



**UNIVERSITE DE LILLE**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2023

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 14 février 2023

Par Laura DI DONATO

Née le 23 décembre 1991 à Metz, France

APPORT DE L'ACIDE HYALURONIQUE SUR LA CICATRISATION PARODONTALE  
ET IMPLANTAIRE

**JURY**

Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Asseseurs : Monsieur le Docteur François BOSCHIN

Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Monsieur le Docteur Christopher HUON

Président de l'Université	:	Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université	:	M-D. SAVINA
Doyen UFR3S	:	Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S	:	G. PIERSON
Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S	:	Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services	:	M. DROPSIT
Responsable de la Scolarité	:	G. DUPONT

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE.**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
<b>C. DELFOSSE</b>	<b>Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S</b> Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>
<b>E. DEVEAUX</b>	<b>Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice</b> <b>Endodontie</b>

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale.
<b>P. BOITELLE</b>	Responsable du Département de <b>Prothèses</b>
<b>F. BOSCHIN</b>	Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>
<b>C. CATTEAU</b>	Responsable du Département de <b>Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale.</b>
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
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
<b>L. NAWROCKI</b>	Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b> Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin – CHRU Lille
<b>C. OLEJNIK</b>	Responsable du Département de <b>Biologie Orale</b>
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
<b>M. SAVIGNAT</b>	Responsable du Département des <b>Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux</b>
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
<b>J. VANDOMME</b>	Responsable du Département de <b>Prothèses</b>

### ***Réglementation 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.

*Aux membres du Jury,*

**Madame la Professeure Caroline DELFOSSE**

**Professeure des Universités – Praticien Hospitalier CSERD**

*Section Développement, Croissance et Prévention*

*Département Odontologie Pédiatrique*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Habilitation à Diriger des Recherches (Université Clermont Auvergne)

Diplôme d'Études Approfondies en Génie Biologie et Médical – Option Biomatériaux

Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »

Diplôme d'Université « Gestion du stress et de l'anxiété »

Diplôme d'Université « Compétences cliniques en sédation pour les soins dentaires »

Diplôme Inter universitaire « Pédagogie en sciences de la santé »

Formation Certifiante en Éducation Thérapeutique du Patient

Doyen du Département « Faculté d'Odontologie » de l'UFR3S - Lille

*Vous me faites l'honneur d'avoir accepté la présidence du jury de ma thèse, et ce, sans hésitation. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu prêter à ce travail.*

*Je suis très reconnaissante, et je tiens par ces quelques lignes à vous remercier pour votre bienveillance et la qualité de votre enseignement clinique et théorique, notamment lors de la formation au MEOPA.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon sincère respect.*

**Monsieur le Docteur François BOSCHIN**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Parodontologie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Diplômes d'Études Approfondies en Génie Biologiques et Médicales

Certificat s'Études Supérieures de Technologie des Matériaux utilisés en Art Dentaire

Certificat d'Études Supérieures de Parodontologie

Responsable du Département de Parodontologie

*Je vous remercie très sincèrement pour l'honneur et la confiance que vous m'avez accordé en acceptant la direction de ce travail. Cela a été un véritable plaisir de travailler avec vous, j'ai pu apprécier votre gentillesse et votre bienveillance. Le soutien que vous m'avez apporté m'a permis d'arriver à l'aboutissement de ce travail, qui je l'espère, sera à la hauteur de vos espérances.*

*Pour l'ensemble de vos enseignements, veuillez trouver par cette réalisation, l'expression de ma sincère reconnaissance et de toute mon admiration.*

**Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ**

**Maître de Conférences des Universités (Associé) – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

*Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de siéger dans le jury de ma soutenance  
avec une grande spontanéité, sachez que je vous en suis très reconnaissante.  
Veuillez recevoir l'expression de toute ma gratitude.*

**Monsieur le Docteur Christopher HUON**

**Chef de Clinique des Universités – Assistant Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Parodontologie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

*Vous avez accepté spontanément et avec beaucoup de gentillesse de siéger au sein de ce jury.  
Veuillez trouver ici l'assurance de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.*

***Au Pr Ambrosini Pascal,***

*Je tenais à vous adresser ces quelques mots pour vous témoigner toute ma reconnaissance. Vous m'avez fait l'honneur de me partager votre passion de la chirurgie, qui aujourd'hui est devenue mienne. Je vous remercie également pour votre sens du partage au bloc opératoire, qui pour vous a été une évidence, et qui pour moi fut un plaisir.*

***Au Dr Louvet Béatrice,***

*pour votre encadrement, votre sagesse et votre grande disponibilité. Je vous remercie de m'avoir accueillie et accompagnée tout au long de mon évolution au sein du service de soins dentaires au CH de Boulogne-sur-Mer.*

***Au Dr Cousin Julien,***

*pour ta gentillesse et ton accompagnement. Je te remercie de m'avoir accueillie durant ces deux années au cabinet, et de m'avoir permis de t'assister au bloc. Je remercie également toute l'équipe, ce fut un immense plaisir de pouvoir travailler avec vous.*

*A ma famille et mes ami(e)s,*



# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>I. CICATRISATION DES TISSUS MOUS PARODONTAUX ET PERI-IMPLANTAIRES</b> .....	<b>15</b>
1. Aspect histologique et cellulaire de la cicatrisation parodontale .....	15
1.1. Anatomie et histologie du complexe muco-gingival .....	16
1.2. Les principes biologiques de la cicatrisation.....	20
1.3. Comparaison entre la cicatrisation cutanée et buccale .....	23
1.4. Infections parodontales.....	31
2. Principes généraux de la cicatrisation implantaire .....	32
2.1. Anatomie et histologie des tissus mous péri-implantaires.....	32
2.2. Cicatrisation des tissus mous péri-implantaires .....	36
3. Régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires .....	40
3.1. Thérapies régénératives parodontales conventionnelles.....	40
3.2. Ingénierie tissulaire et tissus mous.....	45
3.3. Les hydrogels injectables et pommades topiques .....	50
<b>II. L'ACIDE HYALURONIQUE</b> .....	<b>53</b>
1. Propriétés et mécanisme d'action.....	53
1.1. Historique <sup>(82,83)</sup> .....	53
1.2. Structure de l'acide hyaluronique.....	54
1.3. Métabolisme de l'acide hyaluronique .....	56
1.4. Propriétés physiologiques de l'acide hyaluronique .....	58
2. Voies d'utilisations dans le domaine médical.....	60
2.1. Molécule clé de la thérapie anti-inflammatoire.....	60
2.2. Applications cliniques en odontologie .....	62
3. Mécanismes cellulaires de la cicatrisation .....	70
3.1. Rôle dans la réaction immunitaire.....	70
3.2. Rôle dans la cicatrisation cutanée <sup>(118,121)</sup> .....	72
3.3. Rôle dans l'angiogenèse .....	74
3.4. Rôle dans la cicatrisation des tissus mous.....	75
4. Nouvelles voies de recherches en régénération tissulaire.....	78
4.1. Régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires.....	78
4.2. Régénération osseuse.....	79
<b>III. REVUE SYSTÉMATIQUE DE LITTÉRATURE</b> .....	<b>81</b>
1. Contexte et objectifs de recherche .....	81
2. Matériels et méthodes.....	82
2.1. Stratégie de recherche et identification de recherche.....	82
2.2. Critères d'éligibilité .....	82
2.3. Extraction des données.....	83
2.4. Sélection des données.....	84
3. Résultats .....	85
3.1. Apport sur la cicatrisation des tissus mous parodontaux.....	94
3.2. Apport sur la cicatrisation des tissus mous à la suite de maladies parodontales .....	104
3.3. Apport sur la cicatrisation des tissus mous péri-implantaires.....	115
4. Discussion .....	119
5. Conclusion.....	124
6. Déclaration de conflits d'intérêts .....	125
7. Approbation éthique et consentement des patients.....	125
8. Financements.....	125
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>126</b>
<b>INDEX DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>128</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>131</b>

La gestion des tissus mous revête une importance capitale dans le domaine de la parodontologie et de l'implantologie orale. Leurs architectures influencent directement les résultats tant sur le plan esthétique que fonctionnel.

Ces dernières décennies, des progrès techniques considérables ont vu le jour concernant le développement de nouvelles approches chirurgicales permettant la régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires. Ces avancées visent à étendre les indications et à améliorer les résultats cliniques permettant de ce fait de raccourcir la durée des interventions et de diminuer la morbidité des patients. Les interventions chirurgicales sont alors moins invasives et plus prévisibles. Couplées aux progrès de l'ingénierie tissulaire, de nouveaux adjuvants voient le jour afin d'améliorer encore plus les résultats des traitements. Parmi eux, l'acide hyaluronique semble être un adjuvant de plus en plus intéressant par ses différents rôles dans la réponse immunitaire, la réaction inflammatoire, l'angiogenèse et par ses différentes propriétés rhéologiques. Cette molécule permet d'améliorer le succès des thérapeutiques chirurgicales en surmontant les problèmes associés aux greffes de tissus. Des tests *in vivo* et *in vitro* montrent des résultats positifs et encourageants pour la régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'apport thérapeutique de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation et la régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires à travers une analyse de la littérature. La première partie abordera tous les aspects de la cicatrisation tissulaire parodontale et péri-implantaire, puis dans une seconde partie nous présenterons l'acide hyaluronique ainsi que ses différentes utilisations en odontologie. La troisième partie présentera l'intérêt clinique de l'acide hyaluronique dans le processus de cicatrisation à travers la réalisation d'une revue systématique de littérature.

# I. CICATRISATION DES TISSUS MOUS PARODONTAUX ET PERI-IMPLANTAIRES

Au sens large, la cicatrisation tissulaire est un processus dynamique intéressant l'ensemble des tissus de l'organisme permettant de restaurer leur anatomie et leur fonction.<sup>(1)</sup> Le terme de cicatrisation regroupe une série complexe de réactions entre les cellules et les médiateurs, aboutissant à la solidarisation de l'intégrité des tissus après leur section ou destruction partielle.<sup>(2)</sup>

## 1. Aspect histologique et cellulaire de la cicatrisation parodontale

La cicatrisation parodontale présente la particularité de mettre en jeu des tissus biologiquement distincts, de nature et de consistance différentes, contrairement au modèle de cicatrisation cutanée qui consiste à un affrontement et/ou comblement de tissus mous histologiquement identiques.

Le parodonte est une unité fonctionnelle constitué de quatre tissus, qui ont entre eux une totale interdépendance, sur le plan anatomique, physiologique et biologique.<sup>(3)</sup> Tout au long de la vie de l'organe dentaire, le parodonte va subir des remaniements constants d'origine fonctionnelle ou morphologique. On distingue le parodonte superficiel, représenté par la gencive, qui protège le parodonte profond, regroupant le ligament alvéolo-dentaire, l'os alvéolaire et le ciment. (Figure 1)

La connaissance de l'anatomie et de l'histologie du complexe muco-gingival est essentielle pour appréhender les liens qu'entretient le tissu gingival avec les tissus durs et mous environnants. Cette connaissance offre également les bases nécessaires pour analyser les modifications cliniques générées par les pathologies et pour interpréter un compte rendu anatomopathologique.<sup>(4)</sup>

Nous aborderons dans cette partie les aspects anatomiques, histologiques et physiologiques des quatre tissus parodontaux, en commençant par le parodonte superficiel.

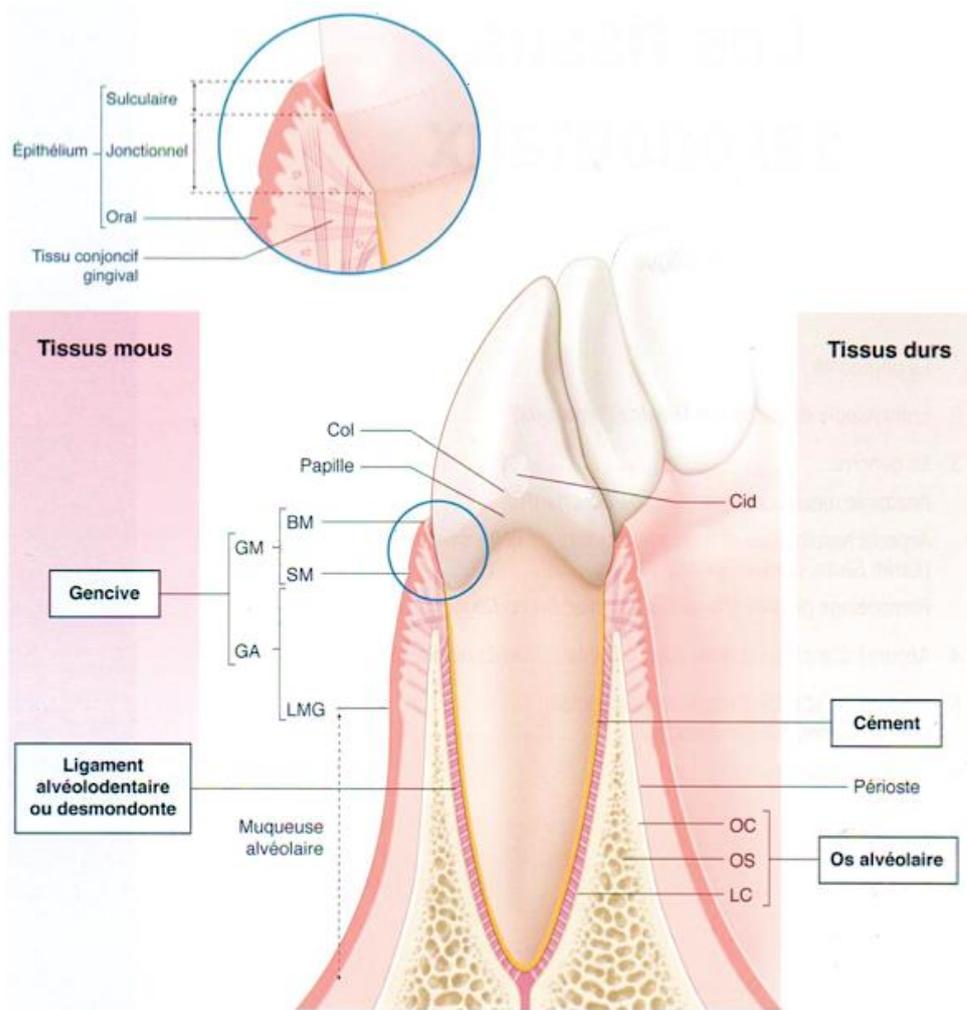


Figure 1 : Anatomie du parodonte (1)

## 1.1. Anatomie et histologie du complexe muco-gingival

### 1.1.1. *Le parodonte superficiel*

La gencive est cliniquement visible, c'est la raison pour laquelle le terme de parodonte superficiel est employé pour la définir. Elle forme avec la muqueuse de recouvrement du palais, la muqueuse masticatoire.

Histologiquement, le parodonte superficiel est constitué d'un tissu épithélio-conjonctif, composé d'un épithélium pavimenteux stratifié, d'une membrane basale et d'un tissu conjonctif dense appelé également chorion ou *lamina propria* qui contient des vaisseaux sanguins, des fibres structurales, des nerfs, des fibroblastes et d'autres types de cellules.<sup>(5)</sup>

### a) L'épithélium gingival

L'épithélium gingival se compose de trois types d'épithélium différents :

- L'épithélium buccal, ou oral. Il est kératinisé et stratifié. Il permet une résistance aux blessures mécaniques par la présence de nombreuses jonctions intercellulaires qui maintiennent les cellules étroitement ensemble (Figure 2). Il est donc peu perméable.<sup>(6)</sup>
- L'épithélium sulculaire, ou crévulaire. Il est non kératinisé et présente des digitations dans le tissu conjonctif sous-jacent. Il sécrète continuellement, avec l'épithélium de jonction, le liquide crévulaire qui contient de nombreuses molécules cicatrisantes et antimicrobiennes dans le sulcus.<sup>(7)</sup>
- L'épithélium de jonction (EJ), ou attache épithéliale. C'est un épithélium squameux, stratifié et non kératinisé qui se fixe à l'émail par des hémidesmosomes, et s'ancre au conjonctif gingival par l'intermédiaire du collagène. Il joue un rôle très important de par son renouvellement extrêmement rapide qui est l'un des plus élevés de l'organisme : 1 à 6 jours, comparativement à 12 jours pour le remplacement des tissus muqueux, ou 1 mois pour le tissu cutané. Il permet également de former une barrière contre les pathogènes tout en permettant la diffusion de molécules.

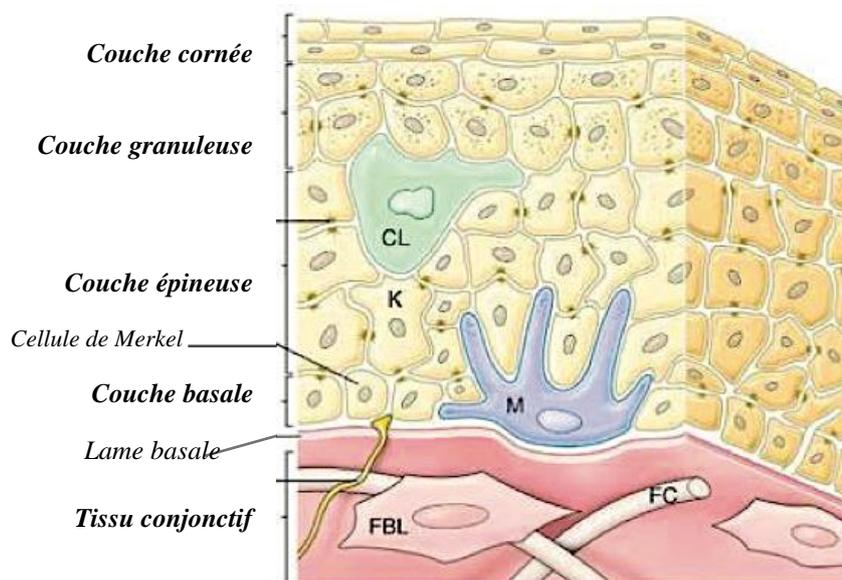


Figure 2 : Schéma histologique de l'épithélium buccal<sup>(3)</sup>

## b) Le tissu conjonctif gingival

Le tissu conjonctif est le principal tissu de la gencive. C'est un tissu de soutien et de communication qui permet d'assurer la trophicité de l'épithélium en amenant la vascularisation, le drainage lymphatique et l'innervation. C'est à son niveau que s'établissent les principaux événements cellulaires et moléculaires, dont la cicatrisation. Il se compose en majeure partie de fibroblastes gingivaux qui assurent un remodelage rapide des tissus, par synthèse et dégradation des fibres de collagènes, de réticuline et d'élastines. Les fibroblastes synthétisent aussi les glycosaminoglycanes de la substance fondamentale.<sup>(8)</sup>

## c) Attache supra crestale

L'attache supra crestale correspond à la hauteur de tissus mous adhérant à la surface dentaire. Elle adopte un rôle de barrière pour le maintien d'une gencive saine, en empêchant l'entrée des micro-organismes dans le milieu interne.

Il est aujourd'hui admis pour conserver un parodonte sain de ne pas agresser l'espace biologique, qui pourrait induire une inflammation chronique et par conséquent une perte osseuse associée à une récession gingivale. (Figure 3)

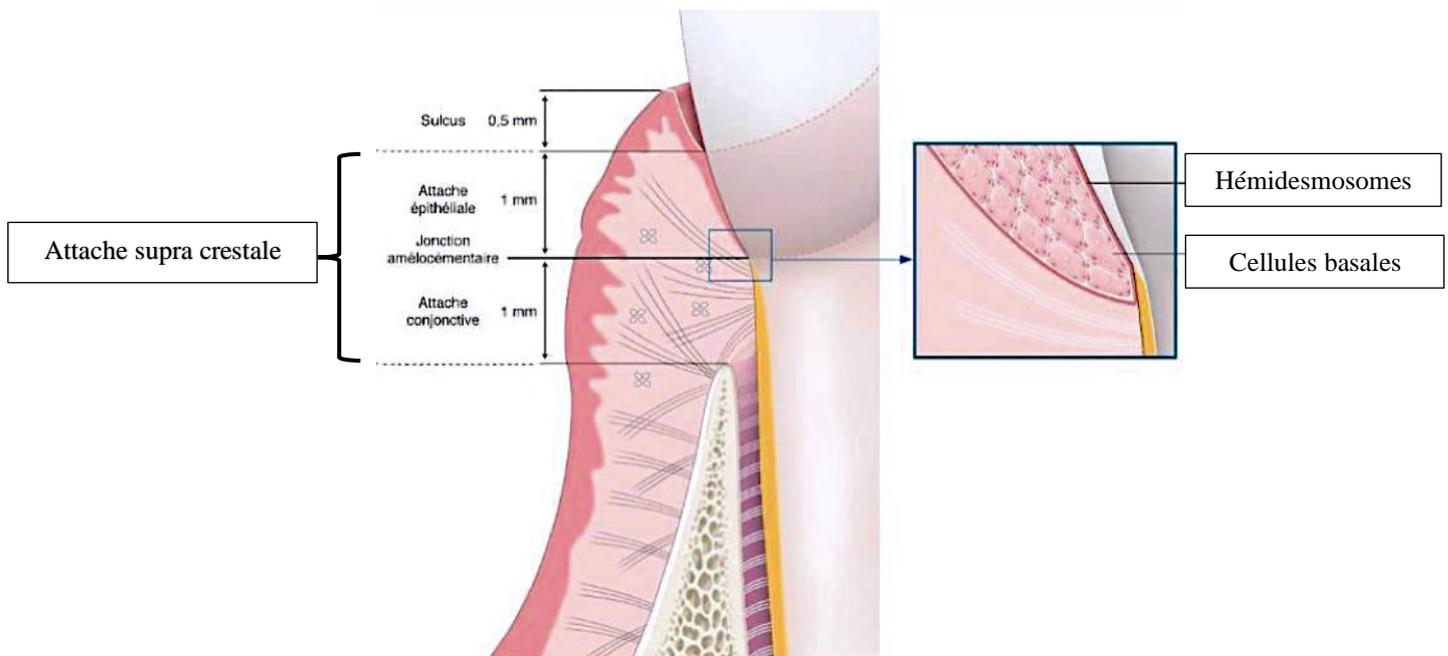


Figure 3 : Attache supra crestale (1)

### 1.1.2. Le parodonte profond

Le parodonte profond correspond au système d'attache de la dent. Il se constitue de trois types tissulaires.

#### a) Le cément

Le cément est un tissu spécialisé minéralisé, non uniforme, qui recouvre les surfaces radiculaires et, occasionnellement, de petites parties de la couronne dentaire.<sup>(9)</sup> Le cément n'est pas innervé ni vascularisé. Une de ses fonctions principales est l'ancrage des fibres de Sharpey du ligament parodontal à la dentine radiculaire. Il possède également des fonctions importantes d'adaptation et de réparation. Histologiquement, le cément est constitué de lacunes contenant des cémentoblastes reliés entre eux par des canalicules. Il produit également un ensemble de fibres de collagène de disposition parallèle au grand axe de la dent. Il est riche en glycoprotéines et en protéoglycanes.

#### b) L'os alvéolaire

Sa fonction principale est de distribuer et de dissiper les forces générées par la mastication et les autres contacts. Il est constitué d'une corticale externe, d'un os spongieux et d'un os fasciculé (ou *bundle bone*). Sa composition dépend de ses cellules dont l'activité est partiellement gouvernée par des hormones, des facteurs de croissance (TGF $\beta$ ), des cytokines et autres facteurs mécaniques et locaux. L'os alvéolaire participe également au maintien de l'équilibre calcique du corps.<sup>(10)</sup>

#### c) Le ligament alvéolo-dentaire

Appelé également desmodonte, il se définit comme un tissu conjonctif fibreux mou possédant une activité métabolique intense. Son potentiel réparateur est le plus élevé qu'aucun autre tissu du parodonte. Il est admis que des cellules progénitrices du ligament parodontal peuvent se différencier en cellule ostéoblastique ou en cellule cémentoblastique. Il joue également un rôle important de réservoir cellulaire et assure l'homéostasie des tissus qui l'entourent.

## 1.2. Les principes biologiques de la cicatrisation

Toute effraction d'un tissu entraîne une cascade de réactions biologiques dont le but est de rétablir au plus vite les fonctions de ce tissu, dont l'évolution est plus ou moins prévisible et dépendent de plusieurs facteurs. C'est pourquoi les recherches dans ce domaine, ne cessent de se poursuivre afin de parvenir à des traitements toujours plus novateurs pour améliorer la cicatrisation d'une plaie, qui suit une séquence biologique fondamentale bien spécifique.

Nous verrons que la cicatrisation des tissus mous parodontaux suit la même séquence que la cicatrisation cutanée, bien qu'elle soit plus complexe.

### 1.2.1. *Physiologie de la cicatrisation*

La cicatrisation cutanée et la cicatrisation de la muqueuse buccale en revanche suivent un modèle qui est semblable, comprenant quatre phases (Figure 4) :

La phase hémostatique permet de stopper le saignement, par la formation d'un caillot de fibrine et par le recrutement de cellules inflammatoires et immunitaires au niveau du site lésé. Une matrice extracellulaire provisoire se forme qui sera remplacée par le tissu de granulation.

