moyennes des deux groupes y figure avec son intervalle de confiance à 95%. L'hétérogénéité entre les études a été évaluée en utilisant un test de Khi2 avec l'indice I^2 et le Tau de Kendall avec l'indice Tau^2 . Une hétérogénéité était retenue si le test était significatif ($p < 0,05$). En l'absence d'hétérogénéité, le modèle à effet fixe était retenu alors qu'en cas d'hétérogénéité, le modèle à effet aléatoire était retenu (87).

3. Résultats

Au total, la recherche électronique initiale a identifié 102 articles (Figure 5).

Dans un premier temps, les doublons ont été éliminés. Puis les titres et les résumés de chaque article ont été lus et une sélection a été effectuée. Les articles sélectionnés ont alors été lus en entier.

Au total, 5 articles ont été inclus dans l'analyse qualitative et 4 dans l'analyse quantitative : l'article non retenu pour l'analyse quantitative présentait des résultats uniquement sous forme de pourcentage ne permettant pas une comparaison avec les autres études.

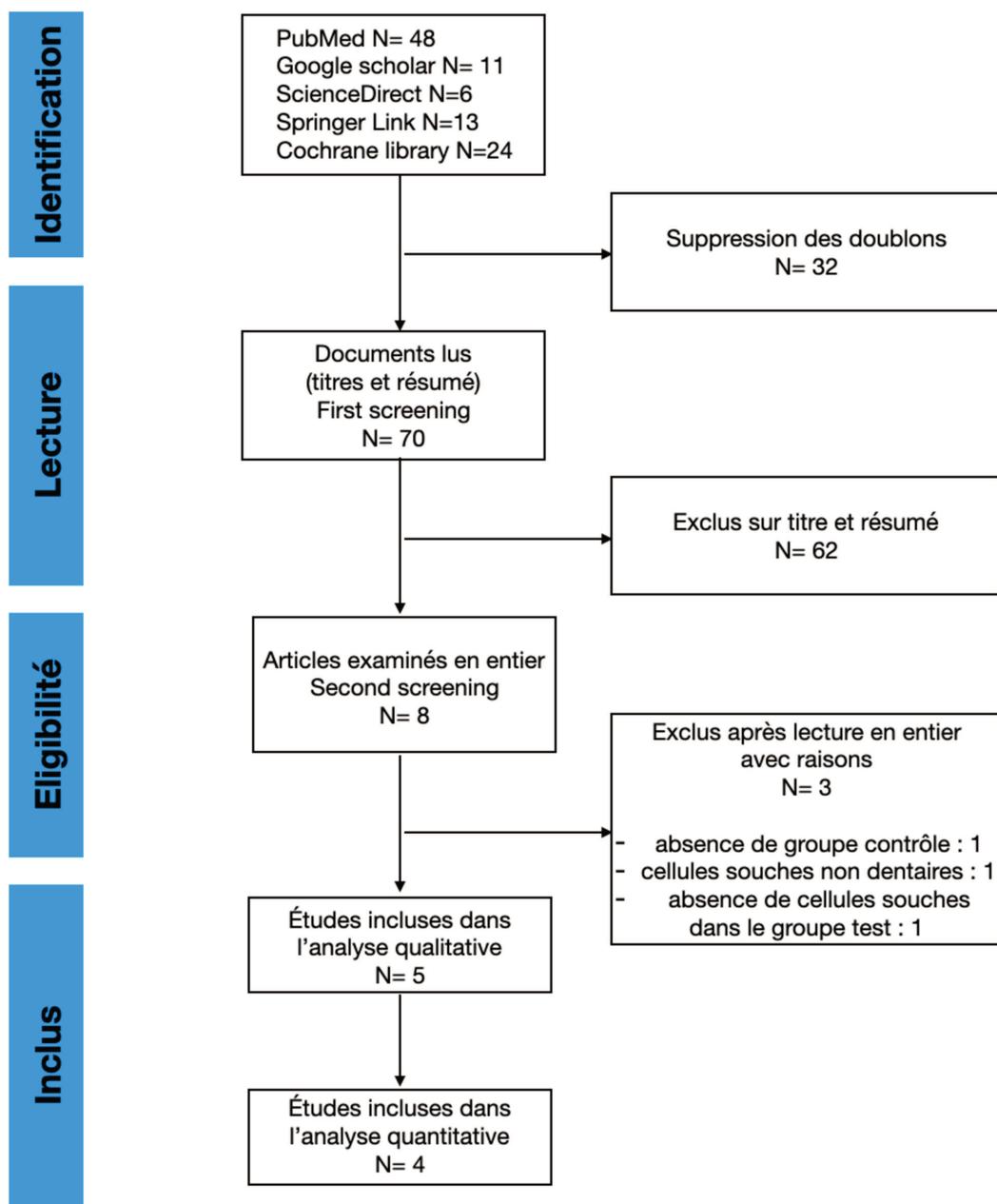


Figure 5 : Flow chart

3.1. Tableau de synthèse des études incluses

Tableau 2 : synthèse des études incluses

Étude	Type d'étude, nombre de sujets et durée de suivi	Type de CS, méthode d'apport de ces CS sur site, aveugle ou non ?	Critères choix sujets de l'étude-sites traités	Caractéristique du groupe contrôle et type de lésion infra-osseuse	Procédure	Résultats principaux
<p>Abdal-Wahab et al. J Periodontal Res. 2020 (88)</p>	<p>Essai clinique randomisé contrôlé et prospectif</p> <p><u>N = 20 sujets</u> (9 hommes et 11 femmes – âgés de 32-50 ans avec un âge moyen de 43,5±5,5 ans)</p> <p><u>Suivi de 6 mois</u></p>	<p><u>GMSC : Cellules souches mésenchymateuses gingivales</u></p> <p>Procédure de RTG en association avec du β-TCP : β-phosphate tricalcique et couvert par une membrane de collagène bovin non perforée</p> <p>Aveugle de l'examineur sur le protocole de traitement de la LIO</p>	<p><u>Les critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parodontite de stade III grade A ou B - absence de maladie systémique ou immunologique, - non-fumeur, - sans traitement parodontal dans l'année précédente ni antibiothérapie ou autre médication systémique dans les 6 mois précédents - présence d'un défaut infra-osseux interproximal (i) de 2 ou 3 parois estimé par radiographie CBCT (Cone Beam Computed Tomography), (ii) sondage osseux transgingival ≥ 3 mm, (iii) profondeur de sondage ≥ 5 mm et perte d'attache ≥ 4 mm après traitement initial, (iv) FMPS (Full Mouth Plaque Score) et FMBS (Full Mouth Bleeding Score) $\leq 20\%$ après traitement de phase initial, (v) au niveau d'une dent vitale (vi) sans atteinte de furcation et avec (vii) un biotype gingival épais de plus de 1 mm avec une largeur suffisante de la gencive attachée. <p><u>Les critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - femmes enceintes et allaitantes, - patients non coopérants et non décidants (tutelle/curatelle) 	<p><u>Groupe contrôle :</u></p> <p>10 sujets (5 hommes et 5 femmes d'âge moyen 43,4±3,29 ans) recevant au niveau de leur LIO : β-TCP + membrane de collagène</p> <p>6 sites à 2 parois et 4 sites à 3 parois</p> <p><u>Groupe test :</u></p> <p>10 sujets (4 hommes et 6 femmes d'âge moyen 42,5±4,37 ans) recevant au niveau de leur LIO : β-TCP + GF/GMSC en culture + membrane de collagène</p> <p>7 sites à 2 parois et 3 sites à 3 parois</p>	<p><u>Pour les deux groupes avant traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement parodontal initial par une technique de « full mouth » avec instrumentation ultrasonore + manuelle après OHM (brosse à dents à poils souples et fils dentaire) et bain de bouche (CHX) 2x/j pendant 1 semaine. - réévaluation à 6 semaines post-traitement - collecte des paramètres cliniques parodontaux (PI (indice de plaque), GI (indice gingival), PPD et CAL) - Pour la détermination de la profondeur du défaut osseux, aucune mesure avant chirurgie n'est donnée, seul le gain d'os en mm a été mesuré grâce à la superposition de clichés CBCT avant et après chirurgie en utilisant des repères anatomiques fixes. <p><u>Récupération des cellules souches – groupe test :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CS autogènes récupérées à partir des zones rétro-molaires ou suite à une élongation coronaire - digestion tissulaire enzymatique - cytométrie en flux pour tri cellulaire - ajout β-TCP et vérification prolifération cellulaire par microscopie électronique à balayage <p><u>Procédure chirurgicale pour les deux groupes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sous anesthésie locale - incisions intrasulculaires vestibulaires et linguales sans décharge et levée de lambeaux de pleine épaisseur - assainissement au niveau du défaut avec instrumentation ultrasonore + manuelle - isolation du défaut de la salive - pose des β-TCP \pm CS en fonction du groupe - pose de la membrane non perforée adaptée au défaut - sutures fils polypropylène non résorbable 4/0 - conseils et prescriptions post-op : amoxicilline+acide clavulanique 2g/j pendant 7 j, métronidazole 1g/j pendant 7 j, ibuprofène 1200mg/j pendant 2j, bain de bouche (Chlorhexidine (CHX) 0,12 %) 2x/j ; pas de brossage dentaire dans la zone traitée pendant 15j et de passage de fils dentaire pendant 4 semaines. - retrait des sutures à 10j post chirurgie - suivi hebdomadaire pendant les 6 premières semaines puis tous les mois jusqu'à 6 mois - recueil à nouveau des paramètres cliniques parodontaux par le même examinateur qu'avant le traitement chirurgical. 	<p><u>Avant traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence significative de la PPD entre les deux groupes ($p \leq 0,353$) ni de la CAL ($p=0,203$). <p><u>Après le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction significative de la PPD à 6 mois pour les deux groupes / avant le traitement ($p \leq 0,006$). - Réduction significativement plus élevée dans le groupe test par rapport au groupe contrôle concernant la PPD (3,10±0,88 mm vs 5,20±0,8 mm, $p<0,0001$) et la CAL (2,30±1,16 mm vs 4,20±1 mm, $p=0,002$). - Gain osseux significativement plus élevé pour le groupe test par rapport au groupe contrôle (3,14±1,33 mm vs 1,91±0,16 mm, $p<0,0001$).

<p>Chen et al. Stem Cell Res Ther. 2016 (89)</p>	<p>Essai clinique randomisé contrôlé monocentrique</p> <p><u>N=30 sujets</u> avec 41 dents</p> <p><u>Suivi de 12 mois</u></p>	<p><u>PDLSC : Cellules souches du ligament parodontal</u></p> <p>Procédure de RTG en association avec du Bio-Oss® et couvert par une membrane</p> <p>Aveugle de l'examineur : sur le protocole de traitement de la LIO</p>	<p><u>Les critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 18-65 ans - bonne compliance possible au contrôle de plaque, aux consignes pendant les traitements parodontaux - au moins une dent devant être extraite (comme les dents de sagesse ou les dents non conservables) - au moins une dent avec un site présentant une LIO à 2 ou 3 parois avec une profondeur ≥3 mm avec une mobilité 2 maximum <p><u>Les critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fumeurs de + de 10 cigarettes au cours des 3 derniers mois - hypersensibilité connue à des médicaments - femmes enceintes - prise d'inhibiteurs calciques ou prise de sang (>200ml) dans les 4 mois précédents ou besoin de corticostéroïdes (équivalent à >20mg/j de prednisone) dans les 4 mois suivants - Présence d'un diabète HbA1c (Hémoglobine glyquée) > 6,5), de troubles mentaux, des atteintes des reins, du foie, du sang, système circulatoire, de tumeurs malignes, carences nutritionnelles graves (albumine sérique <2g/dL), - autres interventions chirurgicales prévues 	<p><u>Groupe contrôle :</u></p> <p>N = 21 dents (6 hommes et 15 femmes, âge moyen 30,04±7,90 ans) recevant au niveau de leur LIO : Membrane + Bio-oss®</p> <p>LIO à 2 ou 3 parois</p> <p><u>Groupe test :</u></p> <p>N=20 dents (2 hommes et 18 femmes, âge moyen 26,05±4,44 ans) recevant au niveau de leur LIO : Membrane + PDLSC en combinaison avec Bio-oss®</p> <p>LIO à 2 ou 3 parois</p>	<p><u>Pour les deux groupes avant le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement pré-chirurgical 4 à 5 semaines avant la chirurgie incluant des instructions d'hygiène, un détartrage de toute la bouche, une préparation radiculaire, une correction des éventuels problèmes d'occlusion et fermeture des cavités dentaires s'il y en avait. - mesure des éléments cliniques : PPD, CAL, REC, profondeur du niveau osseux - la profondeur du niveau osseux a été calculée comme la distance en mm entre la partie la plus profonde du défaut et la jonction émail-cément de la dent. Chaque examinateur l'a mesurée indépendamment tout en ignorant les affectations de groupe et la médiane des 2 mesures prises à partir de la même image a été sélectionnée. <p><u>Récupération des CS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - extraction des troisièmes molaires des patients du groupe test suite à évaluation de la nécessité d'extraire pour cause de dent impactée ou non fonctionnelle par deux évaluateurs indépendants - ligament parodontal séparé de la dent extraite et mis dans une solution de collagénase de type I - centrifugation et culture de la solution obtenue - caractérisation et sélection des cellules souches - ajout du Bio-oss® aux cellules souches <p><u>Procédure traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pose du Bio-oss® ± PDLSC dans la région du défaut osseux, 1 mm au-dessus de la hauteur crestale du défaut. Le nombre de cellules dans chaque défaut variait mais le nombre de cellules par unité de volume de défaut était le même. - suivi postopératoire de 12 mois 	<p><u>Avant le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de différence entre les deux groupes concernant CAL (p=0,795), PPD (0,185 en vestibulaire et 0,373 en lingual) et BDD (Bone Depth Defect) (p=0,990) <p><u>Après le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes concernant la CAL, PPD ou REC à 3 mois postopératoires (p> 0,05) - Diminution significative de la profondeur d'os alvéolaire dans le groupe contrôle (pré-op 7,19±1,87 mm vs 4,80±1,41 mm à 12 mois post-op, p<0,001) et dans le groupe test (pré-op 7,20±2,65 mm vs 4,49±2,03 mm à 12 mois post-op, p<0,001) - Pas d'événement indésirable signalé autre que lié à la chirurgie (œdème et douleur) - absence de différence significative concernant la BDD entre les deux groupes à tous les temps de recueil (à 12 mois : contrôle 4,80±1,41 mm vs test 4,49±2,03 mm, p>0,05)
---	---	--	---	---	---	---