La phase inflammatoire, est orchestrée par une cascade de réactions régies par des facteurs de croissance. Les cellules endothéliales permettent l'extravasation et la migration des cellules dans le tissu environnant. Les neutrophiles et les monocytes apparaissent respectivement sur le site lésé en 1 et 24h par chimiotactisme. Ils permettent la détersion de la plaie en éliminant les bactéries présentes, et libèrent des protéases avant d'être supprimés par le processus de phagocytose.

La phase de prolifération tissulaire, débute par la formation du tissu de granulation fortement vascularisé remplaçant le caillot de fibrine. Le tissu se compose notamment de macrophages et de fibroblastes qui synthétisent du collagène pour le remodelage tissulaire. La transition de la phase inflammatoire à la phase de néoformation tissulaire nécessite au moins l'activation de trois types de cellules : les cellules endothéliales, les fibroblastes et les cellules épithéliales.

La phase de remodelage débute lorsque le tissu de granulation régresse et se termine par un tissu cicatriciel. Un équilibre est alors atteint entre la synthèse et la dégradation du collagène à l'intérieur de la plaie. Vers le 21<sup>e</sup> jour, la plupart des cellules entrent en apoptose laissant une MEC riche en collagène avec peu de cellules. Sous l'influence de TGF- $\beta$  et de signaux mécaniques, les fibroblastes permettent la contraction et le rapprochement des berges de la plaie.

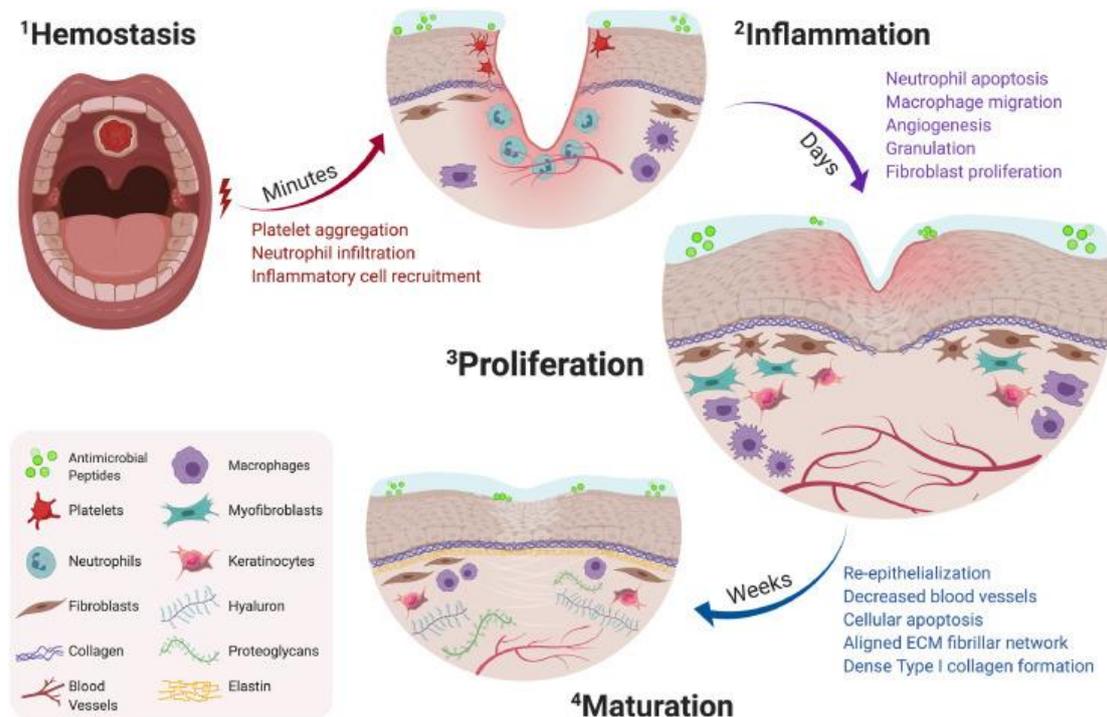


Figure 4 : Chronologie de la cicatrisation des plaies buccales et du remodelage des muqueuses (12)

### 1.2.2. Spécificité des tissus mous parodontaux

La cicatrisation parodontale est plus complexe par sa grande diversité cellulaire (cellules osseuses et desmodontales), par les berges de la plaie qui sont différentes en nature et en consistance (épithélium et tissu conjonctif), ainsi que par un environnement bactérien bien spécifique.

- Le tissu conjonctif :

La cicatrisation conjonctive quant à elle est comparable au modèle cutané. Les fibroblastes gingivaux synthétisent un grand nombre de fibres collagéniques dans le

milieu extra-cellulaire, prenant une orientation parallèle à la surface radiculaire. Les berges de la plaie se contractent marquant la cicatrisation clinique (environ au 9<sup>e</sup> jour). Le tissu néoformé devient moins cellulaire, moins vascularisé et plus fibrillaire. A 5 mois, le chorion gingival récupère 90% de sa résistance aux forces de tension d'un parodonte sain.

- L'épithélium :

La cicatrisation épithéliale permet la fermeture de la plaie et la protection de la surface radiculaire, des cellules osseuses et conjonctives, qui peuvent être responsables du processus de résorption radiculaire ou d'ankylose. Cette protection est permise grâce aux cellules épithéliales (kératinocytes) qui forment des hémidesmosomes le long de la surface radiculaire en direction apicale. Contrairement à la cicatrisation cutanée, il n'existe aucun arrêt de la prolifération cellulaire.

De ce fait, la cicatrisation aboutit à la formation d'un long épithélium de jonction (LEJ) arrêtant sa migration à 1mm de la crête osseuse. Il s'agit d'une forme de cicatrisation *naturelle* du système d'attache. Il permet de rétablir une continuité tissulaire sans restaurer complètement l'anatomie et/ou la fonction des tissus lésés.<sup>(11)</sup>

En 1961, Bjorn a fait des études expérimentales sur le réattachement et énonce qu'en excluant l'épithélium lors du processus de cicatrisation du parodonte, il est possible d'obtenir un réattachement complet avec une réorganisation du cément, du desmodonte et de l'os alvéolaire.

Plus tardivement, Melcher, dès 1976, observe que les premières cellules à remplir une plaie lors de la cicatrisation dictera la nature et la qualité de la nouvelle attache. Quatre types cellulaires entrent en compétitions pour coloniser la surface radiculaire : les cellules épithéliales, les cellules du tissu conjonctif gingival, les cellules dérivées de l'os et les cellules dérivées du ligament alvéolodentaire. On parle alors de compétition cellulaire.

En s'appuyant sur ce concept, Nyman et al, ont d'abord démontré qu'en guidant la colonisation du site par les cellules progénitrices issues du desmodonte et du tissu alvéolaire, et en éliminant les cellules épithéliales du site, il est possible de réaliser une régénération du système d'attache *ad integrum* chez l'animal et chez l'homme. Les fibres de collagène sont fonctionnelles et orientées perpendiculairement à la surface radiculaire, notamment les fibres de Sharpey, avec un ancrage cémentaire et osseux.

Cette technique, appelée régénération tissulaire guidée (RTG), est actuellement considérée comme le « *gold standart* » des thérapies parodontales régénératives.

### 1.3. Comparaison entre la cicatrisation cutanée et buccale

Les nombreuses informations disponibles sur la cicatrisation des plaies cutanées sont souvent utilisées pour améliorer la compréhension de la cicatrisation buccale.<sup>(2)</sup> La muqueuse buccale, la gencive et le palais ont une vitesse de cicatrisation similaire avec une formation moindre de cicatrices, contrairement à une plaie cutanée, malgré des profils de kératinisation et de différenciation différents. Cela laisse penser que la cavité orale est dotée de mécanismes accélérant la cicatrisation.

Plusieurs études ont relevé des différences entre ces deux types de cicatrisation, qui peuvent s'expliquer par des différences intrinsèques cellulaires, des facteurs environnementaux et la présence du biofilm commensal et pathogène (Tableau 1).<sup>(13)</sup>

#### 1.3.1. *Cicatrisation cutanée*

Comme dit précédemment, la cicatrisation du tissu cutané passe par quatre stades différents, parallèlement à la cicatrisation de la muqueuse buccale, qui met en jeu de nombreux facteurs de croissance, des polypeptides, stimulant la prolifération, la migration et la différenciation cellulaire.

La peau est constituée de trois couches : (i) l'épiderme, couche superficielle comportant principalement des kératinocytes, (ii) le derme, couche inférieure correspondant à un tissu conjonctif de soutien, et (iii) l'hypoderme qui est un tissu graisseux. L'épiderme est séparé du derme par la jonction dermo-épidermique et du milieu extérieur par la couche cornée. Cette dernière représente une véritable barrière de protection par sa composition en cellules riches en protéines, appelées les cornéocytes. Lorsque l'on compare l'architecture des deux tissus, la peau et la muqueuse buccale présentent de nombreuses caractéristiques, ainsi que des différences histologiques intrinsèques (Figure 5).

L'épithélium buccal est souvent plus épais étant donné que la muqueuse palatine et la muqueuse buccale comprennent de nombreuses couches cellulaires, avec un

taux de prolifération élevé comparativement à la peau (20-30 contre 5-8 couches de cellules vivantes, respectivement).<sup>(14)</sup>

L'épithélium cutané quant à lui, présente des follicules pileux et des glandes sudoripares que la muqueuse orale ne possède pas, tandis que les papilles gustatives se trouvent exclusivement dans la cavité orale. De plus, l'épiderme est entièrement kératinisé, alors qu'au sein de la cavité buccale selon les zones anatomiques l'épithélium n'est pas kératinisé, telle que la muqueuse buccale qui permet de résister aux forces de compression.<sup>(15)</sup> Ces spécificités tissulaires de la muqueuse gingivale, alvéolaire et palatine sont innées, par des facteurs génétiques présents dans le tissu conjonctif, et pas nécessairement fonctionnellement déterminées.<sup>(16)</sup>

Par ailleurs, des études ont montré que la transposition d'un tissu cutané dans la cavité buccale, maintient les caractéristiques morphologiques du tissu buccal mais peut donner lieu à une cicatrice chéloïde intrabuccale. Ceci implique qu'il existe des différences structurelles entre ces deux sites, autres que des facteurs environnementaux.<sup>(17, 18)</sup> Beaucoup d'efforts se sont concentrés sur la maîtrise de la cicatrisation afin d'éviter la formation de cicatrices. En effet, le tissu cicatriciel, appelé fibrose, est le principal facteur pathologique de nombreuses maladies inflammatoires : fibrose du foie, des poumons, du cœur, des reins et de la peau. Sa physiopathologie demeure cependant une énigme à ce jour.

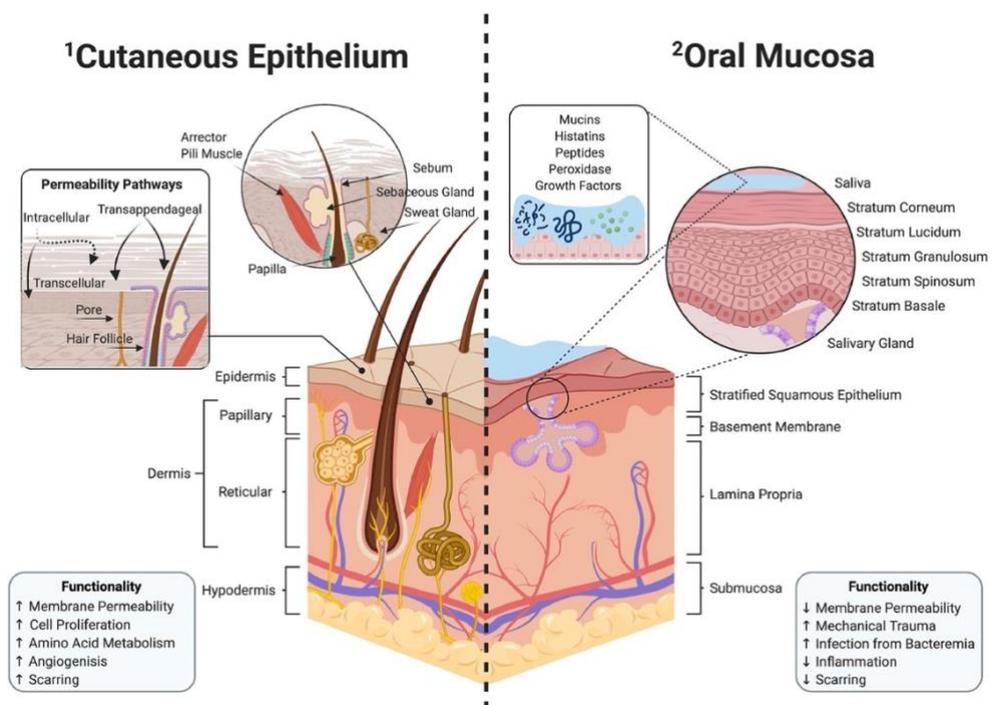


Figure 5 : Représentation de la structure et différentes fonctions de l'épithélium cutané et de la muqueuse orale<sup>(12)</sup>

### 1.3.2. Rôle de l'immunité innée et acquise

La peau présente un système de défense immunitaire spécialisé dénommé « *skin immun system* » par Bos en 1986. Ce système immunitaire se compose des acteurs cellulaires résidents (tels que les kératinocytes, les fibroblastes et les macrophages), de leucocytes mais également de nombreux médiateurs inflammatoires.

L'état inflammatoire se développe dans tous les types cellulaires à la suite d'un traumatisme physique (blessure, rayons UV), infectieux ou chimique. Cet état provoque généralement une cicatrisation plus lente des tissus, pourtant, des études réalisées chez la souris ont démontré qu'un déficit en cellules inflammatoires n'empêche pas une cicatrisation de la plaie cutanée tant que l'infection microbienne est contrôlée.<sup>(20)</sup> Globalement, il semble qu'aucune cellule inflammatoire ne soit essentielle à la cicatrisation des plaies cutanées lorsqu'aucune contamination microbienne n'entre en jeu. Cependant, ce modèle est difficilement représentatif de la cicatrisation d'une plaie localisée dans la cavité buccale.

#### a) Les lymphocytes

Les lymphocytes T sont principalement présents dans les organes lymphoïdes. Ils produisent un ensemble de cytokines et de facteurs de croissance qui stimulent les réponses immunitaires. Iglesias Bartolome *et coll*, en comparant l'afflux lymphocytaire au niveau d'une plaie cutanée et d'une plaie buccale, ont émis comme hypothèse que les lymphocytes T arriveraient tardivement au niveau de la lésion cutanée, d'où leur présence sur le site plus tardive. Conformément à cette hypothèse, Szpaderska *et coll*. ont trouvé chez des souris, une quantité plus importante de lymphocytes T dans les plaies cutanées une semaine après la blessure que dans les plaies buccales.<sup>(12, 21)</sup>

Par conséquent, ces expériences montrent l'importance des lymphocytes dans le contrôle de la cicatrisation tissulaire, bien que leur rôle ne soit pas encore défini complètement. Il reste encore à déterminer comment la réponse des lymphocytes T influe sur la qualité finale de la cicatrice.

## b) Les cytokines

Les cytokines déterminent fortement la réponse immunitaire et la cicatrisation tissulaire. Les cytokines dites primaires (IL-1), préstockées dans les cellules vont induire la sécrétion d'une deuxième vague de cytokines néosynthétisées cette fois, appelées cytokines secondaires (IL-6). Ce système d'induction de cytokines en cascade permet une réponse inflammatoire rapide et amplifiée.

De façon intéressante, la présence de cytokines pro-inflammatoire dans les plaies cutanées et les plaies buccales est différente. En effet, des études murines et humaines indiquent la présence de cytokines pro-inflammatoires secondaires (IL-6 et IL-18) dans les plaies cutanées, et la présence des cytokines primaires IL-1 et TNF $\alpha$  dans les plaies buccales exclusivement. De plus, la présence des cellules immunitaires au niveau de la plaie semble se prolonger au niveau cutané contrairement aux tissus buccaux. La résolution de l'inflammation est alors plus rapide dans la cavité orale.

Ce phénomène est encore incompris, cependant des hypothèses sont émises, notamment sur la présence de l'interleukine 1 et la clairance bactérienne. En effet, l'IL-1 est nécessaire au contrôle des mécanismes de défense contre les bactéries pathogènes de la cavité orale.<sup>(22)</sup> L'interleukine IL-1 $\beta$  est essentielle dans la réponse pro-inflammatoire en participant à la défense contre les agressions externes, ainsi que dans la physiopathologie innée de l'immunité et de la parodontite. Elle est libérée rapidement après une blessure et persiste à des niveaux élevés longtemps après des traumatismes graves. Dans le tissu gingival, en adhérant aux fibroblastes, l'IL-1 $\beta$  induit la libération des métalloprotéinases (MMPs), de chimiokines et de prostaglandines, qui vont remodeler la MEC et améliorer la réparation du tissu conjonctif.

Plus largement, elle joue un rôle central dans la destruction des tissus de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, comme la polyarthrite rhumatoïde, la fibrose pulmonaire et cardiaque, la maladie intestinale inflammatoire, le diabète de type 2 et les maladies parodontales et péri-implantaires. En effet, de nombreuses études ont démontré son implication dans le développement des péri-implantites, bien que d'avantage d'études soient nécessaires. C'est pourquoi, il est essentiel que l'interleukine-1 soit bien régulée.<sup>(23)</sup>

### 1.3.3. Rôle des facteurs de croissance

Chaque facteur a une ou des action(s) sur un ou plusieurs type(s) cellulaire(s), et tous ces facteurs sont dépistés à différentes concentrations durant les différentes phases de la cicatrisation. Par ailleurs, l'équilibre entre les divers facteurs de croissance présents durant la cicatrisation n'est pas le même chez l'adulte et le fœtus chez lequel la régénération tissulaire se réalise sans cicatrice. Il se trouve que les lésions buccales sont semblables aux lésions fœtales. Le processus n'est pas identique, mais au niveau des lésions tissulaires buccales, il y a une diminution du niveau de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8 et IL-1) et de cellules inflammatoires tel que les macrophages et neutrophiles.<sup>(19)</sup> Nous pouvons affirmer à ce jour que certains évènements biologiques favorisent la cicatrisation des tissus mous de la cavité orale.

Les facteurs de croissance sont des médiateurs cellulaires mitogènes qui influent de diverses manières sur la croissance et les fonctions des différentes cellules. Employés avec différents véhicules (matériaux de comblements osseux ou collagène), ces facteurs sont de plus en plus utilisés pour accélérer et améliorer la régénération parodontale. De nombreuses études ont révélé le rôle clé du facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ ) dans la cicatrisation des plaies cutanées et des plaies parodontales.<sup>(24)</sup>

Le TGF- $\beta$ 1 (*transforming growth factor-bêta*) est un régulateur majeur de la réplication et de la différenciation cellulaire. Il induit la synthèse de molécules matricielles, dont le collagène par les fibroblastes qu'il transforme en myofibroblastes, et cela fonctionne également avec les cellules gingivales. Il limite l'inflammation en inhibant la prolifération des cellules épithéliales et la production des cellules T cytotoxiques. Il semblerait également que l'expression du TGF- $\beta$ 1 augmente au niveau des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques. Sa neutralisation par des anticorps réduirait l'épaisseur de la cicatrice chez le rat. Par ailleurs, l'administration de TGF- $\beta$ 1 provoque une fibrose dans un modèle de cicatrice fœtale chez le rat. Par son rôle angiogénique, le TGF- $\beta$ 1 est également un facteur clé de la cicatrisation parodontale (25, 26).

#### *1.3.4. Rôle des macrophages*

Lorsque la plaie est recouverte d'un nouvel épithélium et que l'équilibre hôte-pathogène est rétabli, l'inflammation est réduite par l'action des cytokines anti-inflammatoires. Les macrophages passent d'un phénotype pro inflammatoire M1 à un phénotype pro résolutif M2 et sécrètent des facteurs de croissance, des métalloprotéinases matricielles (MMP) et des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMPs) pour stimuler le remodelage fibroblastique de la MEC. Cette phase finale de remodelage peut prendre des semaines ou des mois, ce qui entraîne une cicatrice qui peut finir par se résorber graduellement, bien que le tissu puisse ne jamais retrouver sa résistance à la traction initiale. Les plaies buccales présentent moins de contraction et une meilleure restauration de l'architecture tissulaire en termes de structure collagène et de présence de stries <sup>(26)</sup>.

#### *1.3.5. Réépithélialisation de la plaie*

La réépithéliation rapide du lit de la plaie est d'une importance vitale pour rétablir la fonction de barrière de la peau et de la muqueuse buccale, ainsi que pour prévenir les infections. Alors que les plaies cutanées exposées à l'air sont rapidement recouvertes d'une « croûte » sous laquelle se forme le nouvel épithélium, les plaies buccales restent ouvertes pendant tout le processus de cicatrisation et sont continuellement exposées à de la salive et au microbiome oral jusqu'à obtenir une réépithélialisation complète. Pourtant, des observations macroscopiques chez l'homme, le porc et le rat, montrent que les blessures buccales se referment plus rapidement, et souvent sans cicatrices, que les blessures cutanées. <sup>(19)</sup> Cela était dû aux propriétés intrinsèques des kératinocytes oraux. <sup>(17, 27)</sup>

Tableau 1 : Caractéristiques et différences entre la cicatrisation orale et cutanée

	Plaie orale	Plaie cutanée
<b>Ré-épithélialisation</b>	La ré-épithélialisation des plaies orales est plus rapide que celle des plaies cutanées	
Ré-épithélialisation (24h)	100%	40%
<b>Inflammation</b>	La réaction inflammatoire est réduite et la résolution est plus rapide pour les plaies orales que pour les plaies cutanées	
Cellules inflammatoires (Neutrophiles, Cellules T, Macrophages)	↓	↑
Cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )	↓	↑
<b>Angiogenèse</b>	La réponse angiogénique est réduite pour les plaies orales	
Densité des vaisseaux	↓	↑
VEGF	↓	↑
<b>ECM</b>	Le ratio MMP/TIMP est réduit pour les plaies orales	
Matrice Métalloprotéinases (MMP)	↓	↑
Inhibiteur tissulaire de Métalloprotéinases (TIMP)	↑	↑
<b>Cicatrice</b>	On observe une réduction de la formation de cicatrice pour les plaies orales	
TGF- $\beta$ 1/ $\beta$ 3	↓	↑

### 1.3.6. Salive et liquide crévicalaire

Les propriétés cicatrisantes de la salive étaient déjà reconnues par les anciens Grecs il y a 2000 ans lorsqu'ils appliquaient de la salive de serpent au niveau des plaies cutanées pour améliorer la cicatrisation. <sup>(27,15)</sup> Afin de comprendre le potentiel thérapeutique de la salive humaine, Rodrigues *et al.* en 2019, réalisent une étude *in vitro*. Ils ont alors pu montrer que la salive stimulait la fermeture des plaies cutanées et buccales, favorisant une réponse inflammatoire innée, sans induire de différenciation épidermique.

De plus, la présence des histatines LL37 participe à empêcher la formation d'un microbiome pathogène et à améliorer considérablement la cicatrisation des tissus. <sup>(28)</sup> En effet, les histatines ont des propriétés antimicrobiennes et antifongiques, et ne sont présentes que dans la salive sécrétée par l'homme. De plus, il a été démontré que l'histatine 1 et l'histatine 2 stimulent la migration des kératinocytes oraux et cutanés *in vitro*.

Le caractère humide et lubrifiant du milieu buccal améliore également la cicatrisation et réduit le risque de nécrose superficielle.<sup>(17)</sup> C'est pourquoi, dans des conditions de sécheresse buccale, les données précliniques montrent une vitesse de cicatrisation moins importante. Notamment pour des patients présentant une hypofonction des glandes salivaires ou qui sont atteints de xérostomie ou d'hyposialie.<sup>(1, 30, 31)</sup> Par conséquent, les grandes plaies seront plus sensibles au manque de salive que les plaies de petite taille.<sup>(30)</sup>

Le liquide creviculaire participe également à améliorer la cicatrisation des tissus mous parodontaux. Il permet le déclenchement d'une réponse immunitaire et de prévenir l'invasion des pathogènes dans les tissus sous-jacents.<sup>(31)</sup> Son débit ainsi que le taux d'infiltration des PNN dans l'épithélium de jonction est en corrélation avec la présence de la plaque bactérienne au niveau de la gencive.

### 1.3.7. La flore bactérienne

La colonisation des bactéries pathogènes retarde la cicatrisation du tissu, alors qu'un biofilm oral sain, avec une charge bactérienne faible, augmente l'expression de peptides antimicrobiens et améliore la fonction barrière des gencives *in vitro*. La présence des bactéries amorce un état inflammatoire du tissu, permettant la sécrétion de cytokines pro inflammatoires par les macrophages, nécessaire au bon déroulement de la cicatrisation. *A contrario*, la présence de certaines bactéries parodontopathogènes peuvent compromettre le bon déroulement de ce processus en synthétisant des toxines. En effet, les plus virulentes et celles responsables des maladies parodontales et péri-implantaires, sont *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*). Il a été observé en culture, que *Pg* inhibe la prolifération des fibroblastes.<sup>(32)</sup> De plus, les lipopolysaccharides (LPS), retrouvés sur la paroi externe de ces deux bactéries à Gram négatif, stimulent par voie indirecte, une surproduction de cytokines pro-inflammatoires entraînant la diminution accélérée des fibres de collagène. *Aa* a également été mise en cause dans les défauts de cicatrisation de furcation de classe II lors de persistance de poches parodontales.<sup>(33)</sup> Il est intéressant de noter que *S. mitis* et *Streptococcus oralis* ont réussi à refermer une plaie orale dans des tests d'égratignure aux kératinocytes.

La recherche d'explications afin de comprendre pourquoi la muqueuse buccale cicatrise plus rapidement, avec moins de tissu cicatriciel, que les tissus cutanés se poursuit. Les chercheurs s'intéressent aux changements qualitatifs et quantitatifs de la salive qui pourrait réduire la formation de cicatrices, et au facteur bactérien qui pourrait être mis à contribution pour favoriser la cicatrisation par l'utilisation de probiotiques.

#### **1.4. Infections parodontales**

Tout processus pathologique affectant le parodonte peut être considéré comme une maladie parodontale ; les plus courants sont la gingivite et la parodontite.

Le diagnostic de la gingivite est clinique. La parodontite est une maladie inflammatoire chronique, liée à un déséquilibre de la flore orale, conduisant à la destruction progressive du système d'attache parodontal. Elle se traduit par une perte d'attache clinique et une alvéolyse visible radiographiquement, avec la présence de poches supra et infra-osseuses. Sans traitement, elle peut entraîner une perte dentaire, ce qui a un impact fonctionnel, esthétique et psychologique important sur les patients. Le traitement chirurgical de ces poches permet par la suite une cicatrisation du parodonte qui permet d'aboutir à une réparation du système d'attache.

On estime que plus de 90 % de la population mondiale souffre d'une certaine forme de maladie parodontale. La récente *Global Burden of Disease Study* (2019) a classé la parodontite sévère au 11<sup>e</sup> rang des maladies les plus répandues, touchant 14 % de la population mondiale, soit plus d'un milliard de personnes dans le monde.<sup>(34)</sup> Étant donné que la parodontite comporte une étiologie et une pathogénie microbiennes liées à l'inflammation, les approches pharmacologiques fondées sur les antimicrobiens, les probiotiques, les produits naturels et la modulation de l'hôte sont en recherche. Avec 22,3 % de la population mondiale qui fume quotidiennement et l'épidémie croissante de diabète, ces facteurs de risque bien établis sont susceptibles d'accroître l'incidence des maladies parodontales, soulignant alors la nécessité d'agir pour les chirurgiens-dentistes.<sup>(35)</sup>

## 2. Principes généraux de la cicatrisation implantaire

Aujourd'hui, le recours aux solutions implantaires dans l'arsenal thérapeutique du chirurgien-dentiste est devenu quotidien. Chaque année, plusieurs dizaines de millions d'implants sont utilisés, cependant la gestion à moyen et long terme de la stabilité des tissus péri-implantaires reste un défi de taille. Bien que pouvant être perçu comme comparable, les tissus péri-implantaires présentent des différences avec l'environnement parodontal qui s'avèrent d'une grande importance quant à la compréhension de la biologie de cet espace. <sup>(3)</sup> (Figure 6)

En effet, les tissus mous sont exposés et contraints de s'adapter aux différentes phases de la cicatrisation péri-implantaire, et doivent cohabiter avec les restaurations implanto-portées pouvant être responsables d'un état inflammatoire. Ces tissus mous permettent l'élaboration d'un espace biologique assurant la pérennité de l'implant dans le temps. <sup>(37)</sup>

Nous aborderons dans cette partie les caractéristiques propres que possèdent les tissus péri-implantaires notamment dans leur organisation.

### 2.1. Anatomie et histologie des tissus mous péri-implantaires

#### 2.1.1. *La muqueuse péri-implantaire*

L'une des similitudes entre le modèle parodontal et le modèle péri-implantaire est la composante transmuqueuse péri-implantaire, pareillement à la gencive, qui constitue une barrière physique et biologique, de protection et de défense entre l'environnement buccal et les tissus sous-jacents. En effet, les premières études de Berglundh *et al* en 1991 sur l'animal, ont démontré que la muqueuse péri-implantaire est assimilable à un tissu cicatriciel « scellé » qui se met en place autour du col implantaire, et non pas « ancrée » à la surface implantaire.

De plus, l'interface implant-muqueuse présente également des analogies avec l'interface gencive-dent. La muqueuse péri-implantaire possède un épithélium buccal péri-implantaire kératinisé en continuité avec l'épithélium de jonction faisant face à la surface en titane de l'implant. Ericsson *et coll.* considèrent que la muqueuse péri-implantaire désigne l'ensemble des tissus mous supra-crestaux péri-implantaires. <sup>(38)</sup>

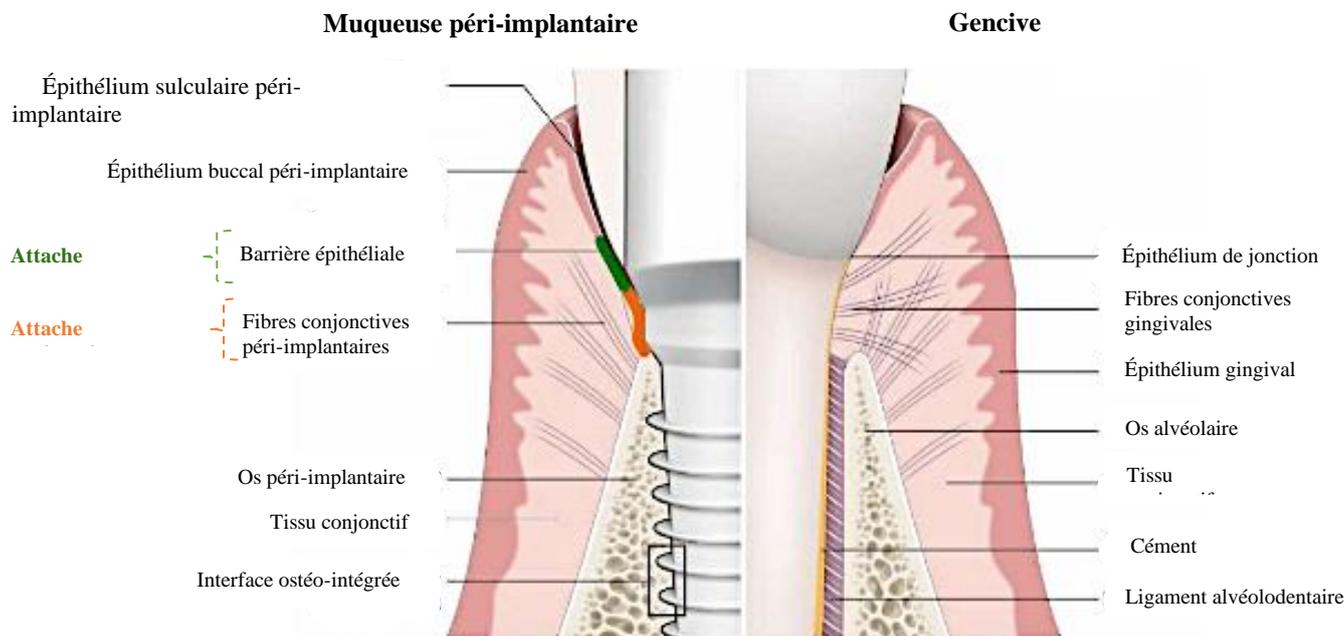


Figure 6 : Différence entre le modèle parodontal et le modèle péri-implantaire (1).

### 2.1.2. Morphogenèse de la muqueuse péri-implantaire

Le processus de cicatrisation de la muqueuse péri-implantaire débute immédiatement après la mise en place de l'implant sur la crête édentée. L'interface entre la muqueuse et la surface implantaire est comblée par un coagulum composé de neutrophiles. La muqueuse commence à se refermer au bout du 4<sup>e</sup> jours, les leucocytes diminuent et se limitent à la partie coronaire, tandis que les fibroblastes et le collagène dominent la partie apicale de l'interface.

Après 2 semaines de cicatrisation, la muqueuse péri-implantaire adhère à la surface implantaire par l'intermédiaire d'un tissu conjonctif riche structures vasculaires et cellulaires. Dans la portion marginale de ce tissu, les premiers signes de prolifération de l'épithélium de jonction peuvent être observés.

Après 4 semaines, une barrière épithéliale est formée et migre apicalement, parallèlement à la surface implantaire occupant alors 40 % de l'interface totale. Les fibroblastes étirés ont formé une couche dense sur la surface du titane correspondant à la maturation du TC.

Au bout de 6 à 12 semaines, la maturation tissulaire est effective (l'épithélium occupe 60% de l'interface), les fibres de collagène sont organisées parallèlement à la surface implantaire, et la vascularisation s'affaiblit. <sup>(39, 40)</sup>

L'étude de Tomasi et al. <sup>(39)</sup> évaluant la morphogénèse de l'attache muqueuse péri-implantaire chez l'homme, permet de conclure que la cicatrisation complète des tissus mous péri implantaires aboutit au bout de 8 semaines. Les tissus mous péri-implantaires jouent un rôle de protection des tissus sous-jacents et influencent la survie des implants.<sup>(1)</sup>

### *2.1.3. Histologie de la muqueuse péri-implantaire*

D'un point de vue clinique, la muqueuse péri-implantaire présente de grandes similitudes anatomiques et biologiques avec la gencive. Elle se compose d'un tissu conjonctif relié à l'épithélium via une lame basale. En revanche, elle possède un comportement qui lui est propre face à l'agression bactérienne.

L'épithélium juxta-implantaire se compose de quelques couches de cellules, et se considère comme le résultat naturel de la cicatrisation d'une plaie permettant d'assurer la continuité tissulaire. Cet épithélium est le siège de l'équilibre entre les agressions de la plaque bactérienne et la résistance du tissu péri-implantaire. Son *turnover* kératinocytaire est par ailleurs 50 fois supérieur à celui de l'épithélium gingival, lui assurant une meilleure défense. Son intégrité est donc essentielle pour maintenir l'ostéointégration.<sup>(37)</sup> Sa migration apicale cesse lorsqu'il atteint le tissu conjonctif.

Le tissu conjonctif péri-implantaire est de type cicatriciel, et se trouve en contact direct avec la surface implantaire grâce aux fibres de collagène orientées parallèlement provenant essentiellement du périoste de l'os alvéolaire voisin à l'implant et s'étendant jusqu'à la marge de la muqueuse. La population cellulaire est sensiblement la même que celle du tissu conjonctif gingival : il se compose de fibroblastes (8% contre 20%) et de structures vasculaires en plus faible quantité (2% contre 5%), mais nettement plus de fibres de collagène formant un réseau dense (85% contre 70%).<sup>(41,42,43)</sup>

#### *2.1.4. Le système d'attache péri-implantaire*

Afin d'assurer la pérennité de l'ostéointégration, il est crucial de respecter l'espace biologique péri-implantaire qui représente l'épithélium sulculaire péri-implantaire, l'épithélium juxta-implantaire et le tissu conjonctif péri-implantaire.<sup>(44)</sup> D'après des études menées chez l'animal, l'espace biologique péri-implantaire après une période de cicatrisation de 6 mois mesure en moyenne 3 à 3,9 mm : dont 2,1 mm correspondant à l'épithélium jonctionnel péri-implantaire et entre 1 et 1,8mm correspondant au tissu conjonctif. Si cette hauteur minimale n'est pas respectée, une résorption osseuse s'en suivra afin de rétablir cet espace.

La pose d'implant en un ou deux temps chirurgicaux, la mise en charge immédiate ou différée ou le type d'implants n'influencent ni la composition, ni les dimensions de l'espace biologique.<sup>(39)</sup>

#### *2.1.5. Vascularisation*

La vascularisation péri-implantaire est une composante anatomique importante et particulière du fait de l'absence du ligament parodontal. Elle ne possède donc qu'une seule source vasculaire, contrairement aux tissus mous parodontaux, celle des vaisseaux supra-périostés et corticaux de la face externe de la paroi alvéolaire. Par conséquent, la partie de tissu conjonctif comprise entre l'épithélium jonctionnel et la crête osseuse est dépourvue de vascularisation sur une distance de 100 à 150 microns.

Il a donc été suggéré que le système de défense de la muqueuse péri-implantaire pourrait être moins efficace, mais que les fibroblastes pourraient compenser cette vascularisation limitée en fournissant un joint efficace contre l'environnement buccal.<sup>(37)</sup> La cicatrisation des tissus-mous péri-implantaire sera par conséquent moins performante et plus lente.

En conséquence, il est primordial de préserver la vascularisation péri-implantaire lors des actes chirurgicaux.

## 2.2. Cicatrisation des tissus mous péri-implantaires

Les données actuelles ont démontré que la survie implantaire à long terme dépendait de l'ostéointégration mais également de la muco-intégration péri-implantaire.<sup>(6)</sup> Une cicatrisation optimale, rapide, et sans complications est donc cruciale pour le succès implantaire. Un retard de cicatrisation, une déhiscence tissulaire, la formation de tissu fibreux ou l'apparition d'une cicatrice hypertrophique sont autant de facteurs compromettant le résultat esthétique et fonctionnel.<sup>(46)</sup>

### 2.2.1. Santé péri-implantaire

L'*European Federation of Periodontology* (EFP) de 2019 définit la santé péri-implantaire par l'absence de signes cliniques d'inflammation tels que l'œdème, l'érythème, la suppuration et le saignement au sondage.<sup>(47)</sup> Il n'est toutefois pas possible de définir une gamme de profondeurs de sondage qui soient compatibles avec l'état sain. Par ailleurs, il est également possible d'avoir un état péri-implantaire sain autour d'implants qui bénéficient d'un soutien osseux réduit.

Le travail conjoint de l'EFP et de l'AAP (*American Academy of Periodontology*) ont permis d'actualiser la classification des maladies parodontales et péri-implantaires.

- La mucosite péri-implantaire est définie comme une lésion inflammatoire réversible de la muqueuse entourant un implant dentaire sans perte osseuse associée.
- La péri-implantite se définit comme un état pathologique lié à la présence de la plaque dentaire, survenant dans les tissus juxta-implantaires, caractérisée par une muqueuse péri-implantaire inflammatoire et une perte progressive du support osseux.
- Déficiences des tissus péri-implantaires : atteintes d'origine non infectieuse.

La multiplication de l'utilisation des implants conduit par conséquent à une multiplication des complications rencontrées. Les études traitant la prévalence de ces maladies péri-implantaires restent encore très variables. Néanmoins, il est admis que plus de 3 patients sur 5 seront affectés par une mucosite péri-implantaire. Et, après 10 ans de mise en fonction, 1 patient sur 5 développera une péri-implantite.<sup>(48)</sup>

### 2.2.2. Étiologie des maladies péri-implantaires

En 2015, Renvert et al. ont mis en évidence trois étiologies principales des maladies péri-implantaires. La première étant le facteur étiologique principal : le biofilm (Figure 7). Ensuite, il a été suggéré la théorie de la surcharge occlusale, amplifiant l'activité des cellules ostéoclastiques péri-implantaires. Puis troisièmement, les facteurs liés à l'hôte, responsables d'un défaut de cicatrisation.

Le biofilm peut être à la fois un acteur de la santé péri-implantaire et un acteur dans la maladie parodontale. Immédiatement après la mise en place de l'implant dans la cavité buccale, il se développe sur la surface implantaire permettant l'adsorption des bactéries parodontopathogènes dont les premières sont *Streptococci et Actinomyces*. Ces dernières créent des conditions préalables à l'accumulation d'autres bactéries colonisatrices plus tardives comme *Fusobacterium et Prevotella*. Ces espèces sont résistantes et pourront être retrouvées plusieurs mois après sur la surface implantaire. Le biofilm mature peut ensuite se détacher et se disperser vers des sites tissulaires plus profonds.<sup>(49)</sup>

La présence de pathogènes parodontaux autour des implants en échec pourrait suggérer un lien entre la parodontite et la péri-implantite. En effet, bien que la colonisation des surfaces implantaires semble plus lente que sur les dents naturelles,<sup>(50)</sup> la composition du biofilm en revanche ressemble fortement à celle des dents voisines. La présence de bactéries Gram- anaérobies au sein du biofilm, retrouvées fréquemment chez les patients atteints de parodontites, permettent une transition vers la péri-implantite. C'est pourquoi la stabilisation de la maladie parodontale est indispensable avant de débiter un traitement implantaire.

Quoiqu'il en soit, seul un suivi régulier et une maintenance rigoureuse permettront d'intercepter précocement la maladie péri-implantaire chez ces patients prédisposés.<sup>(51,52)</sup>

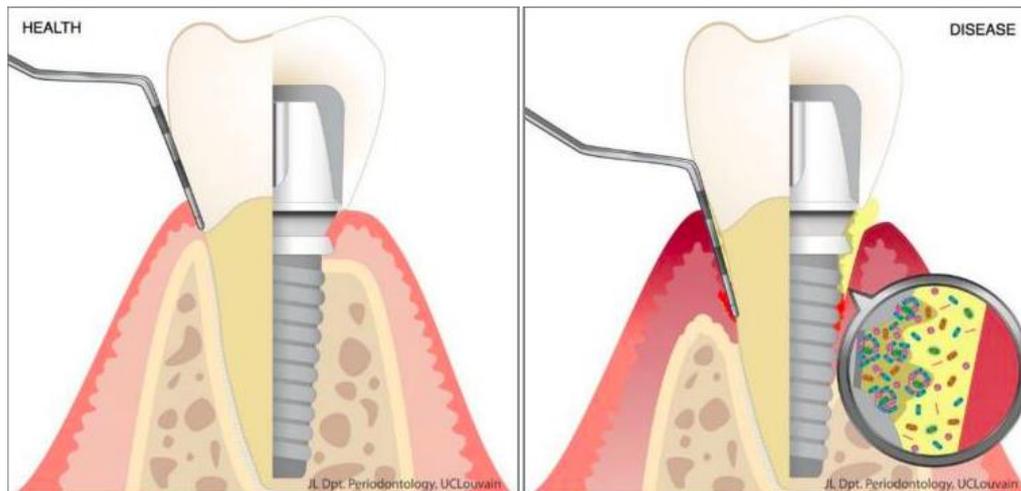


Figure 7 : Les tissus péri-implantaires et parodontaux dans la santé et la maladie (51)

### 2.2.3. Réponse inflammatoire et immunitaire

Bien que l'étiologie des maladies parodontales et péri-implantaires soit bactérienne comme vu précédemment, ce sont deux pathologies différentes avec deux signatures ARN distinctes, essentiellement médiées par la réponse de l'hôte.<sup>(53,54)</sup>

Le développement du biofilm pathogène engendre dans les deux situations une réponse inflammatoire nuisant très fortement à la cicatrisation initiale des tissus mous. La production de médiateurs de l'inflammation face aux pathogènes est complètement dysrégulée, conduisant alors notre organisme à produire en excès des toxines responsables de la destruction des tissus mous parodontaux et péri-implantaires, mais également des tissus durs. La chronicité de l'inflammation entraîne une défaillance des implants sur le long terme associée à une destruction des tissus environnants.<sup>(53)</sup>

Par conséquent, le développement de nouvelles surfaces matérielles pour réduire ou inhiber l'adhésion des microorganismes pathogènes ne cesse d'évoluer. Il est admis que la formation d'un biofilm sur la surface implantaire est influencée par les propriétés de surface de l'implant, telles que la composition chimique du matériau, la rugosité et l'énergie libre de la surface. Différents et multiples travaux ont validé le *Platform Switching* pour la stabilité des tissus mous notamment dans la prévention des récessions secondaires après insertion prothétique. Ces facteurs associés au protocole chirurgical et à la position de l'implant auront des conséquences sur l'organisation et les dimensions de la muqueuse péri-implantaire.<sup>(57)</sup>

Des biopsies des tissus mous péri-implantaires et du liquide crévulaire péri-implantaire (PICF) ont été analysés par différents auteurs afin de comprendre les évènements moléculaires associés aux maladies péri-implantaires. Il en résulte que les sites péri-implantaires atteints contiennent des médiateurs pro-inflammatoires, notamment impliqués dans le remodelage osseux. Sont exprimées spécifiquement de nombreuses cytokines pro inflammatoires et chimiokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 et TNF $\alpha$ ) jusqu'à 16 semaines après la pose de l'implant.<sup>(55)</sup> Ces interleukines sont d'ailleurs considérées dans plusieurs études comme des marqueurs de l'inflammation péri-implantaire. De plus, les leucocytes (PNN) présents dans le PICF, utilisent diverses stratégies antimicrobiennes afin d'éliminer les pathogènes péri-implantaires. Le processus est identique pour les pathogènes parodontaux.

La quantification de ces biomarqueurs par l'obtention d'un échantillon salivaire permet un diagnostic précoce des maladies péri-implantaires, et permet d'évaluer précisément l'état inflammatoire des tissus péri-implantaires de manière quantitative, étant donné que sa composition se modifie en même temps que la progression de l'inflammation. Les résultats sont prometteurs mais par manque de preuves et d'hétérogénéité des études, d'autres recherches sont nécessaires.

#### 2.2.4. *Recommandations actuelles*

Les recommandations actuelles préconisent de procéder à une chirurgie d'assainissement pour traiter les pathologies avancées. De ce fait, les traitements non chirurgicaux doivent être réservés aux seules situations de mucosite et de péri-implantite débutante. Dès lors que la maladie péri-implantaire atteint un stade avancé, il convient de procéder à une thérapeutique chirurgicale, afin d'accéder aux lésions de façon convenable et de procéder au remaniement des tissus mous au besoin. D'autant plus dans les cas d'indications de régénérations tissulaires.

Beaucoup de protocoles sont proposés pour le traitement de la péri-implantite, mais à ce jour, aucune méthode n'est reconnue comme « *gold standard* » même si certaines semblent apporter des résultats intéressants. Un rapport de consensus du 13<sup>th</sup> *European World Workshop on Periodontology* (2019) a souligné la nécessité d'identifier les thérapies afin de traiter efficacement ces maladies, en plus du traitement chirurgical, mais ne donne toujours pas de consensus sur le protocole à adopter.<sup>58)</sup>

### 3. Régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires

Le traitement des maladies parodontales et péri-implantaires s'articule autour de thérapeutiques non chirurgicales et chirurgicales dont l'objectif est d'interrompre la progression de l'inflammation des tissus mous et durs en agissant sur le facteur étiologique bactérien. Malgré ces thérapies conventionnelles elles ne sont pas suffisantes à restaurer *ad integrum* l'architecture et les fonctions des tissus mous.

C'est pourquoi, les thérapies conventionnelles de régénération ont évolué vers de nouvelles approches du génie tissulaire promettant alors d'améliorer la cicatrisation des tissus mous. Ces nouvelles voies thérapeutiques nécessitent des traitements ciblés afin de favoriser le remodelage de la matrice extracellulaire, de restaurer la morphologie et la fonction des tissus, mais également de réguler les réponses inflammatoires de l'hôte. Toujours dans l'objectif principal de fournir aux patients une thérapie moins invasive, plus rapide, et plus prévisible pour rétablir une situation buccale saine.

#### 3.1. Thérapies régénératives parodontales conventionnelles

Apparues dans les années 50, la chirurgie plastique parodontale et péri-implantaire tient aujourd'hui un rôle important dans notre pratique.<sup>(3)</sup> Les objectifs comprennent, sans s'y limiter : une amélioration de la visibilité du site opératoire et de l'accessibilité des instruments à la surface des racines, l'élimination de l'inflammation, la création d'un environnement buccal favorable au contrôle de la plaque dentaire, le contrôle de l'évolution des maladies parodontales, permet de faciliter l'hygiène buccale, offre un espace approprié pour l'embrasure, une résolution des problèmes mucogingivaux, et améliore l'esthétique.

Pendant de nombreuses années, la thérapeutique correctrice a reposé sur des techniques soustractives permettant une cicatrisation par la formation d'un long épithélium de jonction. En quête d'une régénération *ad integrum* de nouvelles techniques chirurgicales sont apparues. De l'acte le plus ancien qui était la gingivectomie, vers la chirurgie mini-invasive aujourd'hui, la chirurgie parodontale a franchi de nombreuses étapes telles que la chirurgie plastique, osseuse, interceptrice ou encore celle des poches, des freins ou du vestibule.

### 3.1.1. La régénération tissulaire

Les membranes physiques sont utilisées pour la régénération tissulaire guidée décrite par Nyman *et al.* en 1980, en chirurgie parodontale et pré-implantaire afin de limiter et sélectionner des cellules, selon le concept de compétition cellulaire. Elles jouent rôle à la fois mécanique en maintenant l'espace de régénération par la protection du caillot, mais également un rôle physique en prévenant la croissance des cellules épithéliales descendante pour permettre aux cellules du ligament parodontal, qui migrent plus lentement, de repeupler la zone protégée. De plus, la membrane fournit un bon environnement pour la cicatrisation de la plaie. A l'origine, les membranes étaient utilisées seules en RTG pour recouvrir le défaut et maintenir l'espace libéré par l'extraction (Figure 8).