<p>Ferrarotti et al. J Clin Periodontol. 2018 (90)</p>	<p>Essai clinique randomisé contrôlé prospectif parallèle</p> <p><u>N=29 sujets</u> (14 hommes et 15 femmes, 39-69 ans, âge moyen 50,7±8,5 ans)</p> <p><u>Suivi de 12 mois</u></p>	<p><u>DPSC : Cellules souches de la pulpe dentaire</u></p> <p>Utilisation d'un échafaudage composé d'une éponge de collagène</p> <p>Double aveugle</p>	<p><u>Les critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parodontite chronique avancée, - score de plaque buccale complète (FMPS) et score de saignement buccal complet (FMBS) <15% - thérapie parodontale étiologique dans les 3 mois précédant - au moins une dent naturelle présentant un défaut vertical avec (i) PPD) ≥ 6 mm et (ii) une profondeur du défaut ≥ 3 mm ; - au moins une dent devant être extraite (impaction, malposition) <p><u>Les critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tabagisme actif ; - contre-indications à la chirurgie parodontale ; - maladies systémiques affectant la cicatrisation parodontale ; - femmes enceintes ou allaitantes - atteinte de furcation ou restauration prothétique sur la dent traitée - antécédent de chirurgie sur la dent traitée 	<p><u>Groupe contrôle :</u></p> <p>15 sujets (8 hommes et 7 femmes, âge moyen 51,9±8,4 ans) recevant au niveau de leur LIO : Éponge de collagène après technique chirurgicale mini invasive</p> <p>5 sites à 1 paroi, 5 sites à 2 parois et 4 sites à 3 parois</p> <p><u>Groupe test :</u></p> <p>15 sujets (8 hommes et 7 femmes, âge moyen 51,9±8,4 ans) recevant au niveau de leur LIO : DPSC + éponge de collagène après technique chirurgicale mini invasive</p> <p>7 sites à 1 paroi, 4 sites à 2 parois et 4 sites à 3 parois</p>	<p><u>Pour les deux groupes avant le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - thérapie parodontale étiologique - relevé des indices cliniques et radiologiques : PI, BoP (Bleeding on Probing), PPD, REC, CAL et profondeur du défaut intra-osseux - la profondeur du défaut intra-osseux a été déterminée comme la distance en mm entre la partie la plus coronaire de la crête osseuse et la partie la plus apicale du défaut et l'étendue en mm de 1, 2 ou 3 sous-composants muraux du défaut. <p><u>Récupération des CS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - extraction d'une dent préalablement choisie puis comblement du défaut post-extractionnel avec une éponge de collagène - Lavage de la dent dans 0,2% de CHX pendant 1 minute - Section de la dent le long de la jonction émail-cément - Collecte du tissu pulpaire avec curette de Gracey stérile - Dissociation de la pulpe - Filtration des cellules - Micro-greffons obtenus endossés sur un échafaudage d'éponge de collagène <p><u>Procédure traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - élévation du lambeau pour permettre l'exposition du défaut - débridement manuel et ultrasonique soigneux de la surface radiculaire - pose de l'éponge de collagène ± DPSC au niveau du défaut. - repositionnement des berges et suture avec point matelassé interne horizontal - conseils et prescriptions : amoxicilline + acide clavulanique, 2g/j pendant 6 jours, ibuprofène 600 mg si nécessaire, bain de bouche (CHX 0,12%) 3 fois par jour pendant 4 semaines ; éviter le brossage des dents et le fil dentaire dans la zone traitée pendant 2 semaines. - retrait des sutures 2 semaines après la chirurgie, - reprise des mesures d'hygiène classique avec brosse à dent et brossettes inter dentaires. - rendez-vous de rappel chaque semaine au cours du premier mois et tous les 3 mois pour le reste de la période d'observation qui consistaient en un renforcement des mesures d'hygiène bucco-dentaire, un polissage, un détartrage, un surfaçage radiculaire et un - ajustement occlusal si nécessaire. - l'instrumentation sous-gingivale n'a pas été réalisée dans la zone traitée pendant 12 mois. 	<p><u>Avant le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de différence significative entre les groupes contrôle et test concernant l'ensemble des paramètres cliniques et radiographique parodontaux (p>0,05) <p><u>Après traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration de l'ensemble des paramètres cliniques parodontaux dans les 2 groupes à 12 mois (p<0,001) - réduction plus importante et significative de la PPD dans le groupe test / groupe contrôle (4,8±0,9 mm vs 3,3±1,6 mm, p=0,002 à 6 mois ; 4,9±1,4 mm vs 3,4±1,7 mm, p=0,001 à 12 mois), comme pour la CAL (4,6±1,4 mm vs 2,8±1,7 mm, p=0,03 à 6 mois ; 4,5±1,9 mm vs 2,9±2,2 mm, p=0,01 à 12 mois) - augmentation des REC dans le groupe test (-0,2±0,6 mm à 6 mois ; -0,4±1,1 mm à 12 mois) et le groupe contrôle (-0,5±0,9 mm à 6 mois ; -0,5±0,9 mm à 12 mois) mais pas de différence entre les deux groupes à 6 mois et 12 mois. - réduction de la profondeur des défauts osseux significative dans le groupe test par rapport au groupe contrôle (3,7±1,1 mm vs 1,5±1,2 mm, p<0,001 à 6 mois ; 3,9±1,2 mm vs 1,6±1,1 mm, p<0,001 à 12 mois)
---	--	--	---	--	--	---

<p>Sanchez et al., J Clin Periodontol. 2020 (91)</p>	<p>Essai clinique contrôlé quasi-randomisé de phase 2 en groupes parallèles</p> <p><u>N=20 sujets</u> (14 hommes et 6 femmes)</p> <p><u>Suivi de 12 mois</u></p>	<p><u>PDLSC : Cellules souches du ligament parodontal</u></p> <p>Procédure de comblement osseux avec un substitut osseux xénogénique (XBS) (Bio-oss®)</p> <p>Double aveugle</p>	<p><u>Les critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 25 à 70 ans - Bon état de santé - non-fumeurs - parodontite chronique modérée à sévère selon la classification Armitage, 1999 ou parodontite de stades III-IV selon la classification de Chicago - thérapie parodontale active réalisée au moins 4-6 semaines avant le recrutement - présence de ≥ 1 dent avec CAL ≥ 6 mm et un défaut intra-osseux d'1 ou 2 parois avec un défaut intra-osseux radiographique ≥ 4 mm - présence de ≥ 1 troisième molaire non fonctionnelle ou ≥ 1 dent avec un pronostic désespéré (extraction prévue) - présence ≥ 2 mm de gencive kératinisée au niveau de la dent présentant le défaut - bonne hygiène bucco-dentaire (score de plaque dans la bouche pleine, FMPS <25%) - Compliance vis à vis de l'étude <p><u>Les critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladies affectant le métabolisme du tissu conjonctif et / ou conditions qui représentent des critères d'exclusion spécifiques pour les thérapies cellulaires : i) Antécédents de démence à évolution rapide / maladie neurologique d'étiologie inconnue, ii) Traitement antérieur avec une hormone dérivée de l'hypophyse, iii) infection systémique ou locale non contrôlé dans le tissu d'intérêt, iv) Antécédents, facteurs de risque, preuves cliniques ou tests positifs pour le VIH, le VHB, le VHC et le HTLV I / II, v) Antécédents de maladie auto-immune chronique pouvant causer des lésions des tissus d'intérêt, vi) Facteurs de risque de transmission de maladies liées aux antécédents de voyage et prévalence d'infections locales, vii) Maladies qui affectent le métabolisme du tissu conjonctif, viii) Risque d'invalidation des tests diagnostiques en raison d'une hémodilution ou d'un traitement immunosuppresseur, ix) Présence de signes physiques pouvant impliquer un risque de transmission de maladies x) Antécédents de vaccination récente avec un virus atténué pouvant entraîner une source d'infection. - Femmes enceintes ou allaitantes - Participation à un essai d'intervention dans le même quadrant au cours des deux mois précédents - Mobilité dentaire de type III, atteinte de furcation, pathologie périapicale ou fracture radiculaire verticale de la dent sélectionnée. 	<p><u>Groupe contrôle :</u></p> <p>10 sujets (7 hommes et 3 femmes, âge moyen 57,5±7,9 ans) recevant au niveau de leur LIO : XBS</p> <p>10 sites à 2 parois</p> <p><u>Groupe test :</u></p> <p>10 sujets (7 hommes et 3 femmes, âge moyen 48,8±10,6 ans) recevant au niveau de leur LIO : PDLSC + XBS (nombre de CS : 1x10⁷)</p> <p>3 sites à 1 paroi, 7 sites à 2 parois</p>	<p><u>Pour les deux groupes avant le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - thérapie parodontale active réalisée au moins 4-6 semaines avant le recrutement - relevé des indices cliniques : PPD, REC, CAL <p><u>Récupération des CS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CS obtenues à partir du ligament parodontal de la dent extraite - Grattage du ligament - Mise en culture - Caractérisation par cytométrie - Test de stérilité, de contamination et de stabilité génomique - Incubation pendant 1h dans 100 mg de Bio-Oss®) (dans groupe témoin le Bio-oss®) était mis avec 200mg de sérum physiologique) <p><u>Procédure traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - radiographie périapicale - Contention des dents de mobilité II avant la chirurgie - Élévation du lambeau par la technique de Zucchelli principalement et débridement - pose du Bio-oss® ± DPSC au niveau du défaut - sutures - Prescription d'amoxicilline 2g/j pendant 7 jours et de l'ibuprofène 600 mg, CHX 0,12% et de chlorure de cétylpyridinium pendant 1 mois. - abstention d'hygiène bucco-dentaire mécanique dans la zone chirurgicale - sutures retirées 14 jours après la chirurgie - Programmes de rappel tous les mois : débridement supragingival de toute la bouche, polissage des dents et OHM 	<p><u>Avant le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de différence significative entre les groupes contrôle et test concernant l'ensemble des paramètres cliniques (p>0,05) <p><u>Après traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - amélioration de la PPD et de la CAL dans les 2 groupes à 12 mois - le groupe test a un meilleur gain de CAL (1.44, SD=1.87) et une plus grosse réduction de PPD (2.33, SD=1.32) que le groupe contrôle (0.8, SD=1.68 et 2.10, SD=2.46), respectivement, mais ces différences ne sont pas significatives (p>0.05). - une augmentation moyenne de REC de plus d'1 mm est observée dans le groupe test (1.11, SD=1.16), et dans le groupe contrôle (1.2, SD=1.54), mais aucune différence significative entre les deux groupes (p>0.05) - pas d'effet secondaire autre que les effets secondaires communs de la régénération parodontale
---	--	---	--	--	--	---

<p>Shalini et Vandana. J Indian Soc Periodontol. 2018 (92)</p>	<p>Essai clinique contrôlé randomisé prospectif</p> <p><u>N=28 sujets</u> (12 hommes et 16 femmes)</p> <p><u>Suivi de 12 mois</u></p>	<p><u>PDLSC : Cellules souches du ligament parodontal</u></p> <p>Utilisation d'un échafaudage composé d'une éponge de gélatine</p> <p>Aveugle de l'examineur : sur le protocole de traitement de la LIO</p>	<p><u>Les critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parodontite avec profondeur de poche ≥ 5 à 8 mm - patient qui suit thérapie de phase I de détartrage et de planification radiculaire sur dent vitale, asymptomatique avec mise en évidence radiographique d'une perte osseuse angulaire - Présence d'au moins une dent qui a besoin d'être extraite car impactée ou non fonctionnelle <p><u>Les critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise hygiène pendant la période pré-chirurgicale - Patients souffrants de maladies systémiques comme par exemple : un diabète déséquilibré, prise d'anticoagulants, immunosuppresseurs - Dent mobile et dent avec récession gingivale - Femmes enceintes ou allaitantes - Fumeurs et alcooliques 	<p><u>Groupe contrôle :</u></p> <p>14 sujets (6 hommes et 8 femmes, âge moyen 32,85 ans) recevant au niveau de leur LIO : OFD seule</p> <p><u>Groupe test :</u></p> <p>14 sujets (6 hommes et 8 femmes, âge moyen 32,42 ans) recevant au niveau de leur LIO : OFD suivi d'une transplantation de PDLSC+ éponge de gélatine</p>	<p><u>Pour les deux groupes avant le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - thérapie parodontale initiale - relevé des indices cliniques et radiographiques : PI, GI, PPD, CAL, position de gencive marginale, épaisseur gingivale, la résolution de la surface du défaut, le remplissage osseux, l'évaluation de la densité des tissus osseux. - Explication mesures radiographiques manquantes <p><u>Récupération des CS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CS obtenues à partir du ligament de la dent extraite - Raclage du ligament présent sur la dent extraite et dans l'alvéole avec une curette stérile - Mélange avec une éponge de gélatine pour former une masse transférable <p><u>Procédure traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Élévation du lambeau pour permettre l'exposition du défaut osseux - Conservation de la papille - Débridement soigneux de la surface radiculaire - Placement des SC+gélatine dans le défaut, doucement condensé - Resserrement du nœud présuturé - Placement d'un pansement parodontal - Instructions post-opératoires données - Retrait des sutures au bout de 10 jours - Prescription d'amoxicilline 3g/jour pendant 6 jours et commencé 1 jour avant la chirurgie, acéclofénac 200 mg/jour pendant 3 à 5 jours - débridement supragingival tous les 3 mois au cours de la période de suivi de 12 mois 	<p><u>Avant le traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de différence significative entre les groupes contrôle et test concernant l'ensemble des paramètres cliniques (p>0,05) <p><u>Après traitement chirurgical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - réduction de PI et de GI entre le début et la fin de l'étude dans les deux groupes, position de la marge gingivale sans changement significatif entre le début et la fin de l'étude - réduction de la PPD statistiquement significative dans le groupe test et le groupe contrôle - réduction de la PPD était similaire dans les groupes test et contrôle à 3 mois. - Le groupe test a montré une réduction significative de la PPD et un gain de CAL significatif à 6, 9 et 12 mois par rapport au groupe contrôle - Réduction de PPD pour le groupe test de 27%, 33% et 34% à 6, 9 et 12 mois - La CAL varie de 16% à 25%, et de 29% à 45% dans le groupe contrôle et test respectivement au bout de 12 mois - amélioration significative de la CAL dans le groupe contrôle à 9 mois et 12 mois, mais le groupe test a montré une amélioration significative de la CAL qui était de 38%, 44% et 45% à 6, 9 et 12 mois par rapport au groupe contrôle. - La mesure entre la JEC (Jonction Email Cément) et la crête osseuse alvéolaire était plus élevée dans le groupe test ; le rehaussement s'est produit de 24% à 28% alors que dans le groupe contrôle, il y avait une résorption de la crête alvéolaire avec 9% à la fin de l'étude - l'amélioration de la zone de défaut variait de 15% à 11% et de 32% à 50% dans les groupes contrôle et test, respectivement, ce qui n'était pas statistiquement significatif à 3 mois mais l'était ensuite. - À 6, 9 et 12 mois, le groupe test a montré une amélioration significative de la densité de la zone de défaut de 30% à 51% alors que le groupe contrôle a diminué de 19 à 13%. Ce changement n'était pas significatif à 3 mois puis l'est devenu à 6,9 et 12 mois.
---	---	---	---	--	--	---