L'idée s'est ensuite élargie à la régénération osseuse en 1988, par Dahlin *et al.* qui a mis en évidence la possibilité de reformer de l'os autour d'implants posés dans des tibias de lapins et recouverts d'une membrane ePTFE (Polytétrafluoroéthylène expansé). Le principe de la régénération osseuse guidée (ROG) consiste donc à utiliser une membrane rigide pour que le caillot sanguin soit stabilisé et pour que les cellules ostéogéniques puissent coloniser et régénérer l'espace.<sup>(59)</sup>

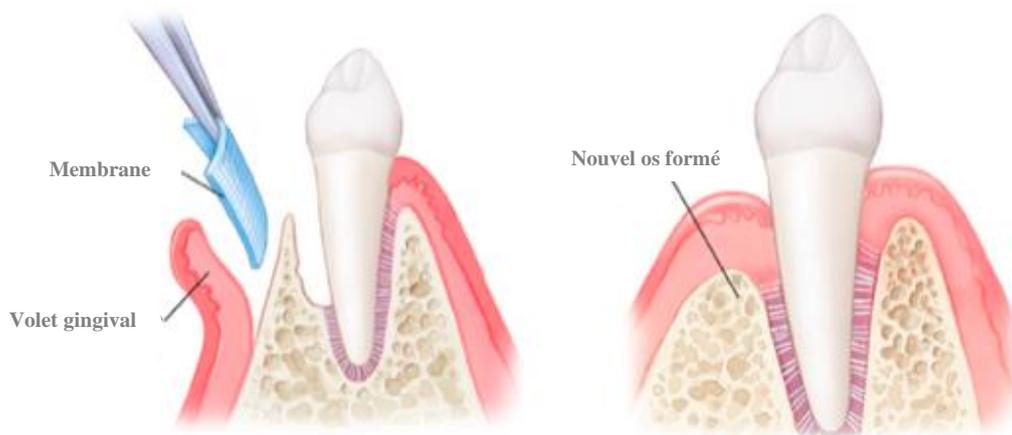


Figure 8 : Régénération tissulaire guidée (61)

Actuellement, il existe dans le commerce deux types de membranes : les membranes non résorbables (téflon et/ou en titane) et les membranes résorbables (collagénique, synthétique). Les membranes résorbables présentent l'avantage de ne pas nécessiter une seconde intervention, elles ont une meilleure biocompatibilité, une

grande perméabilité et stabilité, mais des propriétés mécaniques trop faibles. Son association avec un matériau tel qu'une greffe osseuse ou un substitut osseux est indispensable pour supporter la membrane résorbable. <sup>(60)</sup> Très utilisée et étudiée, la membrane Bio-Gide® (Geistlich Pharma AG, Suisse) est la principale représentante des membranes de collagène naturel de type I et III, provenant du derme porcin.

Bien que les membranes soient toujours utilisées, elles sont difficilement manipulables, et sont associées à un taux de dégradation rapide, de ce fait la régénération est limitée. Malgré cela, le développement des biomatériaux grâce à l'ingénierie tissulaire, a permis de faire passer les membranes du stade de support passif vers celui de matériau bioactif, pouvant participer activement et orchestrer le processus de cicatrisation et de régénération tissulaire des tissus mous parodontaux et péri-implantaires. <sup>(62)</sup>

### *3.1.2. Enamel Matrix Proteine Derivates*

Le terme « dérivés de la matrice amélaire » (DMA) désigne le complexe protéique purifié, lyophilisé composé principalement d'amélogénines, extrait de la matrice amélaire immature prélevée sur des germes dentaires d'origine porcine.

Les amélogénines sont des protéines hydrophobes fondamentales dans le processus de minéralisation de l'émail, et ont la capacité de stimuler la cémentogenèse. La formation d'un néocément permettrait l'insertion de nouvelles fibres conjonctives. Par ailleurs, les amélogénines limiteraient la prolifération des cellules épithéliales et auraient des propriétés ostéo-inductrices. Elles sont utilisées avec succès pour restaurer ces tissus chez des patients atteints d'une perte d'attache épithélio-conjonctive sévère.

En 1997, Straumann® commercialise ce produit sous forme de gel, nommé Emdogain® (Biora AB Malmö, Suède). On parle alors de régénération tissulaire induite (RTI), il permet d'induire l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, la migration, l'adhésion, la minéralisation et la différenciation dans le tissu parodontal.

Les propriétés régénératrices de l'Emdogain® peuvent s'avérer être un outil prometteur dans l'arsenal thérapeutique des praticiens, pour améliorer la prévisibilité des traitements et le succès clinique des interventions chirurgicales, de la régénération

osseuse, de l'implantologie et du traitement des lésions tissulaires. De plus, son utilisation aisée et l'absence de suites post-opératoires conduisent ce produit à être très largement utilisé.<sup>(63)</sup>

### 3.1.3. Chirurgie mini-invasive : nouvelles techniques

Au cours de la dernière décennie, la chirurgie parodontale ne cesse d'évoluer vers des interventions plus minimalistes. Depuis Robiesseek en 1884, pionner de la gingivectomie, de nombreux praticiens se sont impliqués dans cette branche. De ce fait, les procédures chirurgicales en médecine et en odontologie ont subi des changements radicaux pour réduire l'invasivité ; en parallèle, de nouveaux instruments et matériaux ce sont développés.

Le domaine de la chirurgie parodontale s'est enrichi de cette approche particulière et innovante assez récemment, proposant alors le terme de chirurgie mini-invasive, également appelée « *Minimally Invasive Surgery* » (MIS). Ce concept est apparu en 1990, décrit par Wickham et Fitzpatric. Le traitement des défauts tissulaires ou des lésions osseuses parodontales, est réalisé par de fines incisions et une élévation à minima des lambeaux. L'architecture tissulaire initiale est préservée. L'apparition de cette approche a donc permis de mettre en lumière le critère esthétique, puisque la chirurgie traditionnelle était mutilante et par conséquent, la cicatrisation des tissus mous demeurait imprévisible.<sup>(64,65)</sup>

Une modification de cette technique a été apportée par deux auteurs, Cortellini et Tonetti en 2007, pour souligner les aspects de la stabilité primaire du caillot sanguin et de la fermeture primaire de la plaie, pour devenir la technique MIST « *Minimal Invasive Surgery Therapy* ». Puis en 2009, une autre modification est apportée par Trombelli et al. caractérisée par une élévation du lambeau d'un seul côté seulement « *Single Flap Approach* ». Les recherches des différents auteurs et la création de nouvelles techniques ont permis de donner la technique M-MIST « *Modified Minimal Invasive Surgery Therapy* ».

La chirurgie mini-invasive doit être considérée comme une vraie réalité dans la chirurgie régénérative parodontale. Elle a trois objectifs majeurs : minimiser l'affaissement des tissus interdentaires, améliorer la stabilité des tissus mous et

réduire la morbidité du patient. Ces procédures nécessitent une formation spécifique et l'utilisation de matériaux dédiés pour être appliquées avec succès aux traitements.

#### *3.1.4. ReGenerating Agent*

Les ReGeneraTing Agent (RGTA®) sont des nouveaux agent thérapeutiques régénératifs. Ce sont des polysaccharides synthétisés pour mimer les propriétés des héparanes sulfates (HS) et des peptides cellulaires, dégradés dans le cas d'une lésion ou agression tissulaire. En effet, les HS sont des composants clés de la matrice extracellulaire permettant le stockage et la protection contre la protéolyse des signaux protéiques naturels (facteurs de croissance, cytokines, chimiokines). Ils interviennent dans l'homéostasie tissulaire. C'est pourquoi, leurs dégradations perturbent cet équilibre et nuit au processus de cicatrisation de la plaie cutanée.<sup>(55)</sup>

Cette thérapie matricielle repose sur le concept de restauration du micro-environnement cellulaire. Les agents RGTA® vont se fixer sur les récepteurs des protéines pour les héparanes sulfates : cela a pour effet de stabiliser la MEC et de protéger les peptides de la communication cellulaire. Ce double effet permet de stopper l'inflammation et de permettre une éventuelle régénération.

Le CACIPLIQ20® est un dispositif médical utilisé en dermatologie, contient du RGTA®-OTR4120, une formulation conçue spécialement pour la peau et la chirurgie plastique. Il est utilisé avec succès pour traiter les ulcères aigus ou chroniques, la dysfonction des valves cardiaques, les brûlures cutanées, les lésions cornéennes et les mucosites buccales post-chimiothérapie et radiothérapie. Une application topique hebdomadaire de RGTA® a amélioré la vitesse et la qualité de cicatrisation des plaies ainsi que la résistance mécanique du tissu cicatriciel, dans un modèle expérimental chez le rat. Cela a été associé à une diminution de l'inflammation, à une angiogenèse accrue et à une augmentation de la teneur en collagène.

Concernant les lésions buccales, les données précliniques ce sont révélées prometteuses dans le traitement des maladies parodontales et péri-implantaires, en réduisant l'inflammation gingivale et la destruction des tissus de soutien, selon une expérimentation sur le hamster.<sup>(66)</sup> Ces effets ont été associés à une augmentation du

nombre de cellules ERM (restes épithéliaux de Malassez), qui jouent un rôle dans la réparation et la régénération du cément, et l'expression accrue de BMP.

Ainsi, le RGTA®, par sa capacité à rétablir le microenvironnement cellulaire et à protéger l'activité du facteur de croissance, est impliqué dans la survie, le recrutement et la prolifération des cellules essentielles à la régénération.

### 3.2. Ingénierie tissulaire et tissus mous

L'ingénierie tissulaire est un domaine scientifique interdisciplinaire en pleine expansion qui permet aujourd'hui d'espérer arriver à une régénération complète et fonctionnelle d'une unité dentaire. Elle repose sur les principes biocellulaires, le développement biologique et la science des biomatériaux.

Cette nouvelle approche vise à combiner trois types majeurs de stratégies qui constituent la base de l'ingénierie tissulaire, dont le point commun est l'utilisation de matériaux polymères (Figure 9): L'approche conductrice, par l'utilisation des biomatériaux ; l'approche inductrice, par l'activation de cellules à l'aide de signaux biologiques (ex : les facteurs de croissance) ; et l'approche par transplantation cellulaire, qui correspond à la transplantation directe des cellules progénitrices exogènes cultivées en laboratoire.

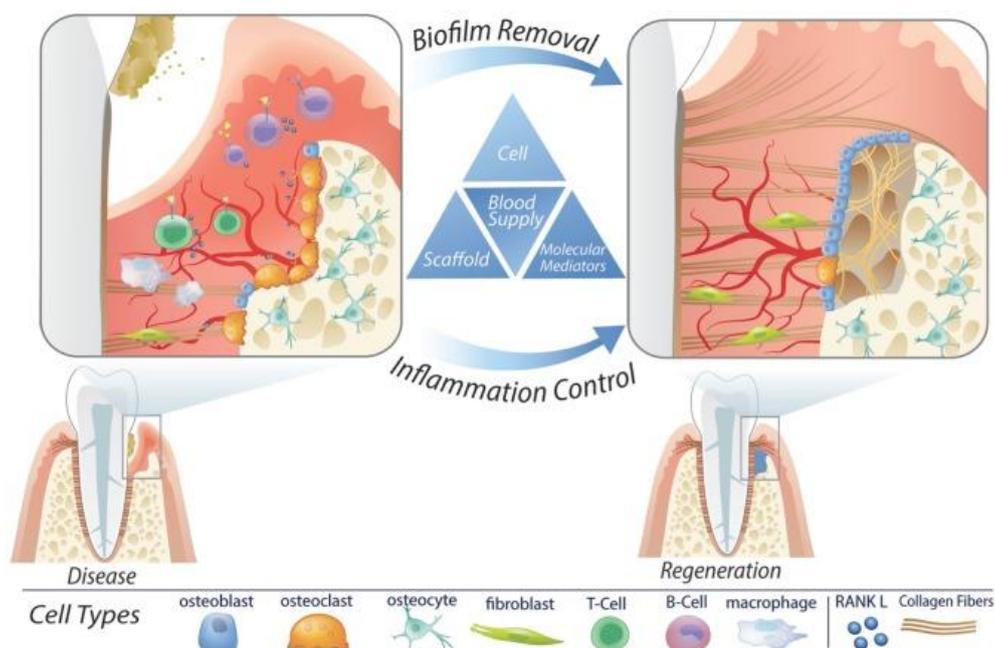


Figure 9 : Facteurs influençant la médecine régénérative parodontal (67)

### 3.2.1. Les molécules bioactives

Les médiateurs biologiques sont considérés comme la dernière innovation en terme de régénération parodontale et péri-implantaire. Ils représentent un avenir très prometteur. Ils sont d'origines diverses et réunissent les facteurs de croissances, les facteurs de transcription, des protéines ou des molécules intervenant dans le signal cellulaire.

Récemment, des facteurs de croissance recombinants ont été analysés et utilisés en odontologie : (68,69)

- Le facteur de croissance recombinant dérivé des plaquettes humaines (PDGF) :

Il est impliqué dans la cicatrisation des tissus parodontaux et des plaies buccales. Il favorise la prolifération des fibroblastes (PDGF-A) et des cellules desmodontales et cémentaires (PDGF-B). Grâce au clonage moléculaire, il est désormais possible de reproduire la protéine humaine recombinante PDGF-BB en combinaison avec une membrane pour la régénération parodontale, bien que pour des raisons éthiques il ne soit pas commercialisé dans tous les pays. Le produit le plus utilisé dans les études *in vivo* et *in vitro* est GEM 21S® révélant des résultats très prometteurs cliniquement et radiologiquement.

- Le facteur de croissance fibroblastique (FGF-2) :

Il intervient dans les processus angiogéniques et dans la cicatrisation des plaies. Il inhibe la différenciation ostéogénique des cellules desmodontales en maintenant leur potentiel de différenciation et en augmentant la prolifération cellulaire.<sup>(70)</sup>

- Les protéines morphogénétiques osseuses (BMP):

Ces protéines sont abondantes dans le tissu osseux. Elles agissent comme des agents chimioattractifs afin d'induire la différenciation des ostéoblastes. Elles interviennent également dans le remodelage tissulaire en induisant la formation d'une matrice de collagène, d'un néocément et d'un néoligament. Deux types de protéines, BMP-2 et BMP-7 humains recombinants, ont été approuvés par la FDA pour une utilisation clinique en tant que substitut de greffe osseuse, aux Etats-Unis, dans les cas de soulèvement de sinus et d'augmentation des crêtes alvéolaires.

### 3.2.2. Les cellules souches

Une cellule souche (CS) est une cellule indifférenciée capable de s'auto-renouveler : lors de la division cellulaire il y a toujours un réservoir de CS qui leur permettent de se diviser indéfiniment, d'induire une prolifération cellulaire et de se différencier en plusieurs types cellulaires spécifiques. On distingue trois sources de cellules souches : les cellules souches embryonnaires ou pluripotentes, les cellules souches multipotentes mésenchymateuses et les cellules souche pluripotentes induites par manipulation génétique. Elles sont présentes partout dans l'organisme au sein de la moelle osseuse, des tissus adipeux, ou gingivaux, et peuvent être différenciées avant d'être transplantées, ce qui leur confère un intérêt particulier dans la régénération des tissus.

Il est admis que des cellules souches mésenchymateuses (CSM) se trouvent dans l'organe dentaire et les tissus parodontaux (Figure 10) : au niveau de la pulpe dentaire, du ligament parodontal, de la papille apicale et des follicules dentaires. Parmi toutes ces sources, les cellules souches du ligament alvéolo-dentaire possèdent la plus grande capacité de régénération.<sup>(71)</sup>

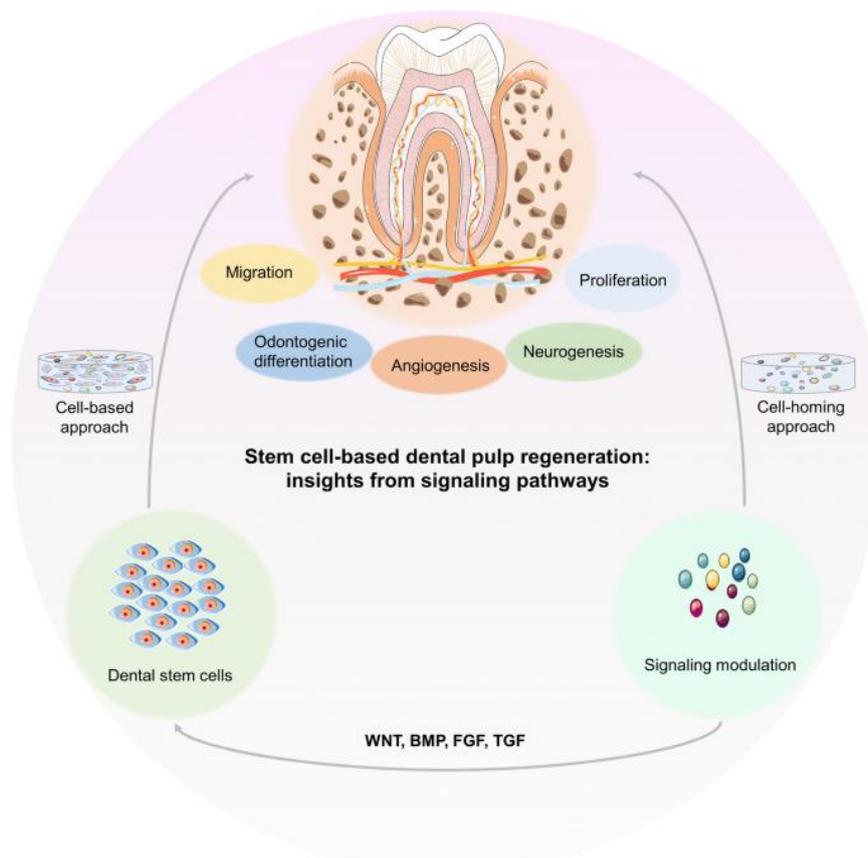


Figure 10 : Signalisation de la régénération de la pulpe dentaire (71)

### 3.2.3. Les biomatériaux de support

Le succès clinique des thérapies régénératrices est tributaire de la qualité d'adhérence des cellules à la surface du matériau. C'est pourquoi, l'utilisation d'un biomatériau approprié pour la construction d'une matrice tridimensionnelle (ou *scaffolds*) est primordiale afin d'entraîner une réponse immunitaire sans activer la réponse inflammatoire. Les biomatériaux miment l'organisation hiérarchique des tissus parodontaux natifs, la structure et les fonctions de la MEC. Dans l'idéal, le *scaffold* doit permettre la prolifération, la migration et la différenciation des cellules, en procurant un environnement 3D aux cellules *in vitro* très similaire à celui obtenu *in vivo*. Il a le potentiel d'incorporer des facteurs de croissance en son sein et est ainsi précieux pour les délivrer sur un site tissulaire à reconstruire.<sup>(72)</sup>

La Conférence de Chester de la Société Européenne des Biomateriaux en 1986 a retenu pour les biomatériaux la définition suivante : « matériaux non vivants utilisés dans un dispositif médical destinés à interagir avec les systèmes biologiques destinés à améliorer les propriétés d'un organe, ou à remplacer un organe, ou à recréer une fonction déficiente dans un organisme vivant. » Les biomatériaux implantés destinés à une utilisation à long terme, sont recouverts par des films polymères d'origine naturelle ou synthétique. Idéalement, il devrait être mécaniquement stable, biocompatible, bioactif, non toxique et biodégradable.<sup>(73)</sup>

Une large gamme de polymères sont présents dans le règne animal et végétal pour permettre de réduire le risque de rejet. Les polymères sont toujours purifiés avant leur utilisation, afin d'éliminer toute trace de molécules qui pourraient être reconnues comme des antigènes par l'organisme.<sup>(72)</sup>

- Les polymères naturels : Ce sont les plus communs. Le plus utilisé est le collagène de type I, responsable de l'attraction et de l'activation des cellules du ligament et des fibroblastes. La chondroïtine sulfate et l'héparine sulfate sont utilisés pour le recouvrement des implants afin de leur conférer des propriétés anticoagulantes.
- Les polymères synthétiques : ils sont souvent utilisés comme des vecteurs de distribution des médicaments en raison de leur biocompatibilité, biodégradabilité et de leurs propriétés mécaniques prévisibles. Les plus utilisés sont l'acide

polylactique (PLA), la polycaprolactone (PCL), l'acide polyglycolique (PGA) et le polyacide lactique-co-glycolique (PLGA).

a) Matrices hybrides

Ce concept de repose sur la fabrication d'une membrane composée de plusieurs couches successives de matériau afin d'exploiter les propriétés et atouts de chacun. La structure peut être adaptée et rendue plus poreuse pour faciliter l'infiltration sanguine et stabiliser le caillot. Elle favorise également la diffusion des nutriments, du gaz, de l'oxygène, et l'élimination des déchets améliorant le métabolisme cellulaire et la croissance.

Les membranes Bio-Gide® (collagène naturel de type I et III), et Creos Xenoprotect™ de Nobel (collagène et élastine) ont des structures en bicouche, comme illustré par la Figure 11 :

- une couche compacte qui est lisse, à positionner du côté des tissus mous. Elle protège de l'invasion des cellules épithélio-conjonctives.
- une couche poreuse, à orienter du côté du compartiment de régénération, qui favorise la stabilisation du caillot et la diffusion des nutriments, l'élimination des déchets et améliore la croissance cellulaire.

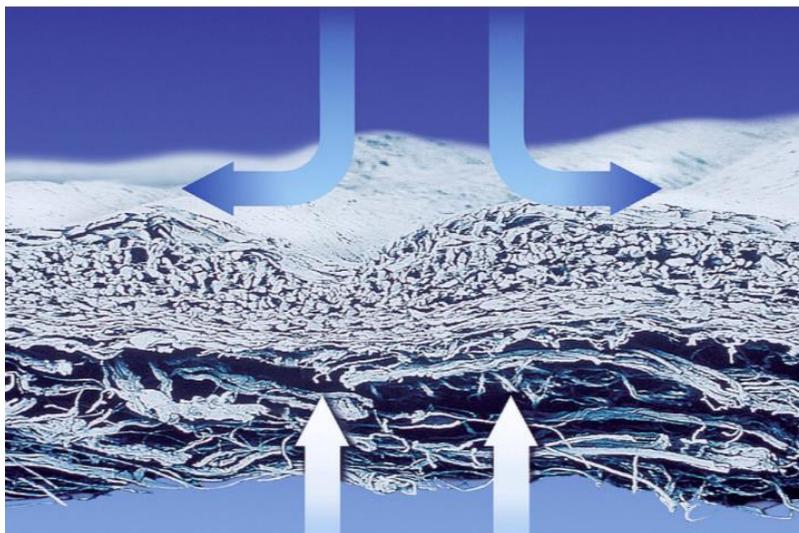


Figure 11 : Structure en bicouche de collagène naturel de Geistlich Bio-Guide (SEM, staines blue, 100)<sup>(74)</sup>

Les matrices de collagène bicouches xénogéniques sont capable de soutenir la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes. De plus, des produits biologiques, y compris les EMD, les PDGF, les concentrés plaquettaires et les FGF-2, peuvent être appliqués à ces membranes matricielles pour favoriser la régénération des tissus mous.

Cependant, les matrices et les membranes que nous venons de voir ne sont pas totalement optimisées pour s'adapter parfaitement au tissu lésé lors des actes chirurgicaux. C'est pourquoi les hydrogels deviennent une alternative émergente et pertinente de substrats pour l'ingénierie tissulaire.

### **3.3. Les hydrogels injectables et pommades topiques**

Les hydrogels à base de polymères sont des matériaux semi-solides, dits poreux, capables de stocker et d'encapsuler des cellules uniformément pour ensuite les libérer de façon mini-invasive pour restaurer le tissu. Leur caractère injectable et leurs propriétés visco-élastiques similaires aux tissus mous, permettent d'obtenir une distribution facile et homogène des cellules, tout en ayant un hydrogel qui adopte parfaitement les défauts, même irréguliers, sans être invasif.

Leur utilisation pour l'ingénierie tissulaire semble très prometteuse. Ils sont capables d'assimiler et de libérer des agents biologiques en contrôlant le lieu et le moment de la libération du principe actif, sans besoin d'utilisation d'un stimuli. Ils encouragent la migration cellulaire endogène et la réparation tissulaire, c'est pourquoi, ils présentent alors un intérêt particulier pour la régénération des tissus crânio-faciaux et dentaires.<sup>(75)</sup>

L'un des composants principaux des hydrogels est l'acide hyaluronique. Un glycosaminoglycane responsable de la stabilisation, de l'organisation, de la lubrification et l'hydratation de la MEC. Il régule également la prolifération, la différenciation, et la motilité cellulaire. Au départ, l'acide hyaluronique est utilisé dans les traitements des irritations et blessures cutanées pour accélérer la cicatrisation et la réépithélialisation. Dans le commerce, il est retrouvé sous forme différentes formes (Figure 12) : sous forme de film (Hyalosafe®), sous forme de membrane (Hyalomatrix®), ou encore d'éponges (HylaSponge®) pour le traitement des brûlures

au deuxième degré et vasculaires, les incisions post-chirurgicales ou les abrasions cutanées. La couche interne fibreuse se compose entièrement d'un ester d'AH et d'alcool benzylique (HYAFF®) qui va se gélifier au contact de la plaie et libérer de l'acide hyaluronique jusqu'à 10 jours.<sup>(76)</sup>

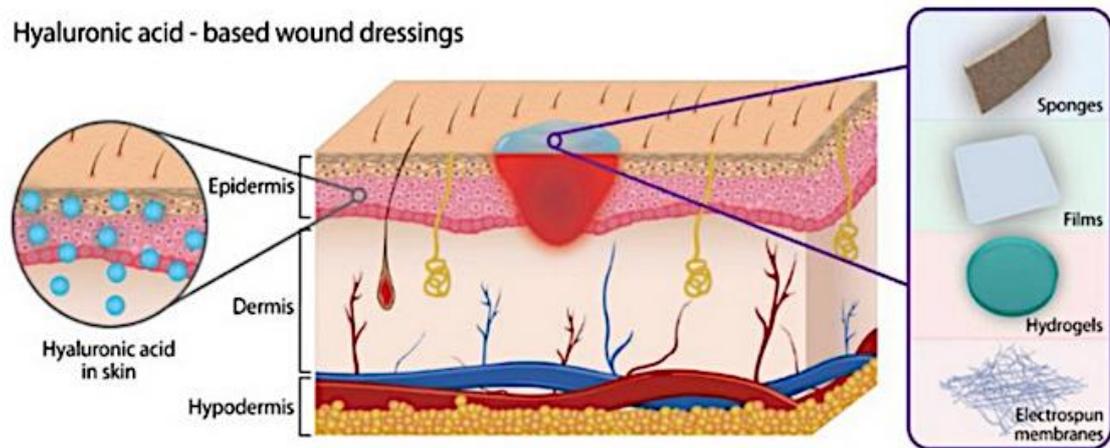


Figure 12 : Différentes formes d'apport exogène d'acide hyaluronique<sup>(191)</sup>

Le développement du génie tissulaire permet désormais l'intégration de biomolécules et de médicaments au sein de cet hydrogel tridimensionnel semi-synthétique pour améliorer les résultats thérapeutiques de la cicatrisation, illustré ci-dessous par la figure 13.<sup>(77, 78, 79)</sup>

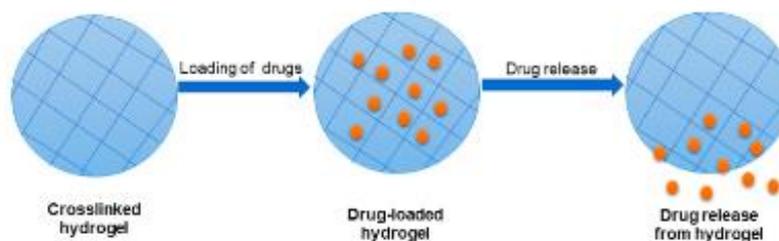


Figure 13 : Diagramme schématique d'un hydrogel 3D<sup>(79)</sup>

Une étude récente, datant de 2018, a couplé l'anthocyanine et la chitosan à l'hydrogel à base d'acide hyaluronique oxydé pour le traitement des lésions buccales.<sup>(80)</sup> Les résultats indiquent que le complexe anthocyanine-AH a permis de réguler l'activité anti-inflammatoire grâce aux fibroblastes gingivaux induits par le TNF- $\alpha$ . L'administration contrôlée de l'hydrogel actif dans la cavité buccale semble prometteuse.

Toutes ces propriétés font de l'acide hyaluronique un matériau attrayant pour la synthèse des hydrogels biomédicaux, pour la cicatrisation des tissus mous et pour la délivrance de médicaments. La découverte de ces nombreux rôles biologiques favorise un nouvel élan de recherche notamment dans le domaine de la cicatrisation cutanée et buccale. Ceci nous encourage à nous y intéresser de près et à explorer son intérêt thérapeutique afin de comprendre comment le processus de cicatrisation pourrait être améliorée. Notamment, à la suite de procédures chirurgicales liées à notre pratique quotidienne.

C'est pourquoi nous développerons dans cette deuxième partie de manière approfondie toutes les propriétés de cette biomolécule. Mais également, son origine, son métabolisme, ses différentes applications médicales, et plus précisément en odontologie lors de la cicatrisation des tissus mous parodontaux et péri-implantaires.

## II. L'ACIDE HYALURONIQUE

### 1. Propriétés et mécanisme d'action

#### 1.1. Historique <sup>(82,83)</sup>

L'acide hyaluronique est découvert par Karl Meyer et John Palmer en 1934, deux scientifiques du département d'Ophtalmologie à l'Université de Columbia à New York. Ils publient alors un article dans la revue « *Journal of Biological Chemistry* » au sujet d'un nouveau polysaccharide avec une masse molaire extrêmement élevée isolé de l'humeur vitré des yeux bovins. Son dernier nom *hyaluronane*, ou *hyaluronate*, date de 1984 et respecte la nomenclature internationale des polysaccharides. Son nom est dérivé du grec *hyalos* qui signifie verre, et du suffixe *uronique* pour l'acide hexuronique.

L'AH se trouve dans presque tous les organes vertébrés. Il est particulièrement abondant dans les tissus embryonnaires et dans la MEC des TC mous chez l'adulte : le liquide synovial, le corps vitré de l'œil, les gaines tendineuses et le cordon ombilical. Il est moins abondant au niveau des cavités « séreuses ».

Il est présent également physiologiquement dans tous les tissus parodontaux et dans la salive à une concentration comprise entre 148 et 1270ng par mg de protéine. Park et coll en 2010, après avoir étudié les propriétés de l'acide hyaluronique, on permit de découvrir que sa viscosité et sa mouillabilité est identique à celle de la salive physiologique. Il semble contribuer aux propriétés curatives et lubrifiantes de la salive en aidant à protéger la muqueuse buccale.

Dans le règne animal, les concentrations les plus fortes sont retrouvées dans la crête du coq et dans le cartilage du museau du bœuf. Il se trouve aussi dans la paroi de certaines bactéries, telles que les streptocoques A et C.

Depuis 1988, il appartient au groupe des dispositifs médicaux et doit obéir à certaines normes définies dans le code de santé publique (Livre V bis, Art. L 665- 3 à L665-9) et répondre à des directives européennes. C'est en 1989, qu'il fut développé pour la première fois comme produit de comblement, par Endre Balazs, qui mit en évidence sa biocompatibilité et sa faible immunogénicité. La première autorisation d'utilisation pour le traitement des rides arriva en 1995, avec l'obtention du marquage CE par l'Hylaform®.

## 1.2. Structure de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (AH) appartient à la famille des glycosaminoglycanes (GAG), également nommé autrefois mucopolysaccharides, dont il représente une des formes les plus simples. Cette famille comprend un grand nombre de molécules qui font partie de la famille des polyosides, correspondant à l'enchaînement linéaire d'unités disaccharidiques polymérisées. Son poids moléculaire est exceptionnel pouvant atteindre jusqu'à  $10^7$  Daltons, pour une taille moléculaire de 2,5 à 25  $\mu\text{m}$ .

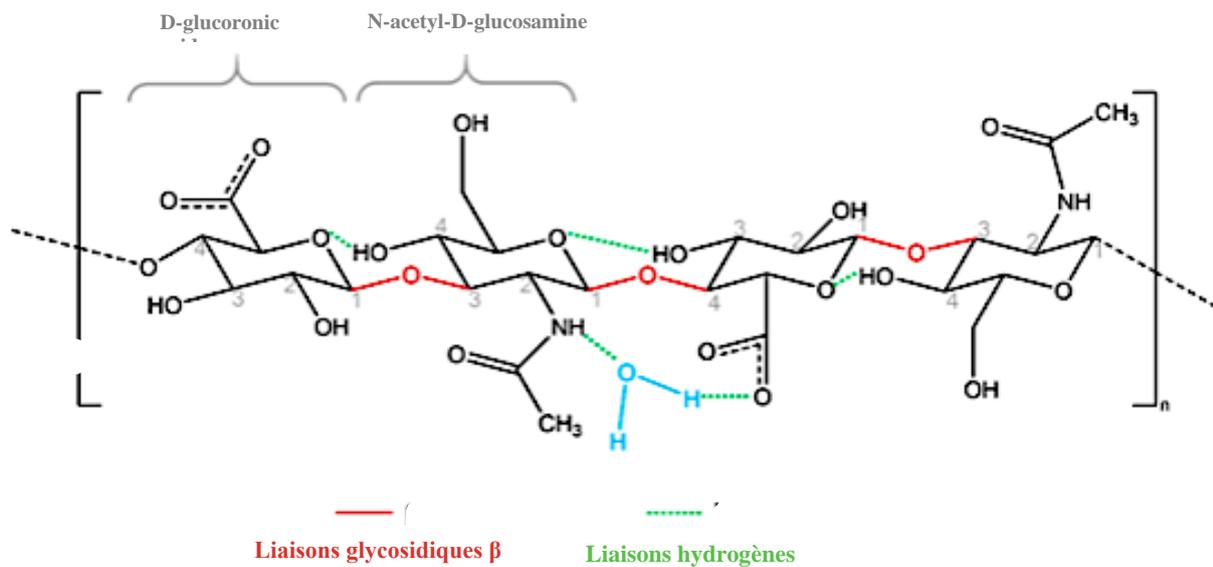


Figure 14 : Structure chimique de l'acide hyaluronique composée des deux unités disaccharidiques (84)

L'AH est un polysaccharide linéaire simple composé d'unités disaccharidiques reliées par des liaisons glycosidiques  $\beta$  (1-4). Chaque disaccharide est constitué d'acide D-glucuronique et de N-acétyl-D-glucosamine lié en  $\beta$  (1-3). La configuration  $\beta$  confère aux groupements chimiques volumineux (hydroxyle, carboxyle, acétamide, carbone anomère) une position équatoriale favorable énergiquement, tandis que les atomes d'hydrogène, qui sont de petite taille, occupent une position axiale moins favorable (Figure 14). Cette disposition lui confère une structure très stable. Ainsi, la rotation libre des chaînes polysaccharidiques autour des liaisons glycosidiques est limitée, entraînant une conformation rigide où des fractions hydrophobes (groupes CH) sont alternées avec des groupes polaires connectés par des liaisons hydrogènes intermoléculaires (Figure 15).

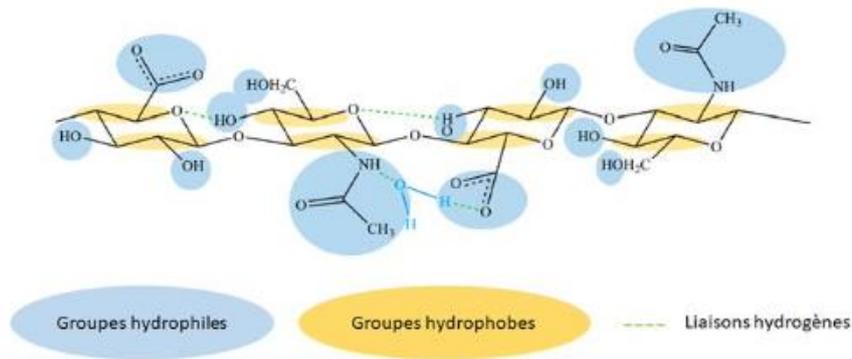


Figure 15 : Structure chimique de l'acide hyaluronique (68)

Au pH physiologique, chaque fonction carboxylique est sous forme carboxylate induisant alors la génération de charges anioniques le long des chaînes. Par conséquent, en solution aqueuse, l'AH est chargé négativement et forme des sels hydrosolubles. Plus précisément, les molécules d'eau relient les fonctions carboxylates et acétamides par des liaisons hydrogènes qui stabilisent la structure secondaire de l'acide hyaluronique, décrite comme une hélice à un seul brin. Dans l'eau se forme des doubles, c'est-à-dire une structure tertiaire en feuillet bêta due aux interactions hydrophobes, et les liaisons hydrogènes intermoléculaires provoquent l'agrégation des chaînes de polysaccharides en un réseau plus étendu (Figure 16). La mise en place de ce réseau dépend de la masse moléculaire et de la concentration du polymère.<sup>(85)</sup>

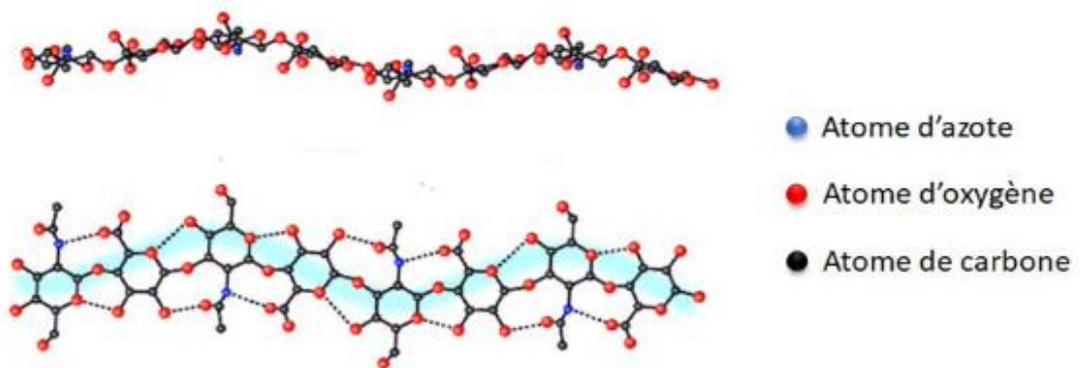


Figure 16 : Structure secondaire du hyaluronane (85)

### 1.3. Métabolisme de l'acide hyaluronique

#### 1.3.1. Synthèse

La plupart des cellules du corps humain sont capables de synthétiser de l'acide hyaluronique. Contrairement aux autres GAG, il n'est pas sulfaté, ni synthétisé, par les enzymes de Golgi. La synthèse commence dans le réticulum endoplasmique puis se poursuit à la face interne de la membrane plasmique par polymérisation grâce à des hyaluronanes polymérasés ou synthétases qui sont des protéines transmembranaires (HAS-1, HAS-2, HAS-3). Ces trois isoenzymes ont été conservées au cours de l'évolution. Elles placent les molécules d'AH dans l'espace extracellulaire, et ajoutent à plusieurs reprises de l'acide D-glucuronique et de la N-acétyl-D-glucosamine, produisant des chaînes de longueur différentes et de poids moléculaires variés (Figure 17).

Les HAS peuvent s'exprimer différemment lors de la morphogénèse selon certaines conditions pathologiques. Un dérèglement de l'expression des HAS entraîne une production anormale d'AH et, par conséquent, une modification des réponses cellulaires aux blessures et des processus biologiques irréguliers. Il a également été établi que des facteurs de croissance, tels que le facteur EGF ou le facteur de croissance des kératinocytes (KGF), augmentent le taux de synthèse de l'AH.

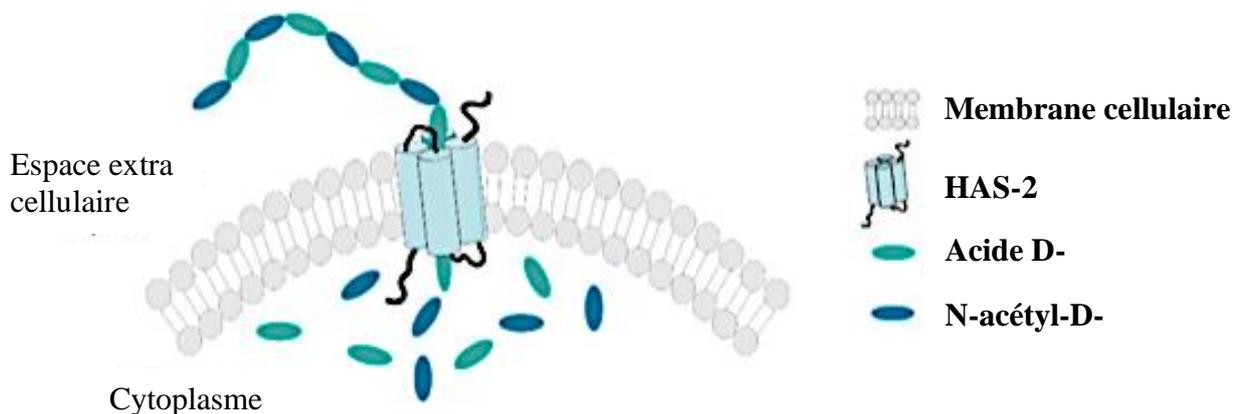


Figure 17 : Représentation schématique de la synthèse d'acide hyaluronique (85)

### 1.3.2. Dégradation

Sa dégradation *in vivo* est réalisée par deux mécanismes distincts : l'un est spécifique et médié par les hyaluronidases (HYALs), l'autre est non spécifique, déterminé par des dommages oxydatifs dus à des espèces réactives d'oxygène (ROS). Ensemble, les HYALs et les ROS dégradent environ 30% de l'acide hyaluronique présents dans tout l'organisme chaque jour. Le reste sera systématiquement transporté par la lymphe aux ganglions lymphatiques, où il sera catabolisé par les cellules endothéliales des vaisseaux lymphatiques. Une toute petite partie est transportée par le sang et dégradée par le foie (Figure 18).

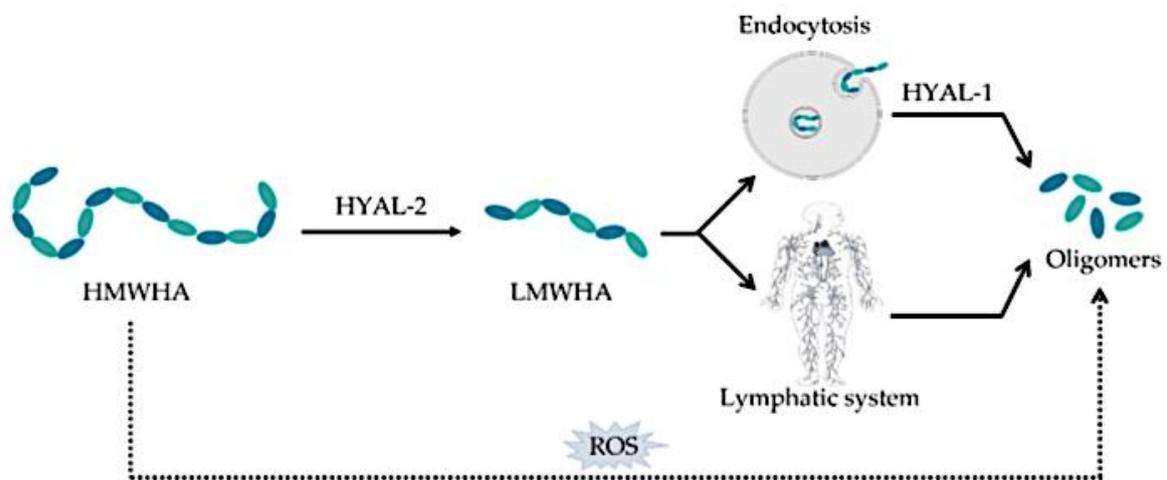


Figure 18 : Représentation schématique de la dégradation de l'AH (32)

Chez l'homme, il existe six hyaluronidases différentes qui clivent chacune de façon spécifique la longue chaîne d'AH en fendant les liaisons glycosidiques  $\beta$  (1-4) avant de la dégrader. Les HYAL-1 et HYAL-2 ont une expression ubiquitaire et sont considérées comme les principales enzymes de la dégradation de l'AH.

Premièrement, HYAL-2 commence par dégrader l'AH de haut poids moléculaire (HMWHA) en petits fragments moléculaires atteignant 20 kDa, soit 50 disaccharides. Ces molécules sont ensuite endocytosées et livrées aux lysosomes, où une digestion plus poussée est effectuée par HYAL-1, clivant le biopolymère en monosaccharides. La viscosité de l'acide hyaluronique diminue, augmentant ainsi la perméabilité des tissus (83,84).

Compte tenu de ces mécanismes de dégradation qui se produisent continuellement, on estime la demi-vie de l'AH dans la peau de 1 à 2 jours et dans la circulation sanguine à environ 24h. Sur les 15g estimés chez l'Homme, environ un tiers est inversé chaque jour in situ. Bien que la raison pour laquelle ce métabolisme est si actif dans le corps est inconnue, la capacité intrinsèque de l'AH à agir comme un éliminateur de ROS est peut-être un avantage dans son renouvellement rapide.

#### **1.4. Propriétés physiologiques de l'acide hyaluronique**

Du fait de ses propriétés rhéologiques et structurales uniques, l'acide hyaluronique joue un rôle important au sein de notre organisme. Grâce à ses interactions complexes avec les composants de la matrice extracellulaire et les cellules, cette molécule adopte différents rôles dans la biologie.<sup>(85)</sup>

##### *1.4.1. Nature hygroscopique*

Sa configuration hélicoïdale expansée de l'AH de haut poids moléculaire lui permet d'attirer les molécules d'eau et les ions jusqu'à mille fois son poids en eau, formant alors un gel viscoélastique très volumineux. Il peut occuper un volume 30 à 50 fois plus important que le volume sec correspondant. Cette propriété est essentielle au niveau de la peau où il assure l'hydratation du derme et de l'épiderme et maintient la stabilité architecturale du tissu.

##### *1.4.2. Propriétés viscoélastiques*

La viscoélasticité est un comportement intermédiaire entre celui d'un solide (déformation proportionnelle à la contrainte appliquée) et celui d'un liquide (déformation qui augmente progressivement pendant l'application de la contrainte).

En raison de ses interactions hydrophobes et des liaisons hydrogènes, sa viscosité s'accroît et il se dilate formant alors un gel viscoélastique réversible dépendant de sa longueur de chaînes, du pH et des modifications chimiques. L'augmentation de la concentration en AH entraîne un remplissage des pores de la MEC, et par conséquent une diminution de la migration cellulaire à mesure que les

fragments s'interpénètrent pour former un réseau très serré lui conférant alors l'aspect d'un gel d'une grande viscosité.

Cependant, les matrices d'AH étant par nature très dynamiques, se déplacent constamment en solution conduisant à un changement continu de la taille des pores. Les macromolécules ont le potentiel de traverser le réseau intercellulaire. Cette faculté joue un rôle important dans la transmission du signal cellulaire. En agissant comme une « éponge moléculaire », il assure le contrôle des flux ioniques, des électrolytes, des nutriments et des facteurs de croissance. Il joue également un rôle de réservoir, en tant que barrière de diffusion, en séquestrant ou libérant des molécules tout en étant capable d'inhiber la prolifération des cellules par le phénomène d'exclusion moléculaire.

#### 1.4.3. Propriétés anti-oxydantes

La production accrue de ROS lors d'un état infectieux ou inflammatoire consomme excessivement d'oxygène et stimule les oxydases. Il serait admis que l'AH de hauts poids moléculaire protègent des effets de ROS par capture des substances oxydatives. Il interagit avec le récepteur CD44 afin de protéger la cellule de l'apoptose. Par conséquent, il contribue à l'atténuation des dommages de l'ADN, réduisant ainsi le vieillissement cellulaire et cutané.

Ce pouvoir antioxydant est assuré dans de nombreux systèmes, notamment au sein de l'articulation, où une injection intra-articulaire d'AH réduirait les niveaux de ROS dans le liquide synovial des patients souffrant d'arthrose.

#### 1.4.4. Agent antibactérien

L'AH a été signalé comme anti-adhésif et anti-microbien sur des pathogènes tel que le *Staphylococcus aureus* et les *Streptococcus mutans* dans diverses études. Hakansson *et al.* ont suggéré son rôle dans la migration et l'adhérence des leucocytes polymorphonucléaires (PMN) et des macrophages au niveau du site inflammatoire, ainsi que dans la phagocytose et la destruction des microorganismes envahissants.<sup>(39)</sup> Il pourrait donc prévenir d'une colonisation pathogène en empêchant la prolifération des bactéries anaérobies au niveau du sillon gingival et des tissus buccaux. Cependant d'autres études plus approfondies sont nécessaires.<sup>(86)</sup>

#### 1.4.5. Agent anti-inflammatoire

Lors d'une lésion tissulaire, l'AH est activement produit, régulant les processus de réparation tissulaire et de maladie, tels que l'activation des cellules inflammatoires, pour initier une réponse innée à la lésion et réguler le comportement des cellules épithéliales et des fibroblastes.

L'AH exerce un effet anti-inflammatoire en supprimant la production de métalloprotéinases matricielles (MMPs) et l'activité de l'IL-1 $\beta$ . Il induit un effet analgésique et a des capacités ostéoconductrices en accélérant la néo-formation osseuse chez le rat.<sup>(87, 88)</sup>

De plus, les propriétés immunomodulatrices, antiprolifératives, antidiabétiques, anti-âge, son action au niveau de la cicatrisation et de la régénération tissulaire, de la réparation de la peau et ses propriétés cosmétiques rendent cette molécule attrayante pour les applications biomédicales.