3.2. Analyse de la qualité des études

Dans l'ensemble, les études comportaient peu de biais, une d'entre elles n'en comportait même aucun : Ferrarotti et al. (2018) (90). Il n'y avait que deux études avec un risque clairement identifié de biais : l'étude de Sanchez et al. (2020) (91) avec la randomisation et l'étude de Shalini et Vandana (2018) (92) avec la dissimulation de l'allocation, les données de résultats incomplètes et les autres biais.

A chaque fois, les critères d'aveugle de l'opérateur et des participants, d'aveugle des examinateurs et de sélection des résultats reportés étaient exempts de biais.

Les choix effectués pour chaque article sont détaillés dans le tableau 3 en annexe.

Les résultats de l'analyse de la qualité des études sont présentés ci-dessous en un résumé (Figure 6) et en un graphique (Figure 7) :

	Randomisation	Dissimulation de l'allocation	Aveugle opérateur et participants	Examineurs en aveugle	Données de résultats incomplètes	Sélection des résultats reportés	Autres biais
Abdal-Wahab and al. 2020	+	?	+	+	+	+	?
Chen and al. 2016	+	+	+	+	+	+	?
Ferrarotti and al. 2018	+	+	+	+	+	+	+
Sanchez and al. 2020	-	+	+	+	+	+	?
Shalini and Vandana. 2018	+	-	+	+	-	+	-

Figure 6 : Résumé du risque de biais

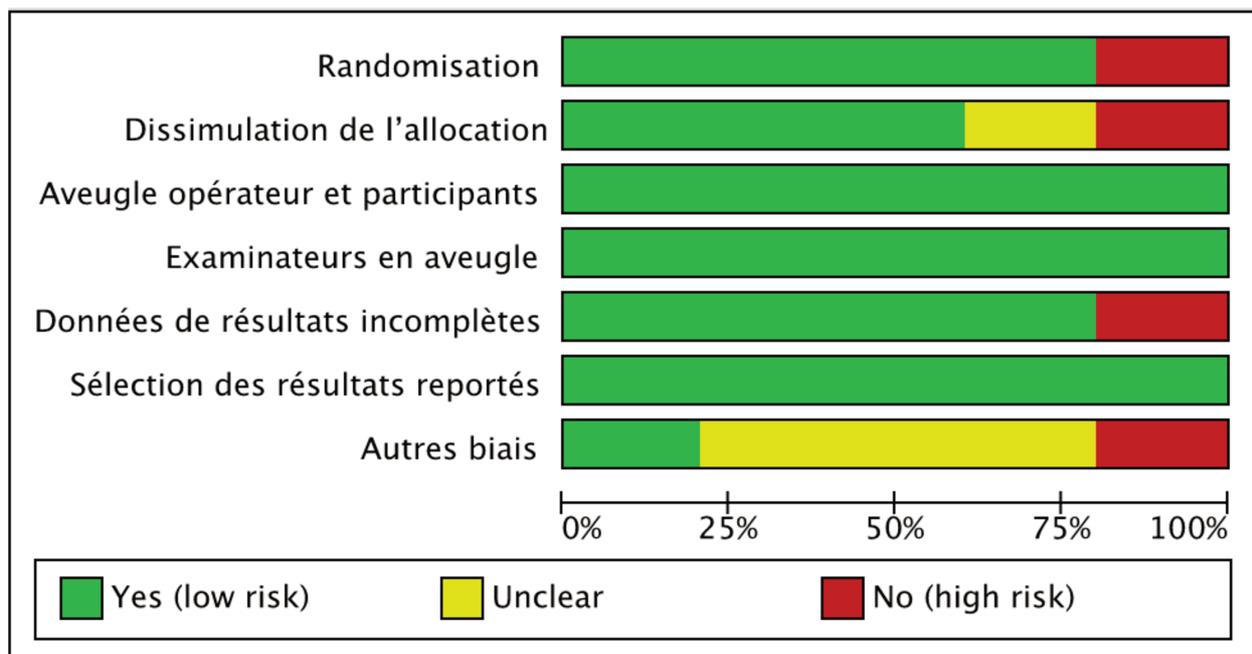


Figure 7 : Graphique du risque de biais

3.3. Résultats principaux de l'analyse qualitative et de la méta-analyse

3.3.1. Comparaison des études

Les articles sélectionnés sur le rôle des cellules souches d'origine bucco-dentaire sur la régénération des lésions infra-osseuses, sont présentés dans le tableau 2.

Toutes les études incluses, publiées entre 2016 et 2020, sont des essais cliniques randomisés contrôlés et prospectifs. Au nombre de cinq, elles portent sur une population mixte comprise entre 20 et 30 individus. Les âges moyens étaient assez disparates avec une moyenne de $26,05 \pm 4,44$ ans dans le groupe le plus jeune (groupe test de l'étude de Chen et al., 2016 (89)) et $57,5 \pm 7,9$ ans dans le groupe le plus vieux (groupe contrôle de l'étude de Sanchez et al., 2020 (91)).

Sur ces cinq études, une s'est intéressée à l'emploi de cellules souches mésenchymateuses gingivales (Abdal-Wahab et al., 2020 (88)), une autre à celui de cellules souches de la pulpe dentaire (Ferrarotti et al., 2018 (90)) et les trois études restantes aux cellules souches présentes dans le ligament parodontal (Chen et al., 2016, Sanchez et al., 2020 et Shalini et Vandana, 2018 (92)). Pour toutes les études, le traitement reçu par le groupe test consistait au traitement reçu par le groupe contrôle avec en plus l'utilisation des cellules souches ciblées par les auteurs. Pour deux études (Abdal-Wahab et al. (2020) et Chen et al. (2016)), le traitement contrôle consistait en une

régénération tissulaire guidée à l'aide d'une membrane associée à l'emploi de particules de phosphate tricalcique β (β -TCP) ou de Bio-Oss®. Dans une étude (Ferrarotti et al. (2018)), il s'agissait d'une éponge de collagène ; dans une autre (Sanchez et al. (2020)), de particules de Bio-Oss® ; et pour la dernière (Shalini et Vandana (2018)), les auteurs ont effectué un assainissement parodontal par voie chirurgicale après levé d'un lambeau (OFD).

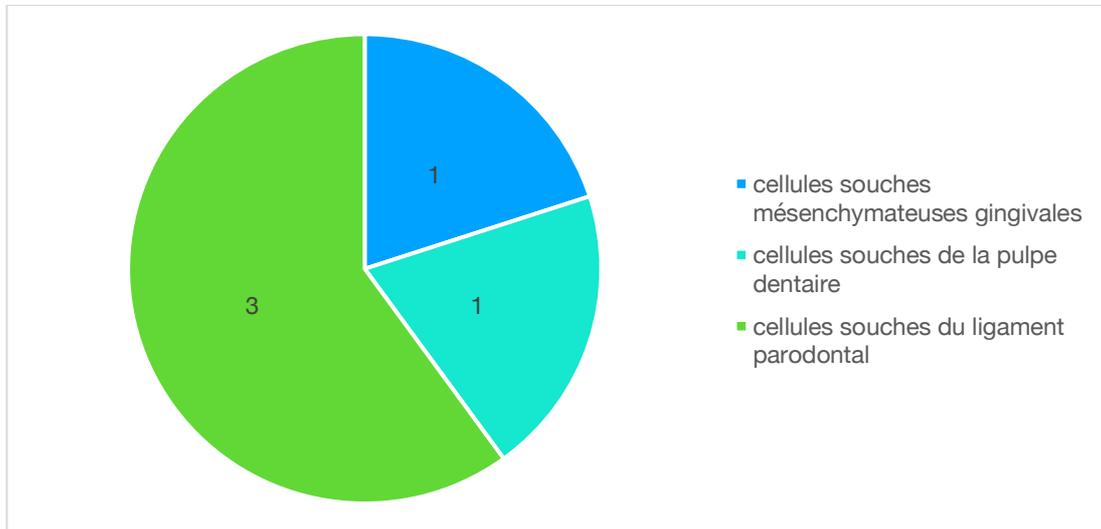


Figure 8 : Répartition des études selon le type de cellules souches testées

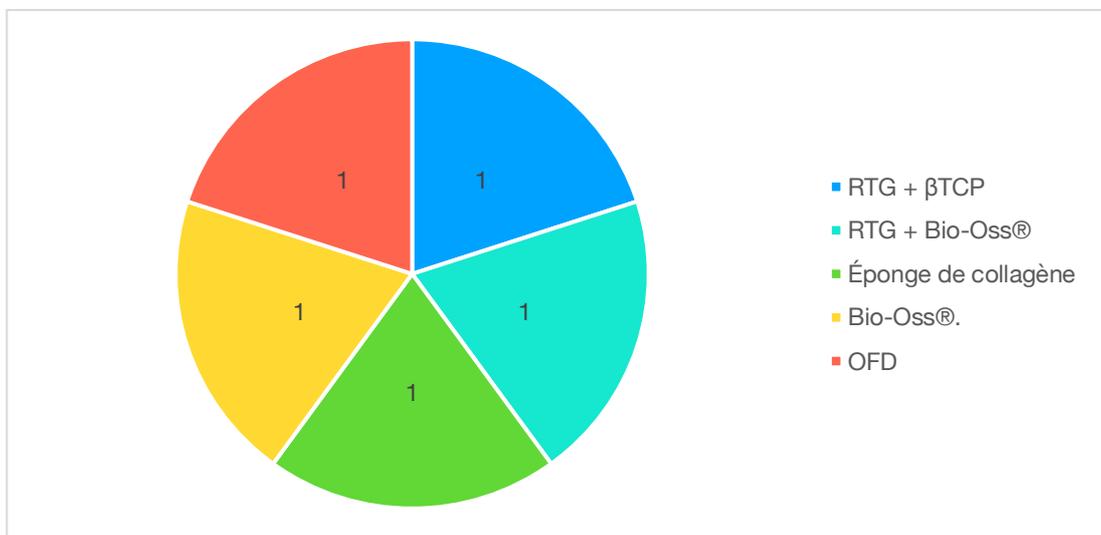


Figure 9 : Répartition des études selon le traitement contrôlé

Les critères d'inclusion suivants :

- présence d'une parodontite.
- absence de tabagisme actif.
- absence de grossesse
- absence de maladie systémique

sont retrouvés dans toutes les études. Cependant en ce qui concerne les critères de diagnostic de parodontite, deux études ne précisait pas la forme de parodontite ; deux autres études s'appuyaient sur la classification d'Armitage (1999) (93) alors que l'étude d'Abdal-Wahab et al. (2020) employait celle de Chicago (2017) (1). Ainsi les diagnostics de parodontite allaient de la parodontite chronique modérée à la parodontite de stade III (sévère) et de grade A ou B (taux de progression lent à modéré). Ainsi les valeurs seuils de perte d'attache clinique (CAL), de profondeur de sondage (PPD) ou de profondeur de défaut osseux variaient entre les études allant respectivement de : 4 à 6 mm pour la CAL, 5 à 6 mm pour la PPD et 3 à 4 mm pour la profondeur du défaut osseux.