## 2. Voies d'utilisations dans le domaine médical

De nombreuses applications médicales, pharmaceutiques et esthétiques utilisent l'acide hyaluronique depuis de nombreuses années en raison de ses propriétés physico-chimiques uniques et de sa nature non immunogène.<sup>(82)</sup>

### 2.1. Molécule clé de la thérapie anti-inflammatoire

Elle fut d'abord utilisée en ophtalmologie, pour le traitement de la cataracte et de la xérophtalmie via la production de larmes artificielles ainsi que pour la chirurgie du corps vitré et de la cornée. La viscosité de l'acide hyaluronique permet de laisser les organes à leurs places, ça prévient les déplacements pouvant compromettre la chirurgie et la cicatrisation.

Puis, la rhumatologie a mis au point des injections à base d'acide hyaluronique pour le traitement de gonarthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et des affections tendineuses, afin de remplacer le fluide synovial et de réduire l'inflammation sont largement utilisées. Les injections péri-tendineuses ont montré leur efficacité et leur innocuité, afin de réduire la douleur chez les patients atteints de tendinopathies mais

également chez les animaux. Et en chirurgie otologique à la suite d'une perforation de la membrane tympaniques.<sup>(89)</sup>

Dans le domaine urologique, l'acide hyaluronique est utilisé chez la femme souffrant de cystite interstitielle, d'incontinence urinaire et de reflux vésico-urétéral (RVU). A l'image de la sécheresse oculaire, il permet le traitement de la sécheresse intime par hydratation et cicatrisation de la muqueuse vaginale. Une nouvelle technique d'injection transpérinéale d'AH permettrait de diminuer la toxicité rectale à la suite d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer de la prostate.<sup>(90)</sup>

Les recherches dans d'autres spécialités se poursuivent, notamment en médecine cardiovasculaire. L'utilisation de l'AH dans les endoprothèses angioplastiques inhibe la sténose aortique et la formation de caillots. Des études montrent que le taux d'AH augmente dans le sérum et le muscle cardiaque le premier et le troisième jour après un infarctus du myocarde. C'est pourquoi, il est suggéré que son dosage sérique pourrait servir d'indicateur précoce de la survenue d'athérome et du risque cardiovasculaire. De plus, son application dans le muscle cardiaque post-infarctus pourrait être un traitement possible.<sup>(91)</sup>

En pneumologie, il a été proposé dans le traitement des maladies des voies respiratoires, en raison de ses capacités anti-inflammatoires et de fixation de l'eau. Les aérosols d'AH diminuent la gravité de l'emphysème, préviennent la bronchoconstriction chez les asthmatiques et améliorent certains paramètres fonctionnels chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Des produits cosmétiques et des produits pharmacologiques, voir même des produits de nutrition émergent de plus en plus. Une nouvelle branche de la médecine esthétique est apparue ces dernières années, et a été développée comme une alternative à la chirurgie plastique en réponse à la demande croissante de procédures mini-invasives. L'acide hyaluronique est très fréquemment utilisé dans les procédures non chirurgicales pour réduire les rhytides faciaux et restaurer les volumes perdus et les contours du visage.<sup>(92)</sup> C'est pourquoi, la dermatologie est sans doute le domaine dans lequel il est le plus utilisé. Différentes formulations sont utilisées pour améliorer le processus de cicatrisation des plaies, notamment pour le traitement des brûlures ou des ulcères persistants.

Le développement de l'ingénierie tissulaire permet aujourd'hui d'élargir les champs d'applications biomédicales, notamment dans le développement de nouvelles thérapies anti-cancéreuses et dans la régénération des tissus mous (Figure 19).<sup>(83)</sup>

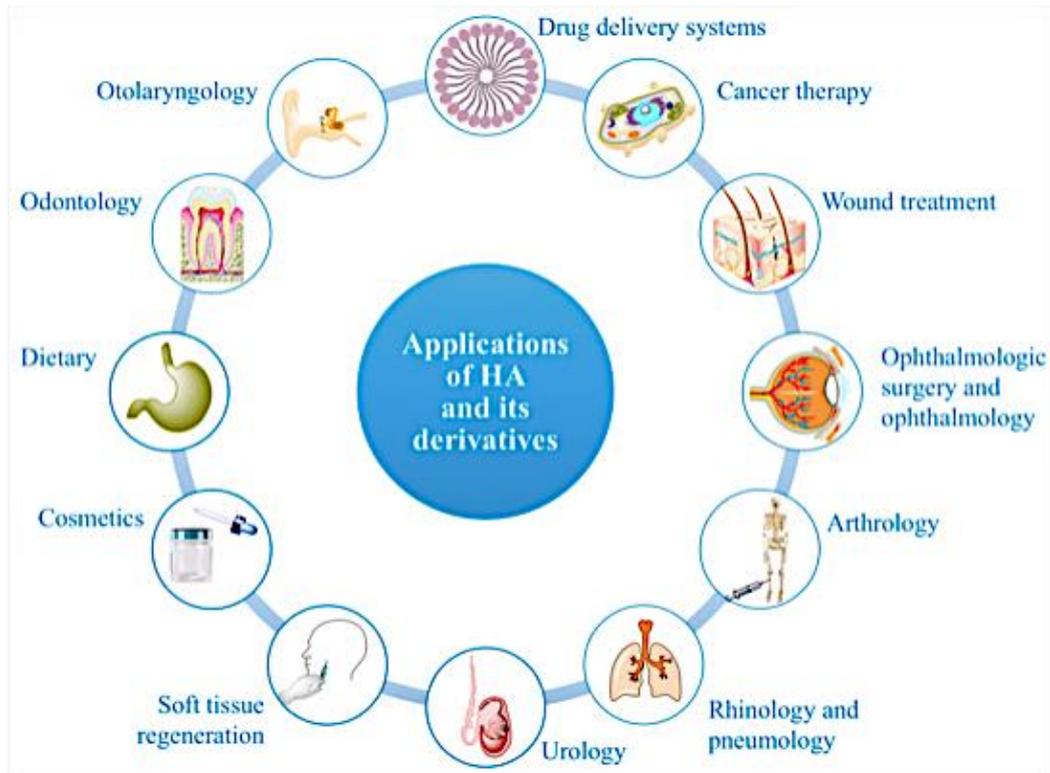


Figure 19 : Différentes voies d'applications de l'AH (83)

## 2.2. Applications cliniques en odontologie

Dans la cavité orale, l'acide hyaluronique soutient l'intégrité structurale et l'homéostasie des tissus régulant la pression osmotique et la lubrification. Les épisodes inflammatoires causent des dommages parfois irréversibles aux structures parodontales. Les premiers essais cliniques en odontologie utilisant l'acide hyaluronique remontent à 1997 par Pagnacco *et al*, afin d'évaluer les effets du traitement sur la gingivite. Ils ont constaté des améliorations significatives des données cliniques dans le groupe verum.<sup>(93)</sup>

### 2.2.1. *Maladies inflammatoires parodontales et péri-implantaires*

L'acide hyaluronique agit comme une barrière contre les bactéries pathogènes de la plaque dentaire et remplit une variété de fonctions extracellulaires essentielles au maintien des tissus parodontaux sains.

#### a) Gingivite

L'application topique d'un gel d'acide hyaluronique de hauts poids moléculaire à 0,2% (Gengigel®) chez des patients atteints de gingivite, montrent une réduction de l'indice de saignement (BOP), une réduction de la profondeur de poche au sondage (PPD) et un gain d'attache (CAL), ainsi qu'une réduction significative de la prolifération des cellules épithéliales et lymphocytaires. Tous les sites étudiés présentaient une diminution significative des activités de peroxydase et de lysozyme après 7, 14 et 21 jours. Par son effet anti-inflammatoire il draine les prostaglandines (PGE2), les métalloprotéinases (MMPs) et autres molécules bioactives permettant d'améliorer ces paramètres cliniques. Cependant, son utilisation ne réduit pas le niveau de plaque dentaire, bien que sa viscosité ralentisse la pénétration des bactéries.

Toutefois, après l'étude du liquide crévicaire dans les cas de gingivites ulcéro-nécrosante (GUN), les résultats indiquent l'absence d'acide hyaluronique au sein du prélèvement. Ceci s'explique par une activité accrue des hyaluronidases puisqu'il est retrouvé dans les prélèvements de patients atteints de gingivites chroniques. <sup>(94, 95, 96)</sup>

#### b) Parodontite

Son application combinée au traitement parodontal non chirurgical a entraîné des améliorations sur le plan clinique, avec une réduction de l'indice de saignement (BOP) et une réduction de la profondeur de poche, comparativement à un traitement par surfaçage radiculaire seul. Cependant, les études ne montrent pas de résultats significatifs sur la diminution du taux de pathogènes au niveau du site.

Chen et al, ont étudié l'effet de l'AH de différents poids moléculaires sur l'inflammation induite par la parodontite. Les résultats indiquent que l'AH de haut poids moléculaire (1300 kDa) inhibe l'expression de cytokines pro-inflammatoires.

Les différents auteurs ont donc conclu que son utilisation, en complément de l'assainissement parodontal, était bénéfique mais son action bactéricide reste aujourd'hui controversée. <sup>(97,98)</sup>

c) [Maladies péri-implantaires](#)

Une formule plus concentrée du gel d'acide hyaluronique à 0,8% (Gengigel Forte®) a été étudiée afin d'évaluer son effet lors de thérapie régénérative dans le cas d'une péri-implantite. Il en résulte une diminution des paramètres inflammatoires, dont la concentration d'IL-1 $\beta$  dans le liquide crevicaire chez les patients symptomatiques.

Plus récemment, un nouveau protocole Clean&Seal® (Regedent®) a été développée associant alors deux formules : Perisolv® (RLS Global AB, Suisse) afin d'éliminer le biofilm en premier lieu et HyadentBG® (BioScience GmbH, Allemagne) pour assurer une cicatrisation durable des tissus mous. Ce protocole a été développé sur la base de données scientifiques.<sup>(99)</sup>

L'application du gel semble représenter un traitement complémentaire prometteur à la thérapie conventionnelle pour améliorer les résultats de traitement de la péri-implantite. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires par manque de preuves.<sup>(100)</sup>

### 2.2.2. Thérapeutiques chirurgicales

a) [Chirurgie plastique parodontale](#)

Au cours des dernières décennies de nombreuses approches thérapeutiques chirurgicales ont été développées pour traiter les récessions gingivales et péri-implantaires. La greffe de conjonctif enfouie (GCE) associée aux lambeaux positionnés coronairement (LPC) est considéré comme le *gold standard* pour le recouvrement radiculaire et l'épaississement tissulaire.<sup>(101,102)</sup> Lorsqu'un résultat esthétique important est attendu par le patient, et que la hauteur du tissu kératinisé apicalement à la récession est supérieure ou égale à 2mm, alors la LPC est la technique de choix.

Afin d'améliorer les suites post-opératoires de la chirurgie plastique parodontale, certains auteurs ont évalué l'effet de l'acide hyaluronique au niveau de la cicatrisation des plaies parodontales. HyadentBG® fut appliqué sur les surfaces radiculaires juste

avant la greffe de conjonctif associé au LPC (Figure 20). L'analyse histologique a permis d'observer une néo formation cémentaire, ligamentaire et osseuse, dans une étude expérimentale chez le chien. (103, 104)



Figure 20 : Traitement d'une récession gingivale de classe II de Miller par application d'un gel d'AH réticulé (Hyadent BG)

A) Situation clinique de départ B) Greffe de conjonctif C) Application du gel D) Résultat - Pr A. Sculean

#### b) Chirurgie implantaire

A la suite d'une pose implantaire, des auteurs ont voulu comparer les effets de l'acide hyaluronique et de la chlorhexidine.<sup>(105)</sup> Ils ont rapporté une diminution de l'indice de saignement à court terme pour le groupe test AH, mais sur le long terme la chlorhexidine semblait plus efficace.

Un nouveau produit est actuellement commercialisé couplant alors ces deux molécules sous forme de gel, le PerioKIN<sup>®</sup> (1% d'AH et 0,20% de CHX). Le laboratoire promet une réduction de l'œdème post-chirurgical, de réduire la formation de cicatrice tout en exerçant un effet antibactérien après la pose d'un implant ou une avulsion dentaire. Une étude comparative chez le rat, de Hammad et al.<sup>(192)</sup> datant de 2011, ont révélé des résultats significativement positifs et comparables sur la cicatrisation d'une plaie buccale après l'utilisation de PerioKin<sup>®</sup> et Gengivel<sup>®</sup>.

### c) Greffes osseuses

Comme vu précédemment, l'acide hyaluronique estérifié de faible poids moléculaire HYAFF® est combiné à une greffe autologue ou allogéniques promettant d'accélérer la néoformation osseuse à la suite à un acte chirurgical. Un nouveau matériau, Hyaloss™ matrix (Meta G.C.M, Italy), est intéressant pour traiter les défauts osseux, mais également pour la régénération osseuse à la suite de la pose d'un implant dentaire. Grâce à sa face interne composée d'acide hyaluronique, il exerce alors un effet ostéoinducteur et aide à contrôler la contamination bactérienne au niveau du défaut osseux.<sup>(94)</sup>

D'autres auteurs ont étudié l'application de Hyaloss™ à la suite d'extractions implantations immédiates, comme adjuvants de greffe osseuses. Ils concluent que la combinaison de l'os autologue à l'acide hyaluronique a de bonnes capacités d'accélérer l'ostéointégration et la néoformation osseuse. Cependant, il manque à ce jour d'autres études sur ce sujet pour pouvoir prendre en considération ces résultats.<sup>(83)</sup>

### *2.2.3. Traitement articulaire*

L'injection d'acide hyaluronique de faible poids moléculaire (Arthrum®, Coxarthrum® ou Rhizarthrum®), au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire, en cas de dysfonctions d'origine articulaire (arthrose ou luxations discales), permettrait de réduire l'inflammation locale et la douleur du patient. Cependant, ces traitements possèdent des limites : de nombreuses injections sont nécessaires, ce qui impacte la qualité de vie des patients et la survenue de complications post-injections.

De plus, les études sont encore insuffisantes, trop hétérogènes et disparates pour pouvoir valider un schéma d'utilisation consensuel des AH dans les articulations arthrosiques autres que le genou. Certains auteurs reconnaissent que la balance bénéfique/risque lors de l'injection d'acide hyaluronique est défavorable<sup>(106)</sup>, tandis que d'autres évaluent cette technique combinée à l'arthrocentèse comme étant la plus efficace.

#### 2.2.4. Cicatrisation des plaies buccales

La cicatrisation des plaies buccales peut être améliorée à la suite d'une application topique d'acide hyaluronique. Différentes formulations existent : Aftamed<sup>®</sup>, Aminogam<sup>®</sup>, Hyalugel<sup>®</sup> et Gengigel<sup>®</sup>. La biomolécule permet de traiter toutes les lésions buccales et de réduire significativement la douleur. Elle s'utilise pour le traitement des brûlures, des ulcères buccaux, des aphtes, de l'herpès labial, des lichens plans oraux, des plaies chirurgicales ou toutes autres plaies liées à la survenue d'un cancer ORL. Mais également, dans le traitement des stomatites et des irritations causées par le port de prothèses amovibles. Des études préliminaires ont tenté de l'utiliser en tant que substitut salivaire dans les cas de xérostomie et mucites, à la suite d'une radiothérapie cervico-faciale, d'une chimiothérapie ou dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.<sup>(15)</sup>

Une nouvelle formulation associant l'acide hyaluronique (0,1%) à du polyvinylpyrrolidone (PVD à 9%), nommée Gelclair<sup>®</sup> (Venture Life Group PLC, UK) permettrait de réduire la douleur de la mucosité buccale et améliorer le confort des patients lors de la phonation ou la mastication. Notamment en cas de les lésions buccales très étendues et douloureuses, apparaissant chez les patients atteints d'un cancer. Par manque de preuves solides sur les bénéfices réels de ce produit, d'autres essais sont nécessaires.<sup>(193)</sup>

#### 2.2.5. Réhabilitation esthétique

Le marché des produits injectables à base d'acide hyaluronique, appelés également *fillers*, connaît un développement continu et rapide à la suite d'une demande croissance des patients. Les techniques de rajeunissements en médecine esthétique s'améliorent concernant le comblement des cernes, la redéfinition du regard, le remodelage de l'angle mandibulaire « *Jaw Line* » et le rajeunissement du visage.<sup>(107,108)</sup>

##### a) Réglementation

Le Conseil National de l'Ordre des Chirurgiens-Dentistes, reconnaît la capacité professionnelle et le droit de notre profession à réaliser des injections d'acide hyaluronique au niveau de la sphère buccale ou péri-buccale, selon les dispositions

de l'article L. 4141-1 du Code de la santé publique qui l'habilite notamment à intervenir sur les « tissus attenants » à la cavité buccale, depuis le 16 février 2012. Cependant, l'utilisation de l'acide hyaluronique doit s'inscrire dans un cadre thérapeutique et plus précisément, dans le cadre du traitement d'une pathologie buccodentaire et s'effectuer au niveau des lèvres et du sillon nasogénien.<sup>(109)</sup>

En France, l'acide hyaluronique entre dans la catégorie des dispositifs médicaux (DM), encadrés par la directive européenne 93/42/CEE du 4 juin 1993, modifiée par le 2007/47/CE applicable depuis le 21 mars 2010. Les produits autorisés seront soumis à l'autorisation de l'ANSM, tandis que les États-Unis à la FDA.<sup>(110)</sup>

#### b) Gestion des papilles interdentaires

L'injection d'acide hyaluronique en cas de défaut des papilles interdentaires est une thérapeutique complémentaire aux chirurgies muco-gingivale de reconstruction (Figure 21). C'est une méthode peu invasive, qui permet de combler la perte papillaire en maintenant l'architecture des tissus, et de restaurer l'esthétisme des papilles. Bien que son caractère soit résorbable, cette technique pourrait être une alternative nouvelle, peu invasive et prometteuse. De plus, de nouveaux résultats semblent intéressants pour l'amélioration de la régénération papillaire. L'injection favoriserait l'attachement fibroblastique au ciment.<sup>(111)</sup> Cependant, à ce jour, il y a encore trop peu d'études menées sur ce sujet. Selon les produits commercialisés, le pourcentage de réticulation peut être différent. Une réticulation du gel élevée aura une incidence sur sa viscosité, et va augmenter sa longévité au sein du tissu une fois injecté. (Hyadent BG® 20mg/mL, Restylane® 20mg/mL, PerioSyalShape® 25mg/mL).<sup>(112)</sup>

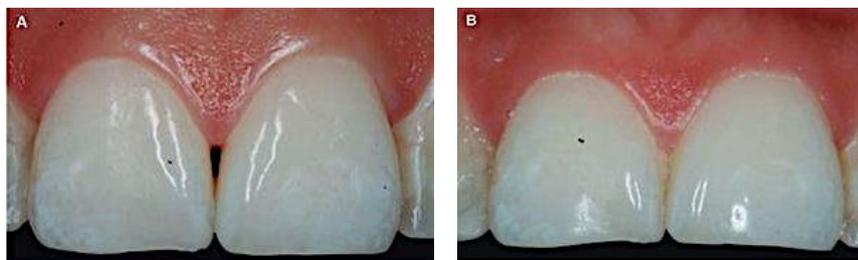


Figure 21 : Papille interdentaire, avant (A) et après 4 injections d'AH (B)

### c) Réhabilitation esthétique péri-orale

Différents critères permettent de classer les *fillers* : leur concentration, leur poids moléculaire, leur viscosité, le degré de réticulation et leur origine. Il existe de nombreuses catégories, et chacune d'elles est adaptée à une indication précise : la correction de la zone faciale supérieure, de la zone centrale et de la zone faciale inférieure. En effet, chaque région du visage est soumise à des tensions avec des intensités différentes dues à la tension cutanée, l'activité musculaire et au volume graisseux, qui nécessite un traitement spécifique aux propriétés précises.

Historiquement, on retrouve les produits suivants, illustrés par la figure 22 :

- Hylaform® Plus (accord FDA 2004),
- Juvederm Voluma® (accord FDA 2005, déclaré à l'ANSM en 2008),
- Restylane® ( accord FDA 2005, déclaré à l'ANSM depuis 2009),
- Belotero Balance ® (accord FDA 2011, déclaré à l'ANSM depuis 2014)
- Restylane Lift® with Lidocaine (accord FDA révisé en 2018)



Figure 22 : Produits injectables de comblement dermique selon la zone du traitement (113)

Idéalement, l'injection d'acide hyaluronique devrait être sûre, efficace, biocompatible, facilement disponible et ne devrait nécessiter aucun test d'allergie. L'AH possède la plupart de ces caractéristiques idéales mais il arrive parfois que des effets indésirables graves se produisent consécutivement à l'injection. Ces complications peuvent être corrigées par une injection rapide de hyaluronidases.

En cas de surdosage, l'acide hyaluronique présent naturellement dans les tissus ne serait pas dégradé du fait qu'il soit moins sensible que celui injecté. Et même si une dégradation devait survenir, elle serait rapidement compensée par le mécanisme naturel de synthèse d'acide hyaluronique. <sup>(114,115)</sup>

### **3. Mécanismes cellulaires de la cicatrisation**

La cicatrisation est un processus biologique complexe et dynamique, qui fait intervenir un grand nombre de mécanismes cellulaires, depuis l'arrivée des cellules sur le site lésé jusqu'à la formation d'une MEC spécifique du tissu lésé.

L'acide hyaluronique joue un rôle important dans divers processus physiologiques très fondamentaux qui font notamment intervenir la plasticité tissulaire, et en particulier dans l'inflammation, la réaction immunitaire, la cicatrisation et l'angiogenèse. Il est également très impliqué dans la migration des cellules tumorales et donc dans la diffusion métastatique des tumeurs. Ces différents aspects physiologiques ou non sont liés, soit à une interaction avec des récepteurs cellulaires membranaires plus ou moins spécifiques, soit à la production de fragments d'acide hyaluronique, par exemple après un traumatisme local ou une inflammation, qui jouent un rôle propre dépendant de leur taille.

#### **3.1. Rôle dans la réaction immunitaire**

L'acide hyaluronique intervient dans le déplacement des cellules immunitaires, par conséquent, il participe au développement et au maintien des réactions immunitaires. Il va interagir avec des récepteurs cellulaires de surface dont les principaux sont : CD44, RHAMM (CD168), I-CAM et TLRs. Ces récepteurs sont fortement exprimés dans la peau et participent à l'adhésion cellulaire et à la migration des fibroblastes, des kératinocytes et des cellules endothéliales. <sup>(116,117,118)</sup>

##### *3.1.1. Système immunitaire inné*

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense face à l'invasion pathogène, bien qu'elle soit non spécifique. En cas de lésion tissulaire, il y a une

augmentation de la production de radicaux libres et d'enzymes protéolytiques. Ces derniers conduisent à l'altération de la structure de l'AH en petits fragments. Ces oligosaccharides de bas poids moléculaires se lient alors avec les cellules dendritiques et les leucocytes, grâce aux récepteurs Toll-like (TLR) présents à leur surface, le tout agissant comme un signal d'alarme. Ceci permet la libération de chimiokines et la migration des cellules inflammatoires sur le site de la plaie. Les macrophages vont acquérir d'une fonction cytotoxique et vont pouvoir phagocyter l'agent pathogène.