Les défauts osseux à régénérer étaient des défauts infra-osseux à 1, 2 ou 3 parois en fonction des études (1, 2 ou 3 parois pour Ferrarotti et al. (2018), 1 ou 2 parois pour Sanchez et al. (2020), 2 ou 3 parois pour Abdal-Wahab et al. (2020) et Chen et al. (2016) et nous n'avons pas de données concernant l'étude de Shalini et Vandana (2018)). Les procédures chirurgicales étaient toujours mises en place après une thérapeutique parodontale initiale non chirurgicale chez des patients présentant après cette thérapeutique initiale des lésions infra-osseuses persistantes. Pour tous les patients, les indices cliniques systématiquement recherchés étaient la profondeur de sondage et la perte d'attache clinique. Ensuite, les indices souvent relevés étaient la hauteur de la récession gingivale, le pourcentage de saignement au sondage ou l'indice de plaque. Concernant les indices radiologiques, la profondeur du défaut osseux était relevée dans quatre des cinq études (tous sauf Sanchez et al. (2020)). En revanche les critères pour déterminer cette profondeur étaient fluctuants allant de la superposition de clichés CBCT avant et après chirurgie en utilisant des repères anatomiques fixes pour Abdal-Wahab et al. (2020) à la mesure de la distance entre la partie la plus profonde du défaut et la jonction émail-cément de la dent sur radiographie rétro-alvéolaire pour Chen et al. (2016) et par la mesure de la distance entre la partie la plus coronaire de la crête osseuse et la partie la plus apicale du défaut sur radiographie rétro-alvéolaire pour Ferrarotti et al. (2018). Shalini et Vandana (2018) ont quant à eux utilisé la méthode orthogonale sur clichés rétro-alvéolaires en utilisant des blocs de morsures individuels afin d'obtenir une standardisation des clichés mais aucune précision concernant les repères utilisés n'a été donnée.

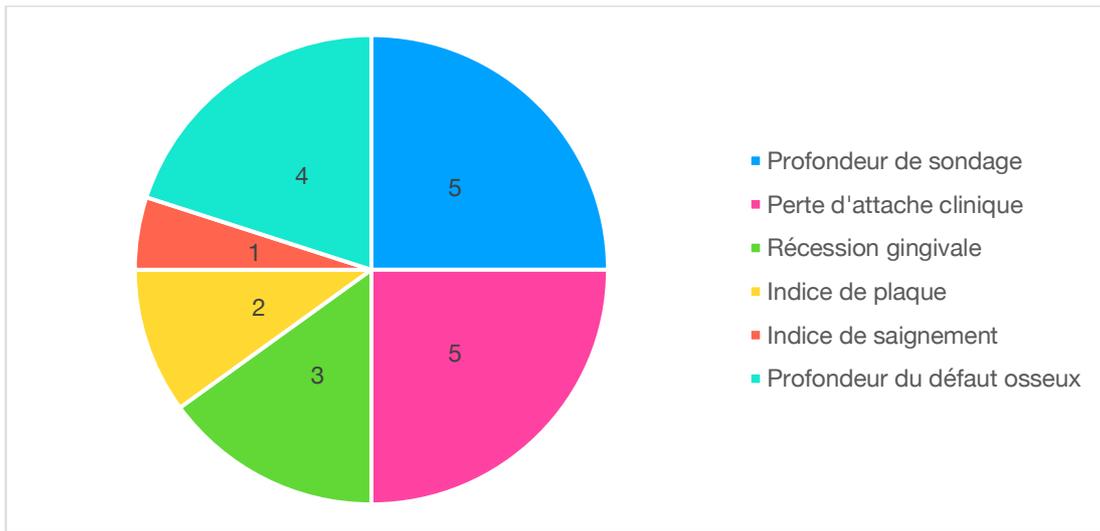


Figure 10 : Nombre d'études évaluant chaque paramètre clinique ou radiologique

La durée de suivi des patients était de 12 mois pour quatre études et de 6 mois pour une étude (Abdal-Wahab et al. (2020)) après la chirurgie. Deux études étaient en double aveugle et trois garantissaient l'aveugle de l'examinateur concernant le traitement.

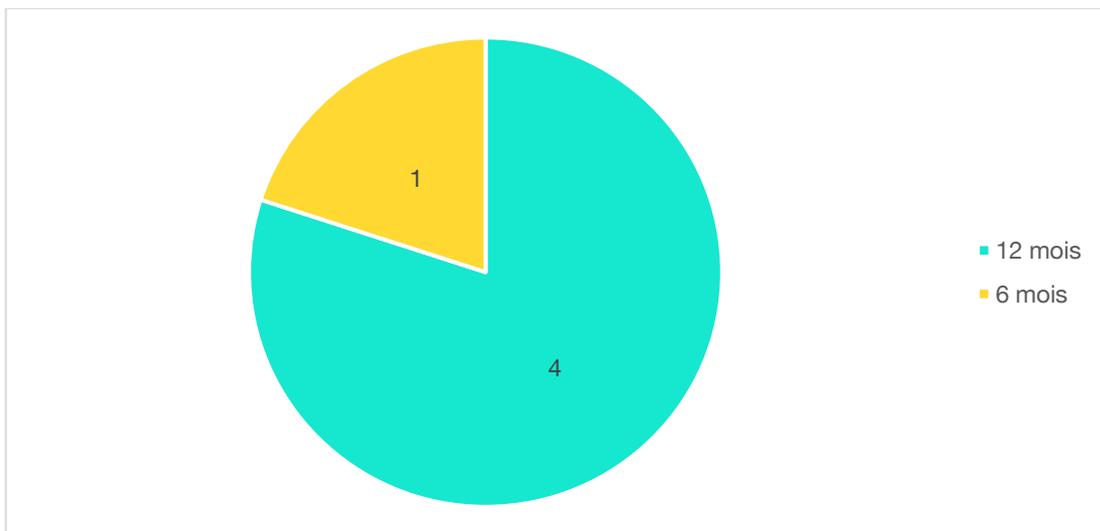


Figure 11 : Répartition des études en fonction de la durée de suivi des patients

3.3.2. Analyse qualitative des résultats de la revue de la littérature

Aucune différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle avant traitement sur l'ensemble des indices cliniques et radiologiques n'a été observée dans les cinq études analysées. De même pendant la période post-opératoire, aucun effet indésirable comme des réactions allergiques, des abcès parodontaux ou des infections post-opératoires n'a été noté par les auteurs exceptés des effets secondaires fréquents après toute chirurgie parodontale comme un œdème, une légère douleur et une hypersensibilité de la gencive.

Les comparaisons entre groupe test et groupe contrôle après la période de suivi concernant les indices cliniques et radiographiques parodontaux ont permis d'identifier les résultats suivants :

- Une réduction significative de la profondeur de sondage dans le groupe test par rapport au groupe contrôle à la fin de trois des cinq études :

- $3,10 \pm 0,88$ mm de PPD vs $5,20 \pm 0,8$ mm, $p < 0,0001$ pour Abdal-Wahab et al. (2020) (88),
- $3,4 \pm 0,9$ mm de PPD vs $4,5 \pm 1,0$ mm, $p = 0,001$ pour Ferrarotti et al. (2018) (90) et
- 34% de réduction de PPD vs 25%, p-value non communiquée mais signalée significative pour Shalini et Vandana (2018) (92)).

Seules les études de Chen et al. (2016) (89) avec 3.80 ± 1.03 mm de PPD vs 3.88 ± 0.77 mm, $p = 0,333$ en vestibulaire et 4.20 ± 0.86 mm vs 3.79 ± 0.55 mm, $p = 0,147$ en buccal et Sanchez et al. (2020) (91) avec $4,33 \pm 1.00$ mm de PPD vs $4,70 \pm 2,11$ mm, $p = 0,641$ n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux groupes. Il peut être noté que le suivi des patients n'était que de 3 mois dans l'étude de Chen et al. (2016).

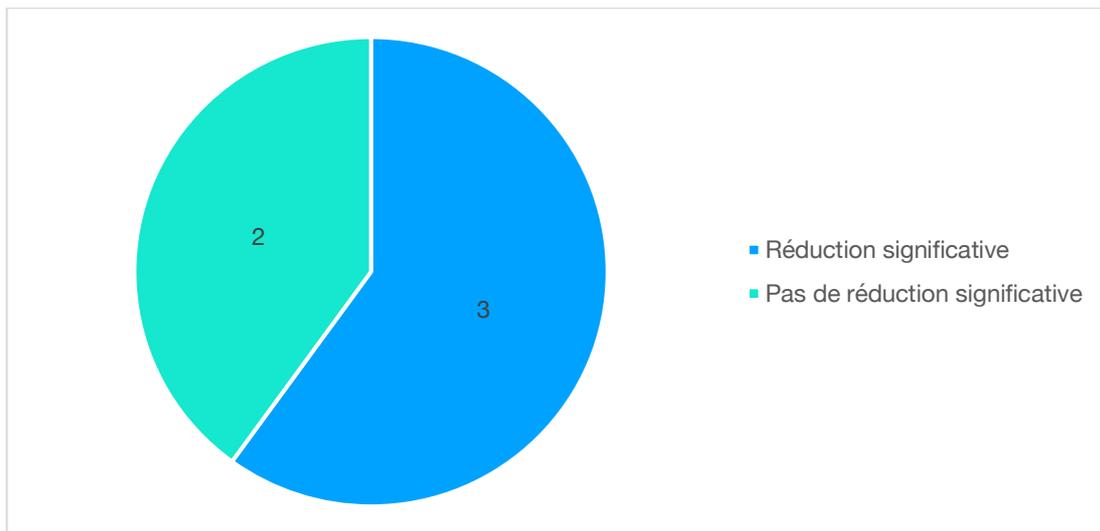


Figure 12 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant la PPD

- Un gain d'attache clinique significativement supérieur dans le groupe test par rapport au groupe contrôle à la fin des mêmes études que pour la profondeur de sondage :

- $2,30 \pm 1,16$ mm de CAL vs $4,20 \pm 1$ mm, $p=0,002$ pour Abdal-Wahab et al. (2020),
- $5,5 \pm 1,1$ mm de CAL vs $6,5 \pm 1,2$ mm, $p=0,01$ pour Ferrarotti et al. (2018) et
- 45% de réduction de CAL vs 25%, p -value non communiquée mais signalée significative pour Shalini et Vandana (2018)).

De nouveau, seules les études Chen et al. (2016) avec 4.42 ± 1.19 mm de CAL vs 5.07 ± 1.48 mm, $p=0,371$ et Sanchez et al. (2020) avec $9,44 \pm 2,35$ mm de CAL vs $9,10 \pm 2,18$ mm, $p=0,745$ n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux groupes pour ce paramètre.

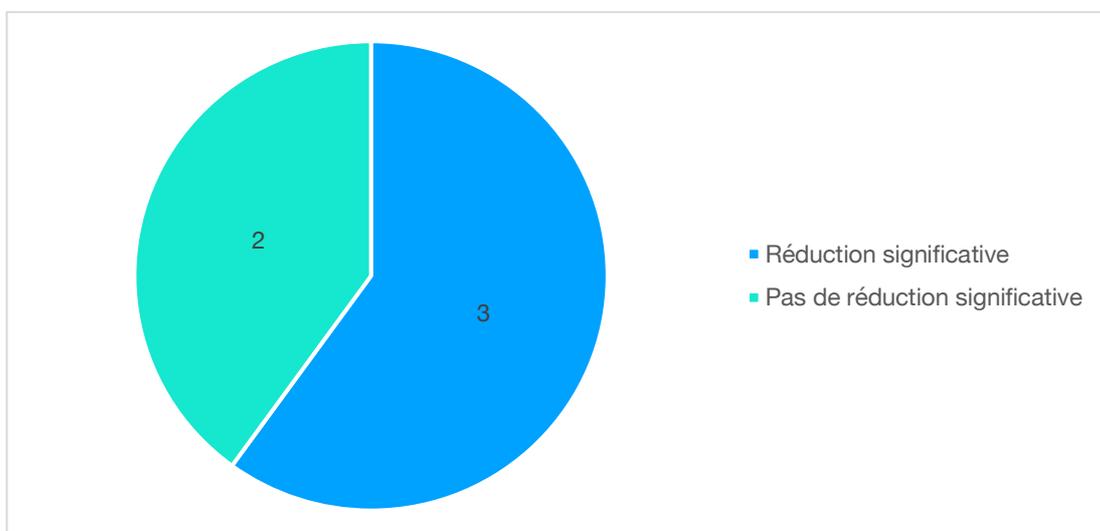


Figure 13 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant la CAL

- Une profondeur du défaut osseux significativement réduite dans le groupe test par rapport au groupe contrôle dans trois des quatre études qui évaluaient ce paramètre :

- Abdal-Wahab et al. (2020) avec $3,14 \pm 1,33$ mm de gain osseux vs $1,91 \pm 0,16$ mm, $p=0,0001$
- Ferrarotti et al. (2018) avec 2.5 ± 0.7 mm de profondeur de défaut vs 4.0 ± 0.8 mm, $p < 0,001$ et
- Shalini et Vandana (2018) avec 50% de réduction de défaut osseux vs 11%, p -value non communiquée mais signalée significative

Seule l'étude de Chen et al. (2016) n'a pas trouvé de différence significative entre les deux groupes avec 4.49 ± 2.03 mm de profondeur de défaut osseux vs 4.80 ± 1.41 mm, $p=0,742$.

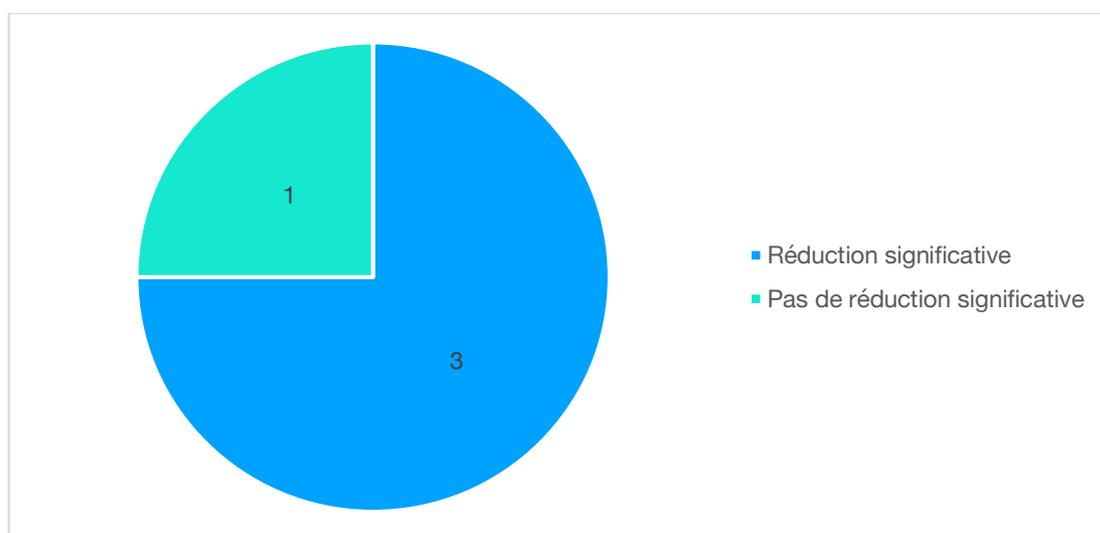


Figure 14 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant la profondeur du défaut osseux

- Aucune différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle concernant la hauteur de la récession gingivale dans toutes les études l'évaluant :

- Chen et al. (2016) avec 1.28 ± 0.82 mm de REC vs 1.54 ± 0.96 mm, $p=0,728$ en vestibulaire et 1.23 ± 0.92 mm de REC vs 1.38 ± 1.37 mm, $p=0,915$ en buccal,
- Ferrarotti et al. (2018) avec 2.1 ± 1.3 mm de REC vs 2.0 ± 1.2 mm, $p > 0,05$ et
- Sanchez et al. (2020) avec $5,33 \pm 2,29$ mm de REC vs $4,40 \pm 1.35$ mm, $p=0,288$

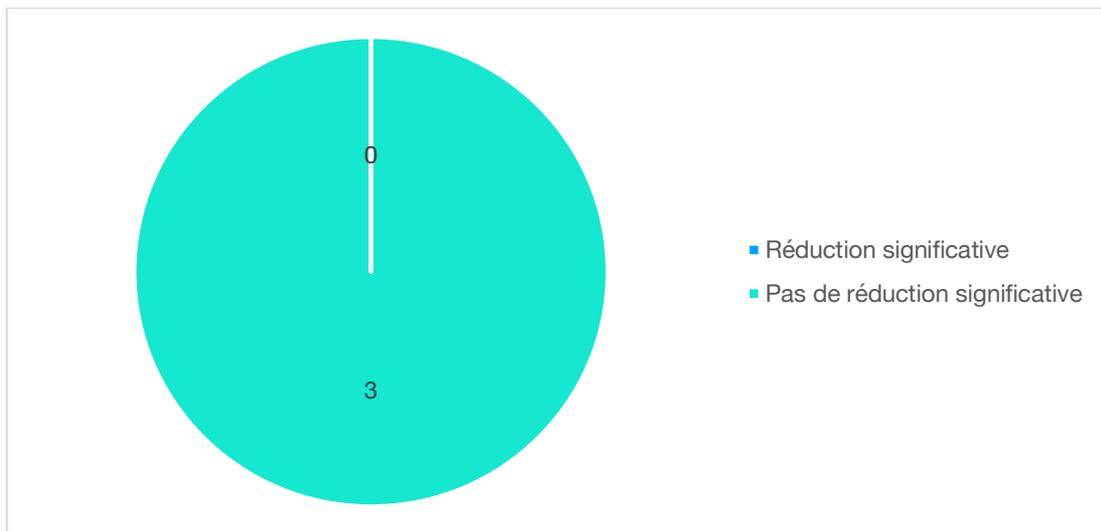


Figure 15 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant la REC

- Aucune différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle concernant l'indice de plaque dans toutes les études l'évaluant :

- Ferrarotti et al. (2018) avec $9.7 \pm 4.6\%$ vs $12.3 \pm 5.1\%$, $p > 0,05$ et
- Sanchez et al. (2020) avec $18,80\%$ vs $21,04\%$, $p = 0,818$.

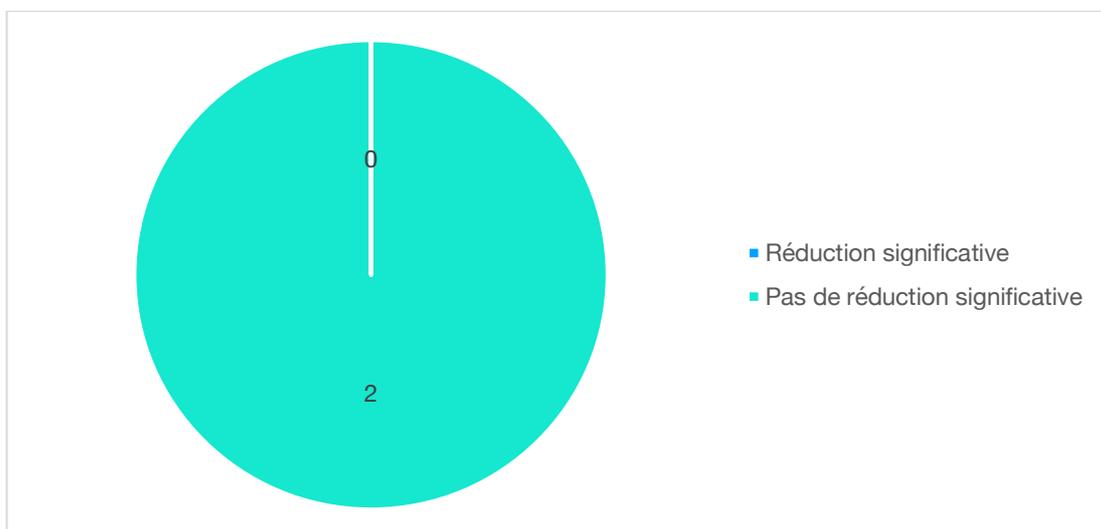


Figure 16 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant l'indice de plaque

- Aucune différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle concernant l'indice de saignement dans l'étude de Ferrarotti et al. (2018) avec $7.7 \pm 2.9\%$ vs $7.4 \pm 3.5\%$, $p > 0,05$.

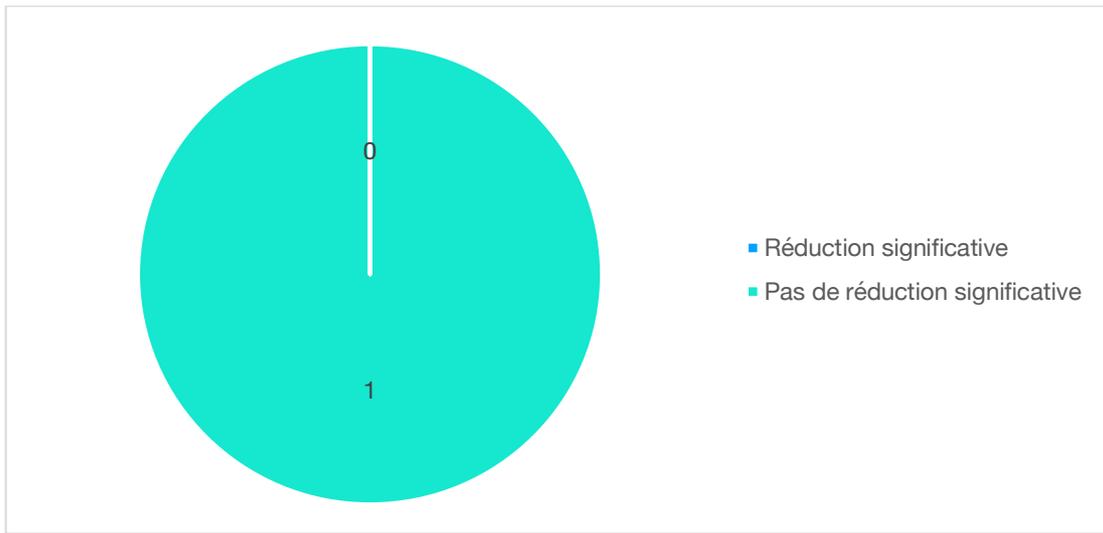


Figure 17 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant l'indice de saignement

3.3.3. Analyse quantitative : méta-analyse

L'analyse quantitative porte sur quatre articles : Abdal et al. (2020) (88), Chen et al. (2016) (89), Ferrarotti et al. (2018) (90) et Sanchez et al. (2020) (91). L'étude de Shalini et Vandana (2018) (92) n'a pas été retenue car les résultats étaient sous forme de pourcentage et n'étaient donc pas comparables aux résultats des autres études.

Les indices comparés dans cette analyse quantitative sont la PPD, la REC, la CAL et la profondeur du défaut osseux. L'indice de plaque et l'indice de saignement ne sont donc pas comparés car présentés sous forme de pourcentage, ils ne sont de toute façon pas décrits dans la majorité des études.

3.3.3.1. Profondeur de poche

Les 4 études ont relevé la PPD. Le test d'hétérogénéité étant significatif ($I^2=90\%$, $p<0,0001$) le modèle à effets aléatoires a été employé. Les résultats obtenus indiquent que le changement de PPD est non significatif entre les deux groupes sur l'ensemble des études. La population totale comprend 74 sites pour le groupe test et 76 sites pour le groupe contrôle (la population de 20 sites dans le groupe test et de 21 sites dans le groupe contrôle de l'étude de Chen et al. (2016) a été retenue 2 fois car elle distinguait dans ses résultats la PPD en buccal et en vestibulaire). La différence moyenne entre le groupe test et le groupe contrôle est de $-0,64 \pm 0,94$ mm IC95% $[-1,57 ; 0,30]$, $p=0,180$, $I^2=90\%$.

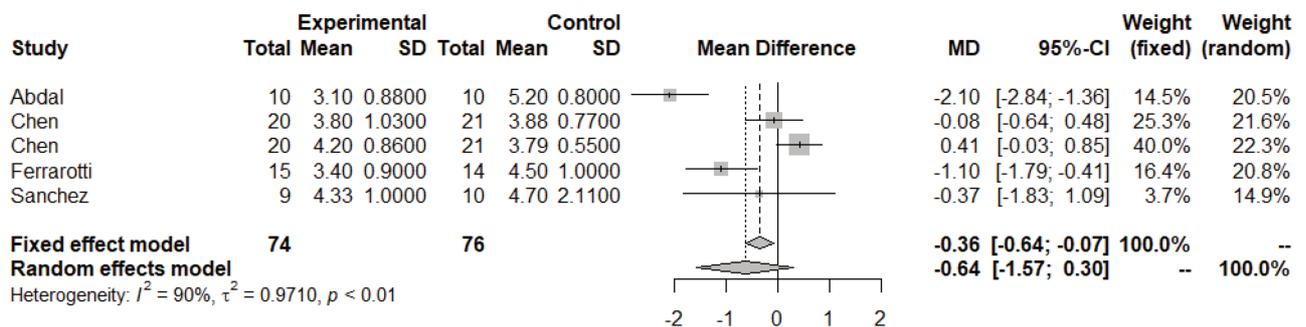


Figure 18 : Différences entre groupes test et contrôle concernant la PPD

Study = étude, Expérimental = groupe test, Control = groupe contrôle, Mean = moyenne, SD = écart-type, Mean difference = MD = différence moyenne, Fixed effect model : modèle à effet fixe, Random effects model : modèle à effets aléatoires, Weight (fixed) = poids du modèle à effet fixe, Weight (random) = poids du modèle à effets aléatoires, Heterogeneity = hétérogénéité

3.3.3.2. Récession gingivale

3 études sur 4 ont relevé la REC : Chen et al. (2016), Ferrarotti et al. (2018) et Sanchez et al. (2020). Le test d'hétérogénéité étant non significatif ($I^2=0\%$, $p=0,589$) le modèle à effet fixe a été employé. Les résultats obtenus indiquent que le changement de REC est non significatif entre les deux groupes sur l'ensemble des études. La population totale comprend 64 sites pour le groupe test et 66 sites pour le groupe contrôle (la population de 20 sites dans le groupe test et de 21 sites dans le groupe contrôle de l'étude de Chen et al. (2016) a été retenue 2 fois car elle distinguait dans ses résultats la REC en buccal et en vestibulaire). La différence moyenne entre le groupe test et le groupe contrôle est de $-0,11 \pm 0,38$ mm IC95% $[-0,49 ; 0,27]$, $p=0,584$, $I^2=0\%$.

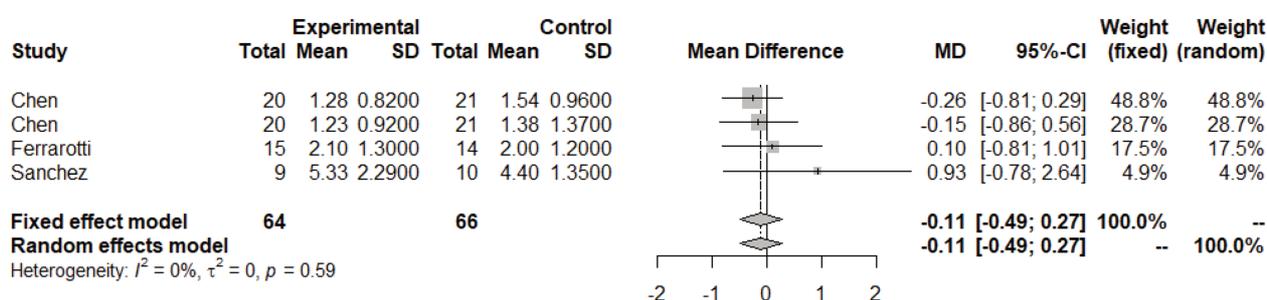


Figure 19 : Différences entre groupes test et contrôle concernant la REC

Study = étude, Expérimental = groupe test, Control = groupe contrôle, Mean = moyenne, SD = écart-type, Mean difference = MD = différence moyenne, Fixed effect model : modèle à effet fixe, Random effects model : modèle à effets aléatoires, Weight (fixed) = poids du modèle à effet fixe, Weight (random) = poids du modèle à effets aléatoires, Heterogeneity = hétérogénéité

3.3.3.3. Perte d'attache clinique

Les 4 études ont relevé la CAL. Le test d'hétérogénéité étant non significatif ($I^2=48\%$, $p=0,123$) le modèle à effet fixe a été employé. Les résultats obtenus indiquent que le changement de CAL est significatif entre les deux groupes sur l'ensemble des études en faveur du groupe test avec une perte d'attache moins importante après la chirurgie. La population totale comprend 54 sites pour le groupe test et 55 sites pour le groupe contrôle. La différence moyenne entre le groupe test et le groupe contrôle est de $-1,04 \pm 0,48$ mm IC95% $[-1,52 ; -0,55]$, $p<0,0001$, $I^2=48\%$.