### 3.1.2. Système adaptatif

Les cellules immunitaires (LB et LT) sont amenées au niveau du site lésé par un phénomène de capture, puis elles adhèrent à la paroi des vaisseaux grâce au récepteur CD44 (*rolling*), comme illustré dans la Figure 23. La dernière phase correspond à la transmigration de la cellule immunitaire dans le tissu conjonctif sous-jacent, en passant au niveau de la jonction de deux cellules endothéliales. Ce phénomène correspond à la diapédèse. L'interaction CD44-AH est donc nécessaire et essentielle pour l'infiltration des lymphocytes dans les tissus enflammés. Le récepteur CD44 est impliqué dans l'interaction entre les lymphocytes et les fibroblastes gingivaux ; et permet la sécrétion de cytokines pro inflammatoires à partir des kératinocytes, des cémentoblastes et des ostéoblastes. <sup>(119,120)</sup>

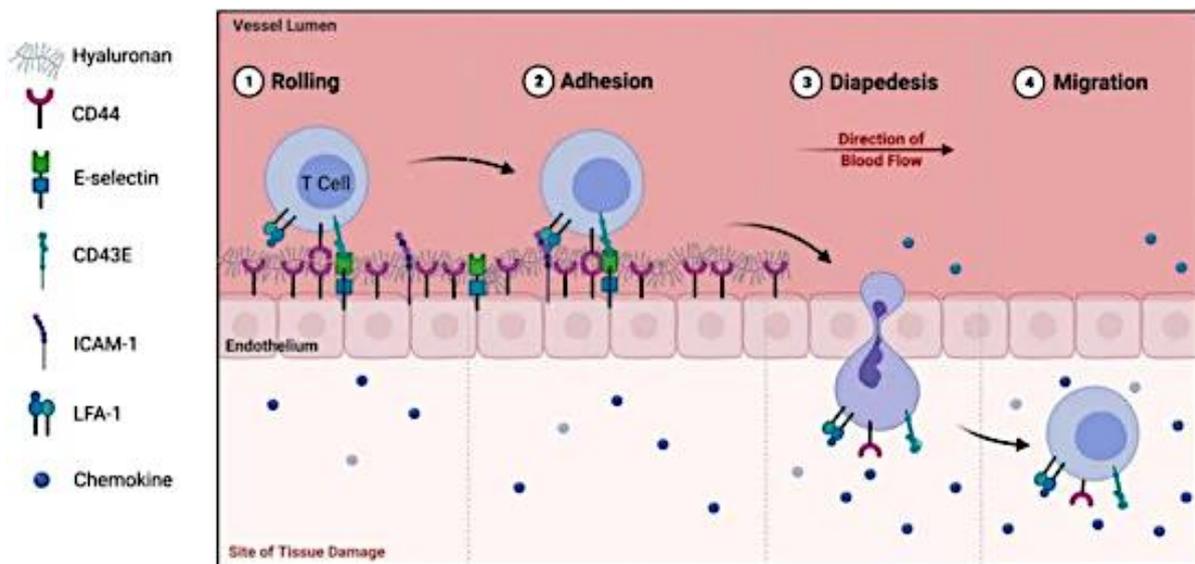


Figure 23 : Interactions entre l'acide hyaluronique et CD44 en cas de dommage tissulaire (118)

### 3.2. Rôle dans la cicatrisation cutanée <sup>(118,121)</sup>

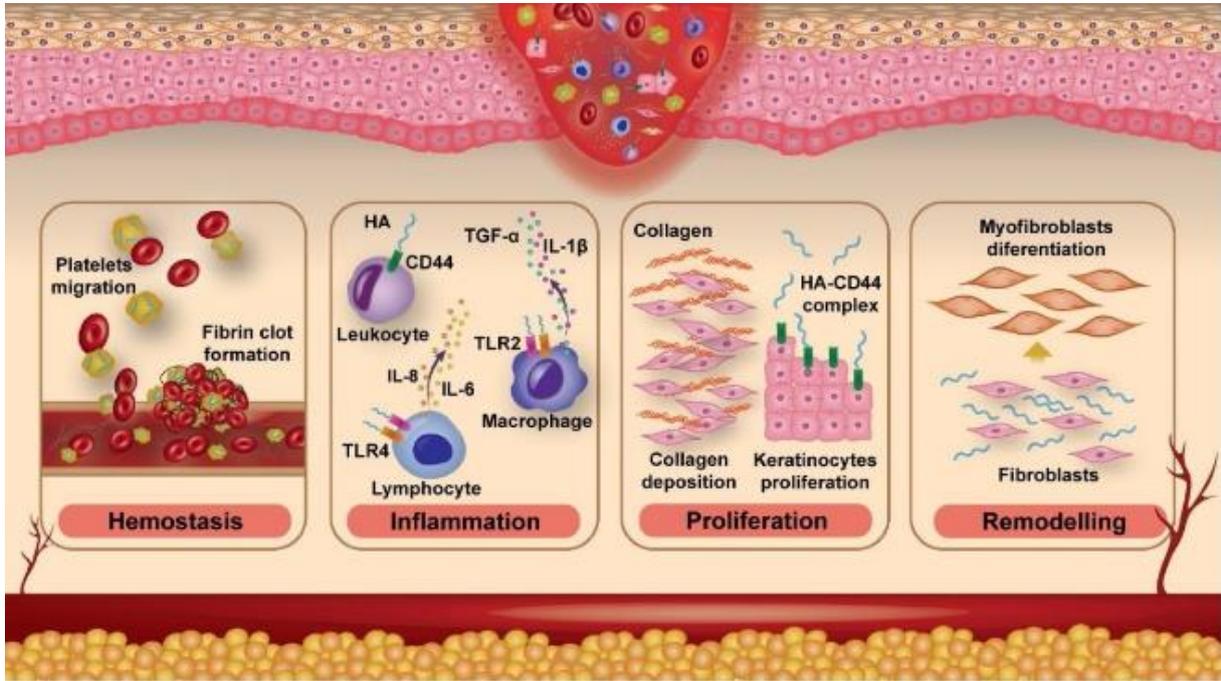


Figure 24 Rôle de l'acide hyaluronique dans les différentes phases de la cicatrisation cutanée (118)

#### 3.2.1. Phase inflammatoire

Sous l'effet des médiateurs de l'inflammation, on observe une vasodilatation au niveau des artérioles et veinules. La concentration élevée en AH présent facilite la diffusion passive de l'eau dans l'espace interstitiel formant alors un œdème qui favorise la migration des cellules inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8) déclenchant d'autres cascades pro-inflammatoires. Il est largement admis dans la littérature, que l'AH de hauts poids moléculaire exerce une activité anti-inflammatoire, alors que les produits de dégradation de faible poids moléculaire de l'AH induisent une inflammation. (Figure 24)

##### a) Rôle pro-inflammatoire (LMW HA)

Les fragments de bas poids moléculaires d'AH (<700 kDa) s'accumulent en cas d'inflammation en raison d'une activité accrue des hyaluronidases et du stress oxydatif. Leurs concentrations sont corrélées à la gravité de la maladie (ex : maladie pulmonaire obstructive, fibrose pulmonaire, arthrite). Les petits fragments se lient au

récepteur CD44, mais également au TLR qui est un acteur clé de la réponse pro-inflammatoire et de la progression tumorale, notamment TLR2 et TLR4.

La liaison LMWHA-TLRs mène à l'initiation de la cascade du facteur de transcription NFκB par le facteur de différenciation myéloïde (MyD88) induisant l'expression génique des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, dont IL-1β, IL-6, TGFβ. Ces récepteurs, jouent également un rôle dans la réponse face aux pathogènes : TLR4 reconnaît le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries Gram négatif, tandis que TLR2 reconnaît le peptidoglycane et le lipopeptide, qui sont des composants de la membrane cellulaire des bactéries à Gram positif. Lorsqu'ils détectent la présence d'une flore pathogène, la production d'AH augmente par stimulation d'endotoxines bactériennes pratiquées sur les fibroblastes. (Figure 25)

b) [Rôle anti-inflammatoire \(HMWHA\)](#)

Plus la chaîne polysaccharidique augmente, plus l'affinité de l'AH avec son récepteur CD44 va s'accroître. Avec cette liaison, il a la capacité de supprimer les cytokines pro-inflammatoires et supprimer la synthèse de MMPs, des protéoglycanes et des prostaglandines (PGE2). La liaison AH-CD44 recouvre la membrane cellulaire et forme une couche protectrice capable de masquer les récepteurs de la mort cellulaire et par conséquent, d'empêcher la cellule d'entrer en apoptose. Plusieurs études suggèrent que son rôle anti-inflammatoire est facilité par son interaction avec la protéine TNF-stimulated-gene-6 (TSG-6), notamment dans la cicatrisation des plaies. Le TSG-6 est une protéine impliquée dans la protection des tissus et dans le remodelage de la MEC.

La voie de signalisation MyD88/NFκB est donc cruciale pour obtenir une bonne cicatrisation de la plaie : cette cascade permet *in fine* la production d'AH de haut poids moléculaire. Le CD44 va éliminer les fragments de bas poids moléculaire qui seront capturés par TLR4, on obtient alors une résolution de l'inflammation avec un retour à l'état de quiescence. <sup>(122,123,124)</sup>

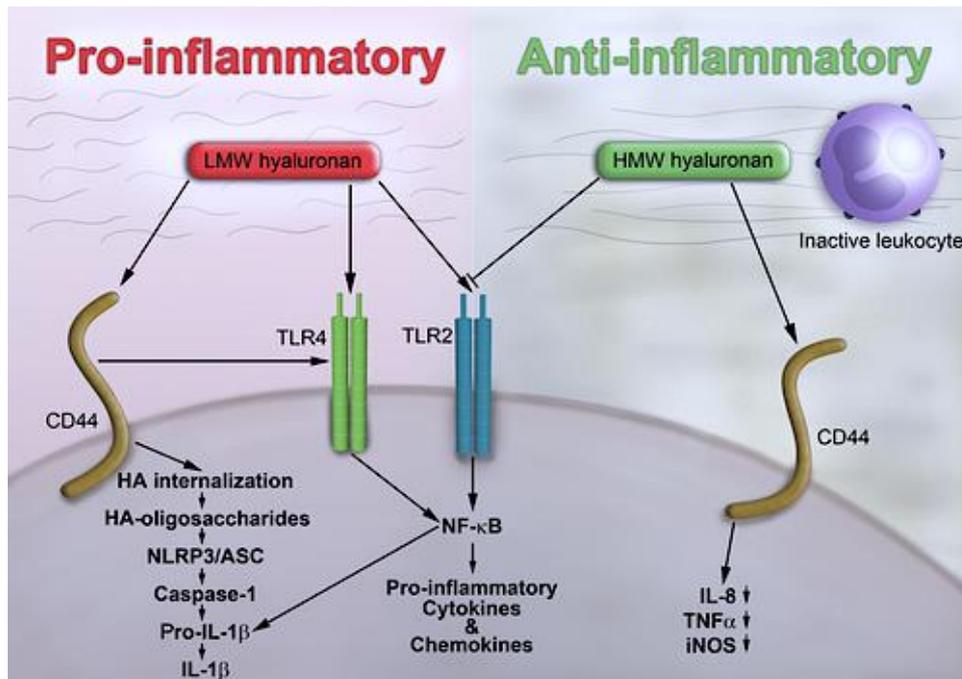


Figure 25 Schéma du rôle des fragments de l'AH dans l'inflammation (125)

### 3.3. Rôle dans l'angiogenèse

De nombreuses études ont montré que la signalisation de l'AH joue un rôle important dans la régulation de l'angiogenèse. Les facteurs pro-angiogéniques régulent la formation de nouveaux vaisseaux. Puis, lorsque la circulation devient fonctionnelle, les facteurs anti-angiogéniques doivent intervenir afin d'éviter toute dérégulation. Nous verrons que cet équilibre est une fois de plus dépendant de la taille des fragments de l'oligomère.

#### 3.3.1. *Activité pro-angiogénique*

Les petits fragments en se liant à CD44 stimulent la prolifération des cellules endothéliales et favorise l'activation des enzymes MMP2 et MMP9 permettant une néo vascularisation du site. De plus, la liaison de l'AH au récepteur RHAMM (ou CD168), présent sur les cellules endothéliales tumorales, permet une réorganisation du cytosquelette entraînant la prolifération des cellules dont les fibroblastes.

Lees et al. ont démontré dans une étude expérimentale chez le rat, que les fragments LMWHA augmentent le flux sanguin et la croissance des vaisseaux sanguins. A l'inverse, le blocage du récepteur RHAMM *in vitro* inhibe la migration

cellulaire. Nous verrons par ailleurs que l'activation de RHAMM induit une réponse inflammatoire qui peut exercer une influence négative sur le processus de cicatrisation de la plaie.

### 3.3.2. *Activité anti-angiogénique*

*A contrario*, l'AH de haut poids moléculaire (HMWHA) en se liant à CD44 bloque les voies de signalisations, il a donc des propriétés anti-angiogéniques. Des expériences *in vitro*, réalisées par Cao et coll, ont démontré que les anticorps anti-RHAMM et anti-CD44 inhibent la prolifération des cellules endothéliales. Le tissu de granulation reste intact en particulier sur les zones mobiles de la peau, tel que les articulations.

### 3.3.3. *Angiogenèse pathologique*

Cependant, en présence d'une tumeur, le complexe AH-CD44 conserve les cellules en quiescence en masquant les récepteurs de la mort cellulaire. Ce complexe empêche la cellule d'atteindre l'apoptose, il adopte alors un rôle dans l'angiogenèse pathologique qui entretient la malignité des tumeurs en leur permettant de garder un état peu différencié tout en fournissant un environnement permettant leur prolifération et la migration des tumeurs. Sans oublier que ces longues chaînes d'AH peuvent être dégradés rapidement en oligomères de petites tailles, qui sont pro-angiogéniques. Ils vont alors concourir à la création de nouveaux vaisseaux sanguins et à la migration des cellules tumorales.

## 3.4. Rôle dans la cicatrisation des tissus mous

Nous venons d'aborder les rôles de l'acide hyaluronique dans la cicatrisation des plaies en général. Les similitudes entre la cicatrisation des plaies cutanées et buccales, nous permet de supposer que l'acide hyaluronique possède des rôles comparables intervenants dans la cicatrisation de tissus mous parodontaux et péri-implantaires.

### 3.4.1. Cicatrisation épithéliale et conjonctive

Lors de la cicatrisation des tissus mous, c'est pendant la phase de prolifération et de remodelage de la MEC que l'activité de l'acide hyaluronique semble être la plus importante. La liaison à son récepteur CD44 favorise la prolifération des cellules endothéliales, des kératinocytes et des fibroblastes, permettant d'accroître la synthèse des fibres de collagène parallèlement à la surface radriculaire. Embery et coll, ont identifié dans tous les tissus parodontaux de l'AH en quantité variables, surtout dans les tissus enflammés non minéralisés où sa teneur est la plus élevée lors de la formation du tissu de granulation. Le complexe AH-CD44 pourrait donc maintenir la viabilité des fibroblastes oraux et augmenter leur capacité migratoire. Ensuite, lorsque le tissu de granulation est formé, l'acide hyaluronique est dépolymérisé et sa synthèse s'arrête. <sup>(128,129)</sup>

Une étude préclinique menée sur des fibroblastes fœtaux et adultes *in vitro* a été publiée récemment. Les résultats indiquent que la liaison AH-CD44 permet d'activer des voies de signalisation pour la synthèse du collagène III et du TGF- $\beta$ 3, caractéristique de la « cicatrisation sans cicatrice ». <sup>(130)</sup> Les auteurs ont observé que la forte concentration du milieu en AH permet aux fibroblastes fœtaux de proliférer et de synthétiser du collagène, contrairement aux fibroblastes adultes. Ce dépôt continu de collagène est caractéristique de la plaie sans cicatrices. Par conséquent, une expression exagérée du récepteur CD44, permettrait une absorption plus importante de l'AH au niveau du site et donc une réduction de la formation de cicatrices.

D'autres études expérimentales menées chez l'animal, ont montré des résultats prometteurs concernant la cicatrisation du tissu conjonctif. L'application topique d'AH sur les plaies chirurgicales favorise la réépithéliisation, l'élasticité du tissu conjonctif et augmente la densité vasculaire. Il permet une protection de l'épiderme en piégeant les radicaux libres et les ROS générés par les ultra-violets. <sup>(131)</sup>

### 3.4.2. Synthèse de la cicatrisation parodontale

Nous avons réalisé un synthèse des différents rôles de l'acide hyaluronique au cours des différentes phases de la cicatrisation des tissus mous parodontaux et péri-implantaires, illustré par le tableau 2 ci-dessous.

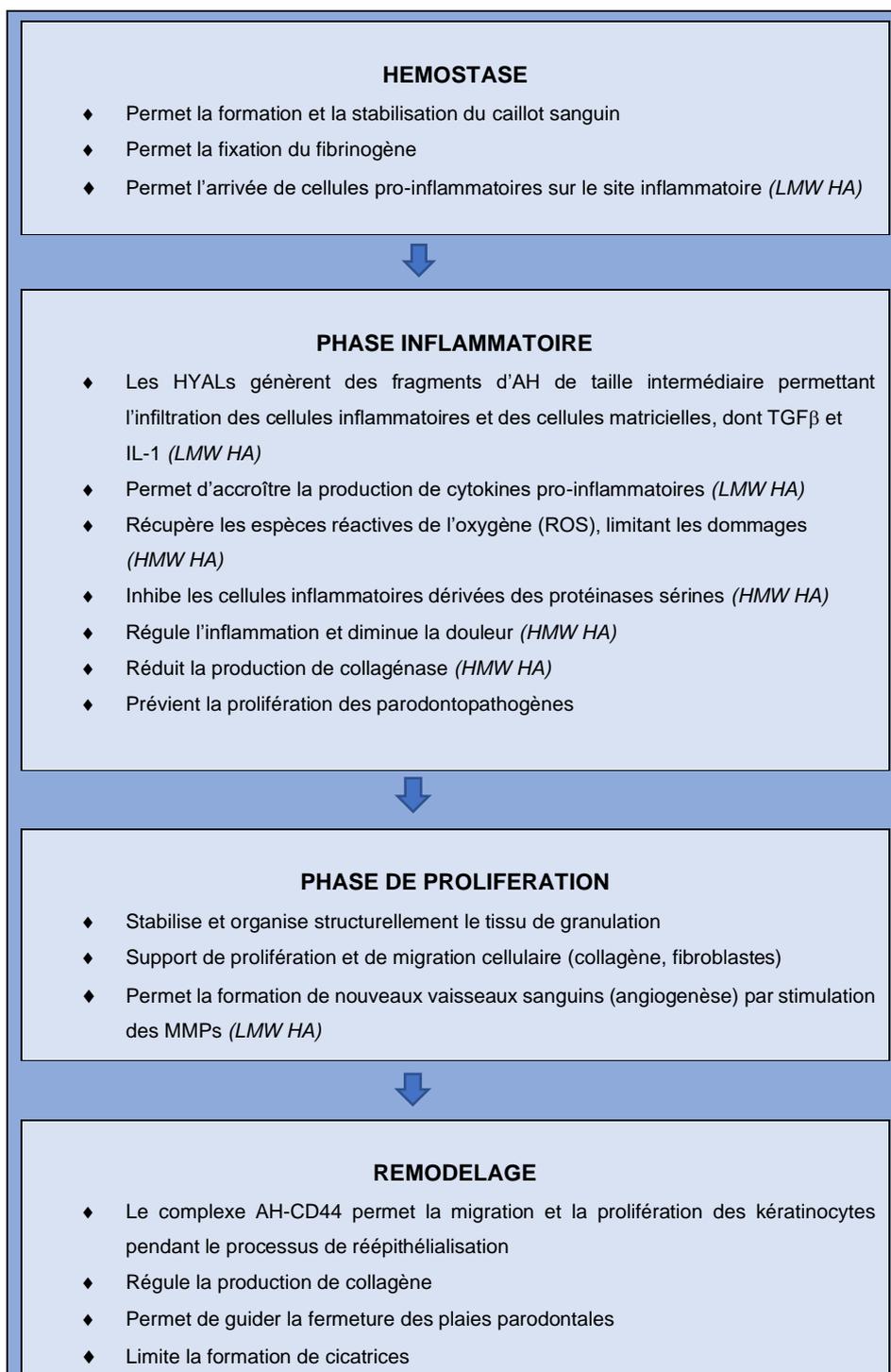


Tableau 2 : Sommaire des différents rôles de l'acide hyaluronique dans la cicatrisation parodontale

## 4. Nouvelles voies de recherches en régénération tissulaire

### 4.1. Régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires

En ce qui concerne la régénération parodontale, il existe peu d'études sur son utilisation en chirurgie reconstructrice. Cependant, dans d'autres domaines, de nouveaux échafaudages à base d'AH sont désormais combinés à des produits biologiques, notamment à des fibroblastes et à des facteurs de croissance impliqués dans le processus de cicatrisation parodontale pour ensuite être encapsulés dans l'hydrogel, comme illustré dans la figure 26 ci-dessous. Deux préparations sont étudiées, Bioregen® et Regenyal Idea Bioexpander® (Regenyal Laboratories, Italy) après leurs implantations dans un tissu avasculaire de la cornée *in vitro* chez un modèle expérimental de l'animal. Les auteurs ont voulu évaluer la biodisponibilité et les caractéristiques pro-angiogéniques des deux produits. Les résultats indiquent une augmentation des taux de VEGF et FGF-2 pendant la première semaine de cicatrisation après application de Regenyal Idea Bioexpander®. Il n'est donc pas exclu que des événements similaires puissent se produire dans les tissus mous parodontaux et péri-implantaires.<sup>(132,133)</sup>

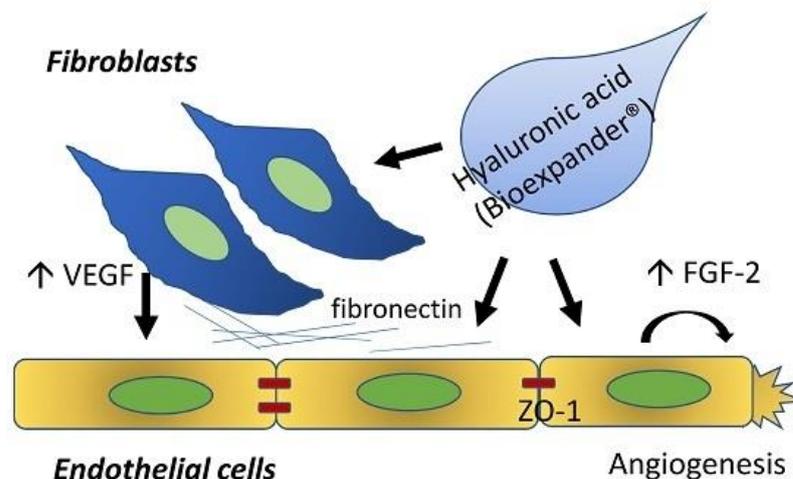


Figure 26 : Effet d'une préparation d'acide hyaluronique sur les fibroblastes et les cellules endothéliales (133)

Dans ce même objectif d'étudier les capacités migratoires et prolifératives des fibroblastes palatins et gingivaux humains, différents auteurs analysent l'influence *in vitro* de nouvelles préparations contenant du hyaluronate lié au BDDE (Hyadent BG®).<sup>(128,135)</sup> D'autres études préliminaires *in vitro* utilisant une autre formulation d'acide hyaluronique couplée à des acides aminés (Aminogam®), illustré en Figure 27.

Les résultats de ces études sur la cicatrisation des tissus mous sont prometteuses. En effet, la prolifération des fibroblastes et la production de fibres de collagènes et de fibronectines semblent favorisées. Les facteurs de croissances impliqués dans la néo-angiogenèse (TGF $\beta$ ) et certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8) impliquées dans la prolifération des kératinocytes sont stimulées. Ces résultats, bien que préliminaires, suggèrent que l'AH pourrait être bénéfique chez des patients présentant des troubles de la cicatrisation des tissus mous.<sup>(136)</sup>



Figure 27 : Malformations vasculaires de la langue chez deux patients (a,e) traités par lasers (b,f). Patient recevant du gel Aminogam(f). Après 5 jours de cicatrisation (c,g). Après 12 jours d'évolution (d,h) <sup>(36)</sup>

#### 4.2. Régénération osseuse

Le processus de cicatrisation osseuse reprend les mêmes grandes étapes que la cicatrisation tissulaire. Mais à la différence près, que le tissu osseux est le siège de remaniements permanents. Les avancées de la médecine régénérative permettent de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la régénération du tissu osseux par l'utilisation des cellules souches. Il est admis que le polymère partage les caractéristiques d'induction osseuse avec certaines substances ostéogéniques (BMP2 et l'ostéopontine) et accélère la régénération osseuse en attirant par chimiotactisme les cellules.<sup>(190)</sup> Récemment, un substitut d'os xénogénique d'origine bovine Cerabone Plus<sup>®</sup> (Botiss<sup>®</sup> GmbH, Germany) dans lequel est incorporé de l'acide hyaluronique, a été étudié *in vitro*, promettant d'améliorer la capacité de migration et de prolifération des ostéoblastes lors des interventions chirurgicales de régénération osseuse parodontales et implantaire. Les résultats sont encourageants mais ne sont pas concluants par manque de preuves.<sup>(134)</sup>

A travers cette deuxième partie de notre travail, nous avons pu apercevoir les nombreuses fonctions cellulaires de l'acide hyaluronique, directes ou indirectes, ainsi que ses voies de signalisations, qui contribuent à améliorer le processus de cicatrisation et de régénération tissulaire. Toutefois, tous ces mécanismes d'actions ne sont pas encore parfaitement élucidés. C'est pourquoi, les recherches scientifiques et technologiques se poursuivent afin de trouver de nouvelles stratégies permettant une meilleure prise en charge de la cicatrisation des plaies en terme d'efficacité et de confort, et parallèlement, à améliorer son utilisation thérapeutique, notamment dans le domaine de la dermatologie et de la chirurgie-dentaire.

En effet, au-delà de ses propriétés cicatrisantes, son action anti-inflammatoire est d'une importance capitale, puisque les maladies et affections buccodentaires sont parmi les maladies non transmissibles les plus répandues dans le monde, selon l'OMS. Les plus courantes étant la carie dentaire, les maladies parodontales et péri-implantaires, et les cancers des lèvres et de la cavité buccale. Chacune de ces maladies constituent un problème de santé publique majeur, au niveau national mais également au niveau mondial. De plus, ces maladies impactent négativement la cicatrisation des tissus mous, et contribuent à détériorer le bien être fonctionnel et émotionnel des patients.