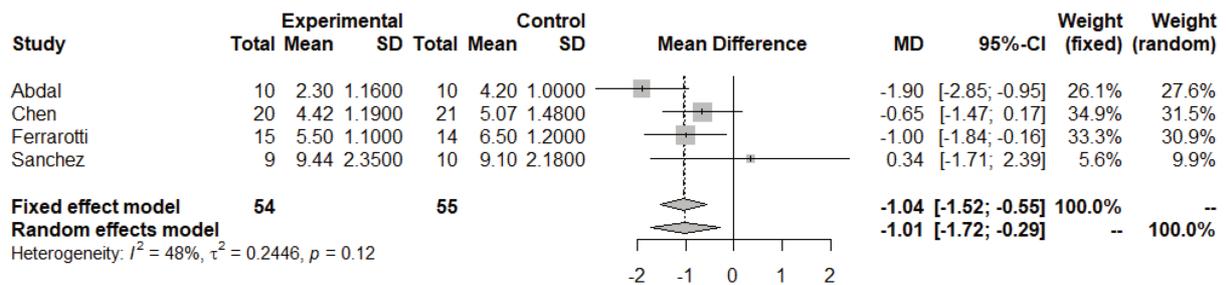


Figure 20 : Différences entre groupes test et contrôle concernant la CAL

Study = étude, Expérimental = groupe test, Control = groupe contrôle, Mean = moyenne, SD = écart-type, Mean difference = MD = différence moyenne, Fixed effect model : modèle à effet fixe, Random effects model : modèle à effets aléatoires, Weight (fixed) = poids du modèle à effet fixe, Weight (random) = poids du modèle à effets aléatoires, Heterogeneity = hétérogénéité

3.3.3.4. Perte osseuse

3 des 4 études ont relevé la profondeur de défaut osseux : Chen et al. (2016), Ferrarotti et al. (2018) ainsi que Abdal et al (2020) qui n'a pas pu être comparée car elle présentait le gain osseux. Le test d'hétérogénéité étant non significatif ($I^2=73\%$, $p=0,053$) le modèle à effet fixe a été employé. Les résultats obtenus indiquent que le changement de profondeur de défaut osseux est significatif entre les deux groupes sur l'ensemble des études en faveur du groupe test avec une perte osseuse moins importante après la chirurgie. La population totale comprend 35 sites pour le groupe test et pour le groupe contrôle. La différence moyenne entre le groupe test et le groupe contrôle est de $-1,25 \pm 0,49$ mm IC95% $[-1,74 ; -0,77]$, $p<0,0001$, $I^2=73\%$.

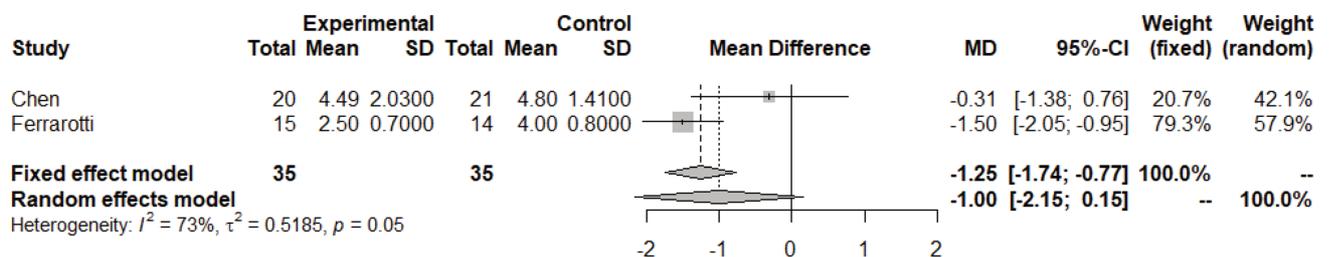


Figure 21 : Différences entre groupes test et contrôle concernant la perte osseuse

Study = étude, Expérimental = groupe test, Control = groupe contrôle, Mean = moyenne, SD = écart-type, Mean difference = MD = différence moyenne, Fixed effect model : modèle à effet fixe, Random effects model : modèle à effets aléatoires, Weight (fixed) = poids du modèle à effet fixe, Weight (random) = poids du modèle à effets aléatoires, Heterogeneity = hétérogénéité

4. Discussion

La parodontite représente un enjeu de santé publique majeur. Sa prévalence progresse avec le vieillissement général de la population et avec la conservation de plus en plus importante des dents chez les personnes âgées. Le traitement parodontal représente donc une thérapeutique que tout chirurgien-dentiste devrait être en mesure d'apporter à ses patients. La thérapeutique non chirurgicale représente la thérapeutique mise en place en premier lieu et consiste à maîtriser les facteurs médicaux, comportementaux et mécaniques. Lorsque des poches persistent, notamment lors de défauts infra-osseux, des thérapeutiques chirurgicales et/ou régénératives sont nécessaires. La régénération de l'os, du ciment et d'un ligament parodontal efficace reste un défi majeur et pousse les chercheurs à trouver des solutions pour rendre cette régénération la plus optimale possible. Une des voies de recherche les plus prometteuses est l'utilisation des cellules souches d'origine bucco-dentaire. En effet les cellules souches sont déjà étudiées pour de nombreuses applications dans le domaine de la santé : elles permettent déjà la régénération de vaisseaux sanguins, de tissus nerveux, de la peau ou encore de l'os (94).

Les cellules souches d'origine bucco-dentaire contrairement aux cellules souches d'autres origines comme les cellules souches de la moelle osseuse ou du tissu adipeux ont l'avantage d'avoir un taux de prolifération plus élevé et un taux de survie accru en culture avec une sénescence retardée (95,96). De plus, elles présentent l'avantage d'être relativement accessibles car potentiellement isolées suite à une extraction de dents de sagesse ou de prémolaire lors de traitements orthodontiques. Elles peuvent par la suite être conservées en étant congelées, en effet, leurs fonctions et propriétés biologiques comme leur viabilité, leur capacité de prolifération ou de différenciation restent inchangées suite à la cryoconservation (97). Aucun effet indésirable comme des réactions allergiques, des abcès parodontaux ou des infections post-opératoires n'a été noté par les auteurs exceptés des effets secondaires fréquents après toute chirurgie parodontale comme un œdème, une légère douleur et une hypersensibilité de la gencive ce qui est encourageant.

C'est dans l'optique de synthétiser les résultats existants sur l'utilisation des cellules souches bucco-dentaires sur la régénération des lésions infra-osseuses dans la littérature scientifique que ce travail a été réalisé.

4.1. Discussion en fonction des questions de recherche

4.1.1. Profondeur de sondage

Aucune différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle n'a été observée dans la méta-analyse ($-0,64 \pm 0,94$ mm IC95% [-1,57 ; 0,30], $p=0,180$, $I^2=90\%$). La différence était significative dans 2 des 4 études l'analysant dans la méta-analyse.

Ces résultats sont en accord avec la méta-analyse de Novello et collaborateurs de 2020 qui n'a également pas constaté de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle ($-0,57 \pm 1,00$ mm IC95% [-1,57 ; 0,43], p -value non communiquée, $I^2=81\%$). La différence significative trouvée dans une étude n'était pas retrouvée dans l'autre.

4.1.2. Récession gingivale

Aucune différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle n'a été observée dans la méta-analyse ($-0,11 \pm 0,38$ mm IC95% [-0,49 ; 0,27], $p=0,584$, $I^2=0$). La différence était significative dans aucune des 3 études l'analysant dans la méta-analyse.

Ces résultats sont en accord avec la méta-analyse de Novello et collaborateurs de 2020 qui n'a également pas constaté de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle ($-0,21 \pm 0,55$ mm IC95% [-0,67 ; 0,24], p -value non communiquée, $I^2=0\%$).

4.1.3. Perte d'attache clinique

Une différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle a été observée dans la méta-analyse ($-1,04 \pm 0,48$ mm IC95% [-1,52 ; -0,55], $p<0,0001$, $I^2=48\%$). La différence était significative dans 2 des 4 études l'analysant dans la méta-analyse.

Ces résultats sont en accord avec la méta-analyse de Novello et collaborateurs de 2020 qui a également constaté une différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle ($-0,90 \pm 0,61$ mm IC95% [-1,51 ; -0,29], p -value non communiquée, $I^2=0\%$).

4.1.4. Perte osseuse

Une différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle a été observée dans la méta-analyse ($-1,25 \pm 0,49$ mm IC95% $[-1,74 ; -0,77]$, $p < 0,0001$, $I^2 = 73\%$). La différence était significative dans 1 des 2 études l'analysant dans la méta-analyse.

Ces résultats ne sont pas en accord avec la méta-analyse de Novello et collaborateurs de 2020 qui n'a pas constaté de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle ($0,08 \pm 1,12$ mm IC95% $[-1,04 ; 1,2]$, p -value non communiquée, I^2 non communiqué).

La différence avec la méta-analyse de Novello et collaborateurs de 2020 s'explique du fait que celui-ci s'est basé uniquement sur l'étude de Chen et al. (2016) qui ne montrait aucune différence significative entre les groupes, ne prenant pas en compte l'étude de Ferrarotti et al. (2018) qui pour sa part en montrait une. La différence avec la méta-analyse de Novello et collaborateurs de 2020 s'explique également du fait que la durée de suivi a été de 12 mois pour les deux études alors que celui-ci a réalisé sa méta-analyse avec les données relevées après 3 mois de suivi uniquement.

4.2. Limites

Au cours de la rédaction de cette revue systématique, de nombreuses limites ont pu être mises en évidence. Peu d'études sur le sujet de l'intérêt des cellules souches pour le traitement des lésions infra-osseuses dans la littérature sont des essais cliniques contrôlés randomisés. De même, sur les 5 essais cliniques identifiés et inclus au regard des critères d'inclusion et de non-inclusion établis, seulement 4 études ont été incluses dans la méta-analyse car la dernière présentait des résultats sous forme de pourcentage et n'était donc pas exploitable pour une comparaison. Une autre limite était le manque de standardisation des protocoles d'étude. En effet, les âges entre les groupes tests et contrôles pouvaient être assez différents. Or, comme le montre une étude datant de 2010 (98), l'âge a une influence sur la cicatrisation des lésions parodontales. En effet, avec le vieillissement, la qualité de la cicatrisation est inchangée mais son délai est allongé et la réponse inflammatoire est altérée. Les individus âgés montrent une ré-épithélialisation, une synthèse de collagène et une angiogénèse retardée. L'étude présentant la plus grande différence d'âge entre le groupe contrôle et le groupe test est l'étude de Sanchez et al. (2020) (91) avec un âge moyen de $57,5 \pm 7,9$ ans pour le groupe contrôle et un âge moyen de $48,8 \pm 10,6$ ans pour le groupe test. Au niveau des résultats, aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes concernant la PPD, la CAL et la REC donc on ne peut pas dire que l'écart de presque 10 ans de moyenne entre les deux groupes ait eu une influence. Sur les 5 études de la revue systématique, 3 testaient les PDLSC, 1 les GMSC et 1 les DPSC empêchant la comparaison entre les différentes cellules souches. Le biomatériau qui accompagnait les cellules souches était à chaque fois différent

également ce qui empêche de désigner les cellules souches comme seules responsables des différences de résultats entre les études. Le type de défaut osseux était également non standardisé, il y avait des défauts à 1 paroi, à 2 parois et à 3 parois. Pourtant, une étude a montré l'influence du type de défaut osseux sur la régénération parodontale (99). Les auteurs ont conclu que le gain osseux était augmenté quand la profondeur, l'étroitesse de l'angle et le nombre de parois du défaut augmentaient. Le gain de CAL était lui augmenté quand l'étroitesse et le nombre de parois du défaut augmentaient. L'étude de Sanchez et al. (2020) (91) était celle qui présentait le plus gros déséquilibre concernant le type de défaut osseux entre le groupe test et le groupe contrôle. En effet, le groupe contrôle comportait 10 sites à 2 parois et était normalement favorisé pour le gain osseux et le gain de CAL par rapport au groupe test qui comportait 3 sites à 1 paroi et 7 sites à 2 parois. L'étude ne prenait pas en compte le gain osseux, par contre, concernant la CAL, elle a montré une absence de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle. Cette absence de significativité peut donc être due à la présence de plus de LIO à 2 parois dans le groupe contrôle par rapport au groupe test. Enfin, la durée de suivi devrait toujours être la même pour avoir une comparaison efficace et devrait toujours atteindre 1 an pour être sûr de la sécurité à long terme des cellules souches bucco-dentaires et l'absence d'effets indésirables.

Tous ces points de divergence entre les études empêchent de déterminer quel couple « cellules souches d'origine bucco-dentaire + biomatériau » apporte la réduction la plus importante de PPD, de REC, de CAL ou de perte osseuse.

4.3. Perspectives pour les futures recherches et implications pour la pratique clinique

Les cellules souches sont une thérapeutique intéressante et prometteuse pour l'avenir mais restent à évaluer plus rigoureusement. Pour les futures recherches, des études plus méticuleuses dans le choix de l'âge des patients, du type de défaut infra-osseux ou encore du biomatériau accompagnant les cellules souches sont nécessaires. De plus, une standardisation des protocoles permettrait de statuer sur l'efficacité de chaque cellule souche et du biomatériau idéal l'accompagnant. Il faudrait donc qu'un choix des critères d'inclusion plus stricts ainsi qu'une procédure standard pour l'isolement et la transplantation des cellules souches soient établis pour explorer davantage leurs effets à long terme. La sélection de biomatériaux appropriés et la combinaison appropriée avec des facteurs de croissance peuvent améliorer leurs fonctions de régénération parodontale et d'immunosuppression. La recherche passe par la réalisation d'essais précliniques grâce à des modèles de parodontites réalisés chez l'animal pour imiter les lésions parodontales humaines. La réalisation de nombreuses études précliniques et d'essais cliniques sont essentiels pour continuer à comprendre les mécanismes que mettent en jeu les cellules

souches quand elles sont transplantées dans un milieu inflammatoire et appliquer avec précision l'utilisation des cellules souches à l'ingénierie tissulaire parodontale.

L'effet positif des cellules souches mésenchymateuses sur la régénération des lésions infra-osseuses semble être en grande partie lié à leurs produits de sécrétion qui aident à créer un microenvironnement adéquat et favorisent la communication intercellulaire. Les vésicules extracellulaires (EV) et en particulier les petites vésicules extracellulaires (sEV) appartiennent à ces sécrétions cellulaires. Les petites vésicules extracellulaires dérivées des cellules souches mésenchymateuses sont étudiées pour devenir un nouvel outil thérapeutique prometteur dans le domaine de la régénération parodontale. L'administration de ces vésicules a été associée à la prévention de l'apoptose, la promotion de la prolifération cellulaire, l'orientation de la différenciation et la promotion de la néovascularisation. Leur administration semble plus sûre et plus pratique que les cellules souches elles-mêmes (100). Des sEV provenant de cellules souches pulpaire humaines ont été testées sur des modèles de parodontite créés sur des souris (101). Les résultats obtenus ont montré que les sEV dérivés des cellules souches pulpaire incorporées à du chitosan ont permis le contrôle de la parodontite et la stabilisation de la perte osseuse alvéolaire. Elles ont également aidé à réduire l'inflammation parodontale et à moduler la réponse immunitaire. Les sEV sont des produits biologiques naturels qui peuvent être facilement prélevés sans qu'il soit nécessaire d'obtenir chirurgicalement un échantillon de tissu. Ils offrent des avantages sans aucun problème éthique, tumorigénicité ou immunogénicité. Cependant, un certain nombre de problèmes restent en suspens et nécessitent des études plus poussées. Leur isolement n'est pas forcément optimal et d'autres vésicules extracellulaires sont peut-être prélevées en même temps ce qui pousse les chercheurs à vouloir trouver une procédure standard pour l'isolation, la production à large échelle et pour le stockage des petites vésicules extracellulaires.

5. Conclusion

Les études sur l'intérêt des cellules souches d'origine bucco-dentaire dans la régénération des lésions infra-osseuses fleurissent depuis quelques années mais une approche systématique semblait nécessaire afin de synthétiser les résultats et de donner la ligne de conduite pour des futures études. Cette revue systématique suggère que les cellules souches bucco-dentaires ont un impact positif sur la régénération parodontale en améliorant les paramètres cliniques tels que le niveau d'attache clinique et radiologiques ainsi que le gain osseux. Cependant, en raison de l'hétérogénéité des études en termes de type de lésions infra-osseuses, d'âge des individus ou encore de type de biomatériau accompagnant les cellules souches, ces résultats méritent d'être confirmés. Des études standardisées sont nécessaires pour essayer de hiérarchiser l'efficacité du type de cellule souche bucco-dentaire mais également pour identifier le biomatériau idéal pour les accompagner.

Références bibliographiques

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(S1):S173-82.
2. Hajishengallis G, Lamont RJ. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. *Periodontol 2000*. 2021;86(1):210-30.
3. Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med*. 2015;21(3):172-83.
4. Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):45-51.
5. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-53.
6. Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40(s14):S106-12.
7. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 1970. 2013;84(4-s):S24-9.
8. Shi B, Lux R, Klokkevold P, Chang M, Barnard E, Haake S, et al. The subgingival microbiome associated with periodontitis in type 2 diabetes mellitus. *ISME J*. 2020;14(2):519-30.
9. Borges T de F, Regalo SC, Taba M, Siéssere S, Mestriner W, Semprini M. Changes in Masticatory Performance and Quality of Life in Individuals With Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2013;84(3):325-31.
10. Buset SL, Walter C, Friedmann A, Weiger R, Borgnakke WS, Zitzmann NU. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *J Clin Periodontol*. 2016;43(4):333-44.
11. Bouchard P. Chapitre 11 – Définitions. In: *Parodontologie et Dentisterie Implantaire: Volume 1 Médecine parodontale*. Lavoisier Medecine Sciences. 2015. p. 76.
12. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 1976;34(3):235-49.
13. Donos N. The periodontal pocket. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):7-15.
14. Dagherne C. Chapitre 49 - Le diagnostic. In: *Parodontologie et Dentisterie Implantaire: Volume 1 Médecine parodontale*. Lavoisier Medecine Sciences. 2015. p. 407.
15. Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multirrooted teeth. Results after 5 years. *J Clin Periodontol*. 1975;2(3):126-35.

16. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47(Suppl 22):4-60.
17. Goldman HM, Cohen DW. The Infrabony Pocket: Classification and Treatment. *J Periodontol*. 1958;29(4):272-91.
18. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL. Regeneration of Periodontal Tissue: Bone Replacement Grafts. *Dent Clin North Am*. 2010;54(1):55-71.
19. Reynolds MA, Kao RT, Nares S, Camargo PM, Caton JG, Clem DS, et al. Periodontal Regeneration — Intrabony Defects: Practical Applications From the AAP Regeneration Workshop. *Clin Adv Periodontics*. 2015;5(1):21-9.
20. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):218-31.
21. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol*. 2004;75(2):196-209
22. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 2015;86(2 Suppl):S77-104.
23. Cortellini P, Tonetti MS. Long-Term Tooth Survival Following Regenerative Treatment of Intrabony Defects. *J Periodontol*. 2004;75(5):672-8.
24. Petit C, Schmeltz S, Burgy A, Tenenbaum H, Huck O, Davideau J-L. Risk factors associated with long-term outcomes after active and supporting periodontal treatments: impact of various compliance definitions on tooth loss. *Clin Oral Investig*. 2019;23(11):4123-31.
25. Cosyn J, Cleymaet R, Hanselaer L, Bruyn HD. Regenerative periodontal therapy of infrabony defects using minimally invasive surgery and a collagen-enriched bovine-derived xenograft: a 1-year prospective study on clinical and aesthetic outcome. *J Clin Periodontol*. 2012;39(10):979-86.
26. Cortellini P, Tonetti MS. Evaluation of the effect of tooth vitality on regenerative outcomes in infrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2001;28(7):672-9.
27. Svanberg GK, King GJ, Gibbs CH. Occlusal considerations in periodontology. *Periodontol 2000*. 1995;9(1):106-17.
28. Kornman KS, Robertson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol 2000*. 2000;22(1):22-43.
29. Heitz-Mayfield L, Tonetti MS, Cortellini P, Lang NP, European research group on periodontology (ERGOPERIO). Microbial colonization patterns predict the outcomes of surgical treatment of intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2006;33(1):62-68
30. Cortellini P, Stalpers G, Mollo A, Tonetti MS. Periodontal regeneration versus extraction and prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: 5-year results of an ongoing randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(10):915-24.
31. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*. 1976;47(5):256-60.

32. Needleman I, Tucker R, Giedrys-Leeper E, Worthington H. Guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects--a Cochrane Systematic Review. *Periodontol 2000*. 2005;37:106-23.
33. Ghensi P. Management of the exposure of a dense PTFE (d-PTFE) membrane in guided bone regeneration (GBR) : a case report. *Oral Implantol*. 2017;10(3):335.
34. Trombelli L. Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect? *Periodontol 2000*. 2005;37(1):88-105.
35. Ramseier CA, Rasperini G, Batia S, Giannobile WV. Advanced regenerative technologies for periodontal tissue repair. *Periodontol 2000*. 2012;59(1):185-202.
36. Kotsovilis S, Markou N, Pepelassi E, Nikolidakis D. The adjunctive use of platelet-rich plasma in the therapy of periodontal intraosseous defects: a systematic review. *J Periodontal Res*. 2010;45(3):428-43.
37. Tu Y-K, Needleman I, Chambrone L, Lu H-K, Faggion CM. A Bayesian network meta-analysis on comparisons of enamel matrix derivatives, guided tissue regeneration and their combination therapies. *J Clin Periodontol*. 2012;39(3):303-14.
38. Stavropoulos A, Wikesjö UME. Growth and differentiation factors for periodontal regeneration: a review on factors with clinical testing. *J Periodontal Res*. 2012;47(5):545-53.
39. Retzepi M, Donos N. Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(6):567-76.
40. Rosen PS, Reynolds MA, Bowers GM. The treatment of intrabony defects with bone grafts. *Periodontol 2000*. 2000;22:88-103.
41. Baldini N, De Sanctis M, Ferrari M. Deproteinized bovine bone in periodontal and implant surgery. *Dent Mater*. 2011;27(1):61-70.
42. Mora F, Ouhayoun JP. Clinical evaluation of natural coral and porous hydroxyapatite implants in periodontal bone lesions: results of a 1-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 1995;22(11):877-84.
43. Bohner M, Le Gars Santoni B, Döbelin N. β -tricalcium phosphate for bone substitution: synthesis and properties. *Acta Biomater*. 2020;113:23-41
44. Sun W, Chu C, Wang J, Zhao H. Comparison of periodontal ligament cells responses to dense and nanophase hydroxyapatite. *J Mater Sci Mater Med*. 2007;18(5):677-83.
45. Puértolas JA, Vadillo JL, Sánchez-Salcedo S, Nieto A, Gómez-Barrena E, Vallet-Regí M. Compression behaviour of biphasic calcium phosphate and biphasic calcium phosphate–agarose scaffolds for bone regeneration. *Acta Biomater*. 2011;7(2):841-7.
46. Sohrabi K, Saraiya V, Laage TA, Harris M, Blieden M, Karimbux N. An Evaluation of Bioactive Glass in the Treatment of Periodontal Defects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Periodontol*. 2012;83(4):453-64.
47. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials - biological foundation and preclinical evidence: a

- systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):106-16.
48. Darby I. Periodontal materials. *Aust Dent J.* 2011;56 Suppl 1:107-18.
 49. Struillou X. , Soueidan A. Chapitre 6 : Adjuvants thérapeutiques. In: *Parodontologie et Dentisterie Implantaire: Volume 2 Médecine parodontale.* Lavoisier Medecine Sciences; 2015. p. 29-41.
 50. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple ILC, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol 2000.* 2015;68(1):182-216.
 51. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol.*1993;64(10):934-40.
 52. Ivanovic A, Nikou G, Miron RJ, Nikolidakis D, Sculean A. Which biomaterials may promote periodontal regeneration in intrabony periodontal defects? A systematic review of preclinical studies. *Quintessence Int Berl Ger 1985.* 2014;45(5):385-95.
 53. 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;47(S22):320-51.
 54. Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Kawase T, Cosgarea R, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):2461-78.
 55. Liu K, Huang Z, Chen Z, Han B, Ouyang X. Treatment of periodontal intrabony defects using bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration with/without platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2021.
 56. Meisel P, Kroemer HK, Nauck M, Holtfreter B, Kocher T. Tooth Loss, Periodontitis, and Statins in a Population-Based Follow-Up Study. *J Periodontol.* 2014;85(6):e160-8.
 57. Zhang Y, Bradley AD, Wang D, Reinhardt RA. Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases. *Pharmacol Res.* 2014;88:53-61.
 58. Shirke PY, Kolte AP, Kolte RA, Bawanakar PV. Evaluation of the clinical efficacy of 1.2% atorvastatin in the treatment of periodontal intraosseous defects by CBCT: A randomized controlled clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2019;13(3):183-91.
 59. S. Martande S, Kumari M, Pradeep AR, Pal Singh S, Kumar Suke D. Comparative evaluation of efficacy of subgingivally delivered 1.2% Atorvastatin and 1.2% Simvastatin in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2017;11(1):18-25.
 60. Sujatha V, Varadhan KB, Venkatesh PML, Modi P, Subramanya AP. Evaluation of the Efficacy of Porous Titanium Granules in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects: A Preliminary Report. *J Int Acad Periodontol.* 2020;22(2):28-40.
 61. Wohlfahrt JC, Lyngstadaas SP, Heijl L, Aass AM. Porous titanium granules in the treatment of mandibular Class II furcation defects: a consecutive case series. *J Periodontol.* 2012;83(1):61-9.

62. Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem Cells and Liver Regeneration. *Gastroenterology*. 2009;137(2):466-81.
63. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnol Adv*. 2018;36(4):1111-26.
64. Li TS, Hayashi M, Ito H, Furutani A, Murata T, Matsuzaki M, Hamano K. Regeneration of infarcted myocardium by intramyocardial implantation of ex vivo transforming growth factor-beta-preprogrammed bone marrow stem cells. *Circulation*. 2005;111(19):2438-2445.
65. Ceron W, Lozada-Requena I, Ventocilla K, Jara S, Pinto M, Cabello M, et al. Células Tronco Mesenquimales: Definiciones, Cultivo Y Aplicaciones Potenciales. *MESENCHYMAL STEM CELLS Defin Cult POTENTIAL Appl*. 2016;33(4):758-71.
66. Yang JW, Shin YY, Seo Y, Kim H-S. Therapeutic Functions of Stem Cells from Oral Cavity: An Update. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4389.
67. Wang M, Xie J, Wang C, Zhong D, Xie L, Fang H. Immunomodulatory Properties of Stem Cells in Periodontitis: Current Status and Future Prospective. *Stem Cells Int*. 2020;2020:1-14.
68. Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, et al. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials*. 2011;32(25):5819-25.
69. Qiu J, Wang X, Zhou H, Zhang C, Wang Y, Huang J, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by conditioned media from gingiva-derived or periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: a comparative study in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):42-42.
70. Han J, Menicanin D, Marino V, Ge S, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Assessment of the regenerative potential of allogeneic periodontal ligament stem cells In a rodent periodontal defect model. *J Periodontal Res*. 2014;49(3):333-345.
71. Ding G, Liu Y, Wang W, Wei F, Liu D, Fan Z, et al. Allogeneic Periodontal Ligament Stem Cell Therapy for Periodontitis in Swine. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2010;28(10):1829-38.
72. Park J-Y, Jeon SH, Choung P-H. Efficacy of Periodontal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Advanced Periodontitis. *Cell Transplant*. 2011;20(2):271-86.
73. Guo W, Chen L, Gong K, Ding B, Duan Y, Jin Y. Heterogeneous dental follicle cells and the regeneration of complex periodontal tissues. *Tissue Eng Part A*. 2012;18(5-6):459-70.
74. Li G, Han N, Zhang X, Yang H, Cao Y, Wang S, et al. Local Injection of Allogeneic Stem Cells from Apical Papilla Enhanced Periodontal Tissue Regeneration in Minipig Model of Periodontitis. *BioMed Res Int*. 2018;2018:1-8.
75. Gao X, Shen Z, Guan M, Huang Q, Chen L, Qin W, et al. Immunomodulatory Role of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth on Periodontal Regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2018;24(17-18):1341-53.
76. Fawzy El-Sayed KM, Mekhemar MK, Beck-Broichsitter BE, Bähr T, Hegab M, Receveur J,

- et al. Periodontal regeneration employing gingival margin-derived stem/progenitor cells in conjunction with IL-1ra-hydrogel synthetic extracellular matrix. *J Clin Periodontol*. 2015;42(5):448-57.
77. Yu X, Ge S, Chen S, Xu Q, Zhang J, Guo H, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells contribute to periodontal regeneration in beagle dogs. *Cells Tissues Organs*. 2013;198(6):428-37.
78. Nakajima R, Ono M, Hara ES, Oida Y, Shinkawa S, Pham HT, et al. Mesenchymal Stem/Progenitor Cell Isolation from Tooth Extraction Sockets. *J Dent Res*. 2014;93(11):1133-40.
79. Zheng C, Chen J, Liu S, Jin Y. Stem cell-based bone and dental regeneration: a view of microenvironmental modulation. *Int J Oral Sci*. 2019;11(3):23.
80. Li Y, Nan X, Zhong T-Y, Li T, Li A. Treatment of Periodontal Bone Defects with Stem Cells from Inflammatory Dental Pulp Tissues in Miniature Swine. *Tissue Eng Regen Med*. 2019;16(2):191-200.
81. Li Y, Zhao S, Nan X, Wei H, Shi J, Li A, Gou J. Repair of human periodontal bone defects by autologous grafting stem cells derived form inflammatory dental pulp tissues. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):141.
82. Zeng W-Y, Ning Y, Huang X. Advanced technologies in periodontal tissue regeneration based on stem cells: Current status and future perspectives. *J Dent Sci*. 2021;16(1):501-7.
83. Portron S, Soueidan A, Marsden A-C, Rakic M, Verner C, Weiss P, et al. Periodontal regenerative medicine using mesenchymal stem cells and biomaterials: A systematic review of pre-clinical studies. *Dent Mater J*. 2019;38(6):867-83.
84. Novello S, Debouche A, Philippe M, Naudet F, Jeanne S. Clinical application of mesenchymal stem cells in periodontal regeneration: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2020;55(1):1-12.
85. Salameh JP, Bossuyt PM, McGrath TA, Thombs BD, Hyde CJ, Macaskill P, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA): explanation, elaboration, and checklist. *BMJ*. 2020;370:m263286.
86. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829):889-93.
87. Cucherat M, Leizorovicz A, La méta-analyse des essais thérapeutiques: Concepts et interprétation des résultats. *Médecine Thérapeutique MT*. 2003;9(3):73-8.
88. Abdal-Wahab M, Abdel Ghaffar KA, Ezzatt OM, Hassan AAA, El Ansary MMS, Gamal AY. Regenerative potential of cultured gingival fibroblasts in treatment of periodontal intrabony defects (randomized clinical and biochemical trial). *J Periodontal Res*. 2020;55(3):441-52.
89. Chen F-M, Gao L-N, Tian B-M, Zhang X-Y, Zhang Y-J, Dong G-Y, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:33.
90. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, et al. Human

infrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018;45(7):841-50.

91. Sánchez N, Fierravanti L, Núñez J, Vignoletti F, González-Zamora M, Santamaría S, et al. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(11):1391-402.

92. Shalini HS, Vandana KL. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in treatment of periodontal osseous defects: A randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2018;22(6):503-12.

93. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6.

94. Kwon SG, Kwon YW, Lee TW, Park GT, Kim JH. Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. *Biomater Res.* 2018;22:36.

95. Saito MT, Silvério KG, Casati MZ, Sallum EA, Nociti Jr FH. Tooth-derived stem cells: Update and perspectives. *World J Stem Cells.* 2015;7(2):399-407.

96. Bakopoulou A, About I. Stem Cells of Dental Origin: Current Research Trends and Key Milestones towards Clinical Application. *Stem Cells Int.* 2016;2016:e4209891.

97. Li M, Feng C, Gu X, He Q, Wei F. Effect of cryopreservation on proliferation and differentiation of periodontal ligament stem cell sheets. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):77.

98. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219-29.

99. 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(1):101-14.

100. Novello S, Pellen-Mussi P, Jeanne S. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles as cell-free therapy: Perspectives in periodontal regeneration. *J Periodontal Res.* 2021;56(3):433-42.

101. Shen Z, Kuang S, Zhang Y, Yang M, Qin W, Shi X, et al. Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism. *Bioact Mater.* 2020;5(4):1113-26.

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Schéma des différentes configurations des défauts infra-osseux selon le nombre de parois résiduelles (18)	16
Figure 2 : Schéma des différentes étapes du traitement des parodontites (illustration personnelle).....	17
Figure 3 : Arbre de décision pour la régénération parodontale des lésions infra-osseuses (19)	30
Figure 4 : Schéma indiquant les différentes origines des cellules souches bucco-dentaires (67)	36
Figure 5 : Flow chart	49
Figure 6 : Résumé du risque de biais	56
Figure 7 : Graphique du risque de biais	57
Figure 8 : Répartition des études selon le type de cellules souches testées	58
Figure 9 : Répartition des études selon le traitement contrôle	58
Figure 10 : Nombre d'études évaluant chaque paramètre clinique ou radiologique	60
Figure 11 : Répartition des études en fonction de la durée de suivi des patients.....	60
Figure 12 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant la PPD.....	62
Figure 13 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant la CAL	62
Figure 14 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant la profondeur du défaut osseux	63
Figure 15 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant la REC	64
Figure 16 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant l'indice de plaque	64
Figure 17 : Répartition des études en fonction de la significativité entre groupe test et groupe contrôle concernant l'indice de saignement.....	65
Figure 18 : Différences entre groupes test et contrôle concernant la PPD	66
Figure 19 : Différences entre groupes test et contrôle concernant la REC	67
Figure 20 : Différences entre groupes test et contrôle concernant la CAL	68
Figure 21 : Différences entre groupes test et contrôle concernant la perte osseuse.....	68

Tableaux :

Tableau 1 : Avantages et inconvénient des biomatériaux employés dans le traitement des LIO (32–44,46,48,49)	26
Tableau 2 : synthèse des études incluses	51
Tableau 3 : détail de l'analyse méthodologique des études incluses.....	83

Annexes

Tableau 3 : détail de l'analyse méthodologique des études incluses

Étude et critère	Absence de biais	Raison
Abdal-Wahab and al.		
Randomisation	oui	Emploi d'un logiciel d'allocation aléatoire
Dissimulation de l'allocation	Pas clair	Aucune information fournie quant à une dissimulation du groupe d'appartenance des patients
Aveugle des participants et des opérateurs	oui	Aucune information fournie quant à l'aveugle des participants et des opérateurs mais les examinateurs ne connaissaient pas les protocoles de traitement appliqués aux patients qu'ils examinaient
Aveugle des examinateurs	oui	Les examinateurs ne connaissaient pas les protocoles de traitement appliqués aux patients qu'ils examinent
Données de résultats incomplètes	oui	Pas de données manquantes
Sélection des résultats reportés	oui	Respect du protocole
Autres biais	Pas clair	Plus de PM dans le groupe test, plus de M dans le groupe contrôle
Chen and al.		
Randomisation	oui	Randomisation centrale et vérifiée
Dissimulation de l'allocation	oui	Utilisation d'une table d'allocation
Aveugle des participants et des opérateurs	oui	Une tierce personne a donné le matériel au chirurgien, pas clair concernant l'aveugle des participants mais l'examineur ne connaissait pas les protocoles de traitement appliqués aux patients qu'il examinait
Aveugle des examinateurs	oui	L'examineur ne connaissait pas les protocoles de traitement appliqués aux patients qu'il examinait
Données de résultats incomplètes	oui	Pas de données manquantes

Sélection des résultats reportés	oui	Respect du protocole
Autres biais	Pas clair	Patients jeunes
Ferrarotti and al.		
Randomisation	oui	Emploi d'un logiciel d'allocation aléatoire
Dissimulation de l'allocation	oui	Dissimulation d'allocation assurée
Aveugle des participants et des opérateurs	oui	L'opérateur et les participants ne connaissaient pas l'attribution des groupes
Aveugle des examinateurs	oui	Les examinateurs ne connaissaient pas les protocoles de traitement appliqués aux patients qu'ils examinaient
Données de résultats incomplètes	oui	Pas de données manquantes
Sélection des résultats reportés	oui	Respect du protocole
Autres biais	oui	Pas d'autres biais
Sanchez and al.		
Randomisation	non	Patient inclus dans le groupe test si la préparation cellulaire a fonctionné
Dissimulation de l'allocation	oui	Allocation garantie
Aveugle des participants et des opérateurs	oui	L'opérateur et les participants ne connaissaient pas l'attribution des groupes
Aveugle des examinateurs	oui	Les examinateurs ne connaissaient pas les protocoles de traitement appliqués aux patients qu'ils examinaient
Données de résultats incomplètes	oui	Une personne du groupe test a quitté l'étude avant la fin de la période de suivi mais pour des raisons indépendantes du résultat
Sélection des résultats reportés	oui	Respect du protocole
Autres biais	Peut être	70% de défaut à 2 murs dans le groupe test mais 100% dans le groupe contrôle, PDLSC originaire principalement de M3 pour le

		groupe test et de dents à extraire pour le groupe contrôle, groupe contrôle plus âgé
Shalini and Vandana		
Randomisation	oui	Emploi d'un logiciel d'allocation aléatoire
Dissimulation de l'allocation	non	Allocation réalisée par opérateur
Aveugle des participants et des opérateurs	oui	Étude en simple aveugle donc non mais l'examineur ne connaissait pas les protocoles de traitement appliqués aux patients qu'il examinait
Aveugle des examinateurs	oui	L'examineur ne connaissait pas les protocoles de traitement appliqués aux patients qu'il examinait
Données de résultats incomplètes	non	Données incohérentes, pas claires et absence de p..
Sélection des résultats reportés	oui	Respect du protocole
Autres biais	non	Manque clair d'information sur PI et BI qui sont dit significatifs dans la discussion mais le graphique GBI est peu expressif

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année [2021] –

Intérêt des cellules souches d'origine bucco-dentaire sur la régénération des lésions infra-osseuses : revue systématique de la littérature scientifique et méta-analyse / **Mathieu NIEBORAK**. - p. (86) : ill. (24) ; réf. (101).

Domaines : Parodontologie ; Histologie ; thérapie cellulaire

Mots clés Libres : cellules souches, lésions infra-osseuses, parodontopathies, parodontites.

Résumé de la thèse en français

La maladie parodontale, pathologie infectieuse à composante inflammatoire, est une pathologie fréquente qui constitue un enjeu de santé publique majeure.

Certaines lésions parodontales ne répondent pas toujours favorablement à la thérapeutique initiale non chirurgicale. C'est le cas des lésions infra-osseuses qui nécessitent souvent la mise en place d'une thérapeutique chirurgicale complémentaire. Les techniques chirurgicales de régénération tissulaire qui visent à corriger ces lésions infra-osseuses altérant la structure et la fonction parodontale sont nombreuses. Cependant chacune d'entre elle possède des limites que les chercheurs tentent toujours de dépasser.

Depuis quelques années, l'emploi des cellules souches d'origine bucco-dentaire dans le traitement des lésions infra-osseuses est apparu comme prometteur pour surpasser les limites des thérapeutiques courantes.

L'objectif de ce travail de thèse est de rassembler les données existantes sur le sujet. Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ont ainsi été effectuées. Les résultats obtenus permettent d'avancer que les cellules souches d'origine bucco-dentaire jouent un rôle dans la régénération des lésions infra-osseuses et ont une action positive sur des paramètres parodontaux tels que la perte d'attache ou le gain osseux. Cependant, les disparités méthodologiques entre les études amènent à conclure à l'importance de plus de rigueur et à la mise en place de protocoles standardisés pour les études futures.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Assesseurs : Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Monsieur le Docteur Jérôme PETIT

Madame le Docteur Marie DUBAR