La dernière revue systématique évaluant l'apport de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation des tissus mous, après un traitement parodontal, a été réalisée par Eliezer et al. en 2019, incluant 13 études cliniques randomisées datant de 2001 à 2015. Très peu d'études ont été menées concernant l'apport de l'acide hyaluronique au niveau de la cicatrisation des tissus mous parodontaux et péri-implantaires. C'est pourquoi, nous avons décidé de mener une revue systématique de littérature dans cette troisième partie.

### III. REVUE SYSTÉMATIQUE DE LITTÉRATURE

#### 1. Contexte et objectifs de recherche

L'intérêt thérapeutique multifonctionnel de l'acide hyaluronique dans le processus de cicatrisation des plaies cutanées est potentiellement comparable à la cicatrisation des tissus mous parodontaux et péri-implantaires. Cependant, il existe aujourd'hui une réelle controverse concernant son utilisation en odontologie. Depuis sa découverte, l'acide hyaluronique a suscité un grand intérêt et les études scientifiques concernant ce biopolymère sont en continuelle progression.

Des études publiées, peu nombreuses mais prometteuses, soutiennent les bienfaits de l'acide hyaluronique pour la cicatrisation des tissus mous parodontaux et péri-implantaires, mais à ce jour, aucune étude n'a évalué réellement son efficacité thérapeutique dans ces processus biologiques.

Par conséquent, la présente revue systématique de la littérature a été menée conformément aux lignes directives établis par le *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). L'objectif principal de ce travail, se formule selon la question suivante : « L'acide hyaluronique apporte-t-il un intérêt thérapeutique cliniquement favorable sur la cicatrisation et la régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires ? »

La méthode PICOS « *Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study Designs* » répondant à l'objectif le rechercher est présentée dans le Tableau 2.

Participants	Études sur des patients ayant subisse une intervention sur les tissus mous parodontaux ou péri-implantaires
Interventions	Application de l'acide hyaluronique en tant qu'adjuvant topique
Comparaisons	Toute intervention médicale ou contrôle placebo
Outcomes	Mesure des indices cliniques (PPD, BOP, GI, PI, CAL), œdème, temps de cicatrisation, douleur, et/ou taille des plaies
Study Design	Essais cliniques contrôlés randomisés (ECR)

Tableau 2 : Méthode PICOS

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Stratégie de recherche et identification de recherche

La recherche électronique a été effectuée dans les bases de données publiques les plus courantes : PubMed/Medline, Cochrane Library, Science Direct et ResearchGate. Cette recherche a permis de recenser un total de 150 000 publications et 20 000 brevets pour le « *Hyaluronan* ». La recherche a été complétée manuellement, et nous nous sommes limités aux études publiées entre 2015 et 2022. Ensuite, plusieurs équations de recherche ont été élaborées. Les termes *Medical Subject Heading* (MeSH) suivants ont été utilisés et combinés pour la recherche avancée :

- *Hyaluronic acid AND oral wound AND soft tissue*
- *Hyaluronic acid AND wound AND periodontitis*
- *Hyaluronic acid AND wound AND periimplantitis*
- *Hyaluronic acid AND oral wound*
- *Hyaluronic acid AND mucositis*
- *Hyaluronic acid AND gingivitis*
- *Hyaluronic acid AND wound AND dental implant*
- *Hyaluronic acid AND oral wound healing*

Par ailleurs, nous avons utilisé les équivalents anglais “(hyaluronic OR hyaluronate OR hyaluronan) and (periodontal OR periodontally OR periodontitis OR periodontics)”.

### 2.2. Critères d'éligibilité

Afin d'être inclus dans notre analyse, les articles ont dû répondre aux critères d'inclusion bien définis suivant :

- Les études au plus haut niveau de preuves : Les revues systématiques, les méta-analyses et les études randomisées contrôlées ;
- Les articles disponibles en langue anglaise et/ou française ;
- Articles publiés entre 2015 et 2022 ;
- Les études portant sur l'application d'AH en tant qu'adjuvant pour la cicatrisation de la muqueuse buccale

- Les études portant sur l'application d'AH en tant qu'adjuvant du traitement parodontal et implantaire
- Ainsi que les études fondées sur l'utilisation de l'acide hyaluronique pour le traitement des mucosites résultants de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

Toutes les études d'observations rétrospectives et prospectives, les séries de cas, les rapports de cas, les études animales, les articles de synthèse, les éditoriaux, les thèses et mémoires, ainsi que les articles publiés antérieurement à l'année 2015, ou manquant d'informations concernant les méthodologies de l'étude clinique ont été exclus.

Les articles qui n'ont pas été inclus dans notre étude portaient sur les thèmes suivants :

- L'utilisation de l'acide hyaluronique dans les chirurgies sinus lift ;
- L'action de l'acide hyaluronique sur la régénération osseuse, et/ou l'ostéointégration
- L'effet de l'acide hyaluronique sur la modification de tension des fils de sutures ;
- Les articles portant sur la cicatrisation cutanée et les injections intradermiques
- L'effet de l'acide hyaluronique sur les cellules souches mésenchymateuses pulpaire ;

A partir des 346 études que nous avons trouvées, nous avons retenu 26 publications qui respectaient les critères précédemment cités. Le diagramme de flux est retrouvé dans la Figure 28.

### **2.3. Extraction des données**

Toutes les recherches et extractions des données ont été réalisées par l'auteur. Les données incluaient le nombre de patients, leur âge moyen, le site et le type d'intervention, les matériaux utilisés, la période de suivi, le taux de survie des implants et les complications survenues.

Les données ont été extraites par la lecture des articles. Aucun des auteurs des articles inclus n'a été contacté pour obtenir des informations supplémentaires.

#### **2.4. Sélection des données**

La sélection des articles, telle que définie par les critères d'inclusion et d'exclusion fixés au préalable, a été effectuée pour chaque étape de lecture des titres, des résumés puis du texte.

La recherche initiale dans les bases de données électroniques a permis d'identifier 247 articles sur PubMed et 99 articles sur Cochrane Library, soit au total 346 études. Une évaluation des titres a permis d'éliminer 276 articles jugés non pertinents, et nous avons supprimés 28 références en double. 42 articles ont donc été retenus pour une analyse plus approfondie.

Ensuite, la lecture des résumés nous a permis d'exclure 7 articles de notre étude, ainsi que 3 articles supplémentaires car accessibles sur aucune base de données. Au total, 32 études ont été jugés aptes à une analyse plus approfondie. Après une lecture intégrale du texte, nous avons exclus 6 études pour diverses raisons.

C'est pourquoi, nous avons donc finalement retenu 26 études traitants les effets de l'acide hyaluronique sur les tissus mous parodontaux et péri-implantaires (Tableau 3).

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée grâce au logiciel Zotero.

### 3. Résultats

Figure 28 : Diagramme de flux PRISMA de la revue de la littérature effectuée

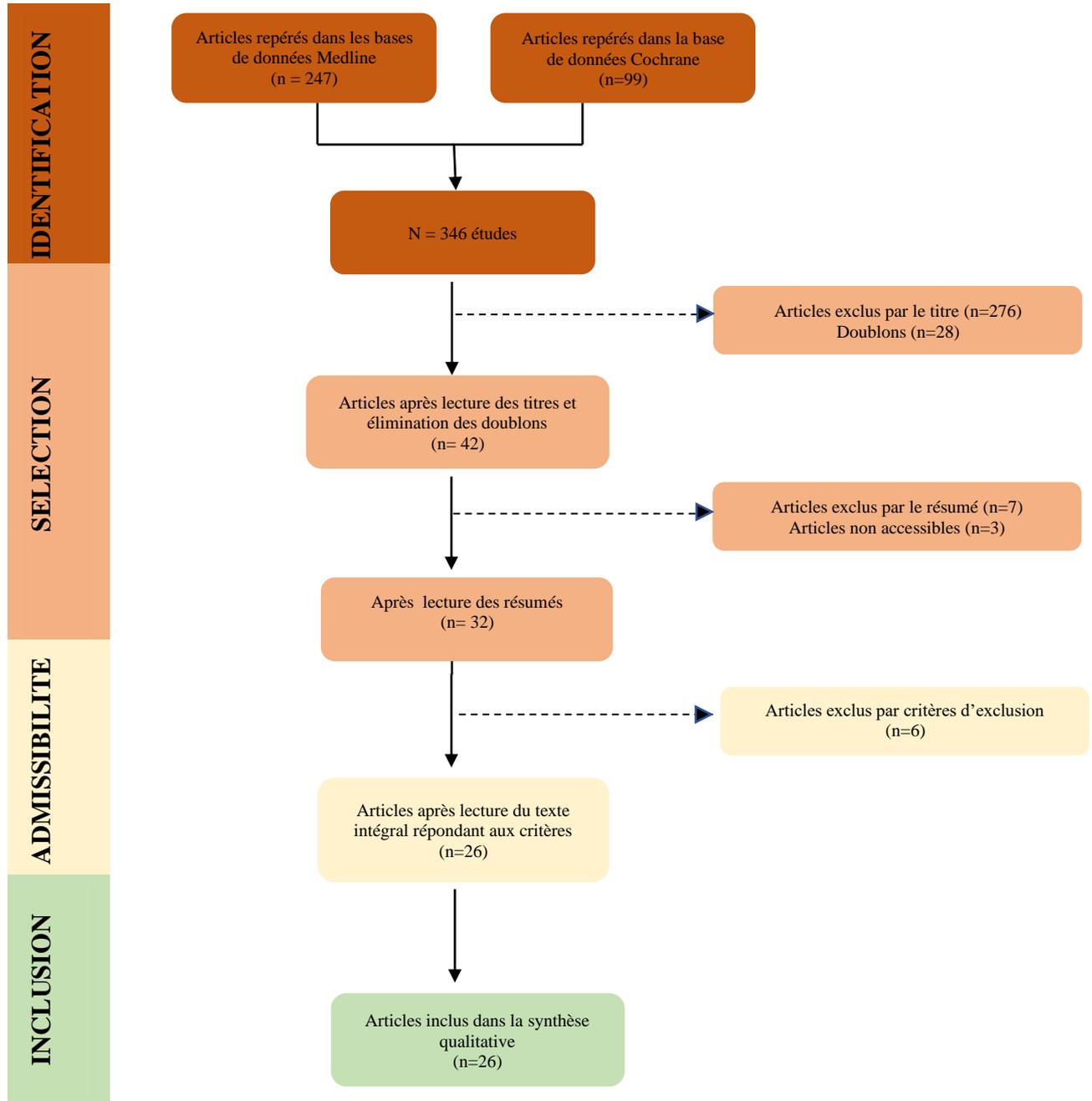


Tableau 3 : Caractéristiques des études incluent dans notre recherche systématique

Auteurs, années	Population d'étude	Groupe contrôle	Traitement et matériaux utilisés	Paramètres évalués	Résultats cliniques et complications	Conclusion	Période de suivi
<b>AH et tissus mous</b> <i>Canciani et al, 2021</i> (139)	40 patients > 18 ans Moyenne 34 ans	<b>Test</b> : AHplus <b>Contrôle</b> : Absence de traitement	Application de l'AH plus gel (Aminogam gel) 3x/jours, sur les tissus mous gingivaux, après avulsion des 3 <sup>e</sup> molaires mandibulaires	Traitement histologique par biopsie des tissus mous : évaluation de l'infiltrat cellulaire, de la densité microvasculaire (MVD)	<b>MVD</b> : groupe AH ▲ 11.91% ± 3% ; Contrôle ▲ 8,62% ± 2% (p<0,001) <b>Production fibre de collagène I</b> : AH ▼ 18,92% ± 7% ; contrôle ▼ 18.45% ± 5% (p<0,001)	Effet bénéfique : néo angiogenèse	10 jours
<i>Yildirim et coll, 2018</i> (140)	36 patients, adultes	<b>Test 1</b> : Gel AH 0,2% (Gengigel) + Peripac <b>Test 2</b> : Gel AH 0,8% + Peripac <b>Contrôle</b> : Peripac seul	La zone palatine est recouverte d'un pansement parodontal. Les groupe AH reçoivent une application AH à J1 et J3.	Évaluation de l'inconfort des patients post-op et cicatrisation de la plaie des sites palatins lors d'une greffe gingivale libre (FGG)	<b>Douleurs</b> : Test 1 et Test 2 ▼ (p>0,001 et p<0,001 respectivement) à J3 et J7 <b>Score VAS</b> : ▼ test 1 et 2 (p=0,03 et p=0,02) à J3 <b>EC</b> : test 1 et 2 ▲ atteint à J21, contrôle atteint à J42	Effet bénéfique sur la douleur post-opératoire	3 jours ; 7 jours ; 14 jours ; 21 jours ; 42 jours
<i>Gürbüz et coll, 2020</i> (141)	40 patients Moyenne 45 ans	<b>Test</b> : AH <b>Contrôle</b> : Absence de traitement	Application topique de 2mm d'épaisseur (20mg/ml d'AH) Hyadent sur l'ensemble du lit receveur avant suture. Sur le site palatin donneur une application topique de 2mm d'épaisseur d'AH est réalisée.	Évaluation de la vascularisation et des dimensions (largeur, hauteur et épaisseur) du site donneur (palatin) et receveur après une greffe gingivale libre, par Periflux	<b>LDF receveur</b> : test AH ▲ à J4, J7 et J14 (p=0,013, p=0,020 et p=0,028) Aucune différence pour J10 et J30 <b>LDF donneur</b> : aucune différence dans les deux groupes (p>0,05) <b>Dimensions verticales</b> : test AH ▲ (p<0,001) à J30	Effet bénéfique au niveau du site receveur	4 jours ; 7 jours ; 10 jours ; 14 jours ; 30 jours
<i>Trombelli et coll, 2018</i> (142)	37 patients (38.4 - 61.6 ans)	<b>Test</b> : Curasept Trattamento Rigerante <b>Contrôle</b> : Chlorhexidine (0,2%)	Réalisation d'un bain de bouche de 10mL (0,2% CHX, 0,2% AH + ADS) après une chirurgie (flap surgery) pendant 1min pendant 21jours	Évaluer la cicatrisation gingivale post-opératoire, le niveau de plaque (PII), l'indice de saignement (BS), et la coloration de la gencive	<b>GHI score</b> : Aucune différence, J7 test AH 5.5; témoin 6.0 J21 test AH 5.0; témoin 6.0 <b>PII</b> : Pas de changement significatif J7 test AH 1.3 ; témoin 1.1 J21 test AH 1.8; témoin 1.8 <b>GI</b> : J7 test AH ▲ 1.2 (p<0,001); témoin 0,5 (p=0,002). J21 test AH ▼ 0,5; témoin 0,3	Aucune différence significative entre les deux groupes	7 jours ; 21 jours

Auteurs, années	Population d'étude	Groupe contrôle	Traitement et matériaux utilisés	Paramètres évalués	Résultats cliniques et complications	Conclusion	Période de suivi
Kalil et al. 2022 <sup>(143)</sup>	24 patients Moyen 23ans	<b>Contrôle</b> : Placebo <b>Test</b> : Hyadent BG	Bain de bouche à 0,2% à tous les groupes pendant 1min avant la GGL. Application topique sur le site donneur et injection dans l'éponge de collagène du site receveur de l'AH. Fermeture des sites avec pansement Septo-pack	Effet de l'AH à la suite d'une greffe gingivale libre sur l'inconfort du patient et la cicatrisation des tissus mous	<b>Douleurs site donneur</b> : groupe test ▼ (p<0,05) à J7 <b>Dimensions verticales</b> : ▼ J0 : test 169±21, contrôle 183±22 6mois : test 147±30, contrôle 139±32 Pas de différence significative (p>0,05)	Effet bénéfique sur la douleur post-opératoire	7jours ; 6 mois
Murat Afat et al. 2019 <sup>(144)</sup>	60 patients 18-30 (22.3)	<b>Groupe 1</b> : L-PRF seul <b>Groupe 2</b> : L-PRF + éponge AH <b>Contrôle</b> : aucun traitement	Éponge Hyaloss Matrix est placée entre les deux couches de L-PRF dans le groupe 2.	Cicatrisation des tissus mous après avulsions M3 mandibulaires, complications post-op : alvéolites, douleurs, hémorragies	<b>Healing score</b> : (J7) L-PRF group 1.6± 0,5; L-PRF+AH 1.5±0.51; Contrôle 2.75±0.55 (J14) L-PRF group 1.1± 0,64; L-PRF+AH 1.1±0.64; Contrôle 2.25±0.55 (J21) L-PRF group 0.35± 0,49; L-PRF+AH 0.3±0.47; Contrôle 1.7±0.47 <b>Complications post-op</b> : Aucune infections post-opératoires n'a été observé dans cette étude	Effet bénéfique	7jours ; 14jours et 21 jours
Hassan et al. 2021 <sup>(145)</sup>	39 patients 24-49 ans	<b>Groupe I</b> : MEBO (Julphar) <b>Groupe II</b> : AH (Gengivel 0,2%) <b>Groupe III</b> : Absence de traitement	Bain de bouche à 0,125% de Chx 2x/jours (1min) pendant 2sem. Préparation du site receveur selon Zucchelli. Le gel est appliqué sur le site donneur et recouvert par une membrane Pericem. 3j après la membrane est retirée	Effet du MEBO par rapport à l'utilisation d'AH au niveau du site palatin : douleurs post-op, délai de cicatrisation, taille de la plaie	<b>Douleurs VAS</b> : ▼ à J1 et J7 dans chaque groupe, sans différence significative A J3, ▼ le score le plus faible est dans le groupe I et II, et le plus élevé dans le groupe III (p=0.008) <b>Consommation analgésique (mg)</b> : ▼ dans les 3 premiers jours pour groupe I et II (p<0.05) <b>Taille de la plaie</b> : Entre J0 et J3 ▲ groupe II. A J7, ▲ groupe I et II. A J14 et J21 ▲ dans le groupe I (p>0.05)	Effet bénéfique sur la réduction de la douleur	3jours ; 7jours ; 14 jours ; 21 jours et 42 jours
Ruggiero et al. 2018 <sup>(146)</sup>	137 patients, >18 ans Candidats HSCT	<b>Groupe A</b> : Mucosamin+ SRP <b>Groupe B</b> : CHX + SRP <b>Groupe C</b> : Mucosamin <b>Groupe D</b> : CHX	Application de Mucosamin en spray 3-4 fois par jours pendant 2min après une première séance de détartrage et surfaçage radiculaire (DSR).	Effet de l'AH sur la cicatrisation des plaies et la gestion de la douleur à la suite d'une mucosite buccale après transplantation de cellules souches hématopoïétiques	<b>Score WHO</b> : ▼ Groupe A vs B (p=0.03). ▼ Groupe A vs D (p<0.005) ; ▼ groupe C vs D (p=0.007) <b>Score OMAS</b> : ▼ Groupe A vs B (p=0.009) stade OMAS 1 et 2 ; ▼ Groupe C vs D (p=0.04) stade OMAS 3	Effet bénéfique	4 ans

Auteurs, années	Population d'étude	Intervention	Traitement et matériaux utilisés	Paramètres évalués	Résultats cliniques et complications	Conclusion	Période de suivi
Marin S et al, 2020 <sup>(147)</sup>	30 patients 59.5 ±9.37 Diabète type 2	<b>Contrôle</b> : aucun traitement <b>Test</b> : AH 0,8%	Application sur le site d'extraction l'acide hyaluronique (Gengigel 0,8%) et dans l'alvéole.	Évaluation de l'efficacité de l'AH sur la cicatrisation des tissus mous après une extraction dentaire, sur le taux de fermeture de la plaie, et la douleur (VAS)	<b>WCR</b> : ▲ groupe AH sur toute la période (p<0.01) <b>WHS</b> : ▲ meilleure cicatrisation groupe AH, surtout à J10 (p=0.006) et J15 (p=0.021) <b>VAS</b> : aucune différence entre les deux groupes (p>0.05)	Effet bénéfique les premiers jours	5j, 10j, 15j, 20 <sup>th</sup> , 25 <sup>th</sup> jours
Cankaya et al, 2020 <sup>(111)</sup>	40 patients 18-40 ans	<b>Contrôle (CG)</b> : pas de traitement <b>Test (TG)</b> : gel AH	Application d'un gel AH (Hyadent) en seringue après l'intervention sur toute la surface en massant pendant 2min, puis renouveler à J3, J7 et J14	Évaluation de l'effet de l'AH sur la cicatrisation des tissus mous après une frénectomie assistée par laser (SiroLaser Advanced Plus)	<b>PI, GI, PPD</b> : aucune différence entre les deux groupes à J0 <b>Taille de la plaie</b> : J0 groupe AH 70.78±0.68, J14 21.16±0.87 (p<0.001) T0 Contrôle 70.85±0.82, J14 32.26±1.43 (p<0.001)	Effet bénéfique sur la réduction de la taille de la plaie, la vitesse de cicatrisation	3jours, 7jours et 14jours
Palala et al, 2019 <sup>(148)</sup>	56 patients	<b>Test 1 (SG)</b> : Curasept ADS (CHX+AH 0,2%) <b>Test 2 (CG)</b> : Curasept (CHX 0,2%) <b>Contrôle (PG)</b> : placebo	Rinçage avec la solution pendant 1min après la biopsie d'une lésion bénigne, et 2x/jours pendant 15jours	Évaluation de la cicatrisation des tissus mous buccaux et de la douleur post-opératoire après une chirurgie au laser	<b>PHI</b> : A 7 jours, ▲ 67.25% pour SG, 58.67% pour CG, et 54.55% pour PG. A 14 jours, ▲ 94.35% pour SG, 77.79% pour CG, et 78.98% pour PG. (p=0.001) <b>NRS</b> : Aucune différence entre les deux groupes	Aucune différence sur la douleur, mais augmente la cicatrisation des plaies	7jours ; 14 jours
Guazzo et al, 2018 <sup>(149)</sup>	136 patients 19-24 ans	<b>Test</b> : AH-AA <b>Contrôle</b> : placebo	Application dans l'alvéole de 2mL de produits (Aminogam), puis suture de la plaie	Évaluation de l'effet de l'AH combiné aux aminoacides par application topique après une chirurgie traumatique (extraction M3)	<b>Wound déhiscence</b> : 27.4% à 7jours pour AH et 36.4% pour le contrôle (p=0.28) A 14j, 21.4% et 36,0% respectivement (p=0.10) <b>VAS</b> : 31.8±7.2 à 7jours pour AH et 30.2±7.3 pour le contrôle (p=0.21) A 14j, 43.2±6.0 et 41.8±6.2 respectivement (p=0.25)	Aucune différence	7 jours, 14 jours
<b>AH et maladies paro</b>							
Olszewska-Czyz, 2022 <sup>(150)</sup>	100 patients 25-65 ans (médian 51ans)	<b>Test</b> : AH <b>Contrôle</b> : aucun traitement	Le gel Hyadent BG est appliqué comme adjuvant au niveau des poches parodontales existantes dans le groupe d'étude.	Évaluer l'effet de l'AH lors d'une thérapeutique parodontale initiale sur les marqueurs du stress oxydatif par prélèvement salivaire.	<b>TAC (mmol/l)</b> : test AH et contrôle ▲ (p<0.01), différence significative <b>UA (µmol/mg)</b> : test AH et contrôle ▲ (p<0.001), différence significative <b>GSH (µmol/mg)</b> : test AH et contrôle ▲ (p=0.35) <b>GR (U/g)</b> : test AH et contrôle ▲ (p=0.47)	Effet bénéfique sur la capacité antioxydante et la concentration en acide urique	3 mois

Auteurs, années	Population d'étude	Intervention	Traitement et matériaux utilisés	Paramètres évalués	Résultats cliniques et complications	Conclusion	Période de suivi
<i>Olszewska-Czyz, 2021</i> <sup>(151)</sup>	100 patients 25-65 ans (médian 51ans)	<b>Test</b> : AH <b>Contrôle</b> : absence de traitement	Le gel Hyadent BG est appliqué comme adjuvant au niveau des poches parodontales existantes dans le groupe d'étude.	Évaluation de l'impact de l'AH en tant qu'adjuvant dans le traitement de la parodontite sur l'indice de plaque, le saignement au sondage, la profondeur de sondage parodontal et le niveau d'attache clinique.	<b>BOP</b> : test AH et contrôle ▼ (p<0.001) <b>PPD</b> : test AH et contrôle ▼ (p=0.70) Aucune différence significative <b>CAL</b> : test AH et contrôle ▼ (p<0.01)	Effet bénéfique sur le saignement et le niveau d'attache clinique	3 mois
<i>Lobato et al. 2019</i> <sup>(152)</sup>	16 patients 40-70 ans	<b>Contrôle</b> : absence de traitement <b>Test</b> : AH	Application sous-gingivale d'AH à 0,8% (Gengivel) du côté de l'essai, en direction apico-coronaire sans incorporer d'air. SRP réalisé en amont sur toutes les dents.	Mesure des scores de plaque, saignement au sondage, profondeur de sondage et niveau d'attache clinique	<b>FMPS</b> : ▼ diminution dans les deux groupes (p>0.05) <b>GI</b> : ▼ diminution dans les deux groupes (p>0.05) avec M1 (p=0.011) <b>BOP</b> : groupe test ▼ (p<0.001) <b>PPD</b> : ▼ diminution dans les deux groupes <b>CAL</b> : groupe test ▼ (p<0.001) Deux groupes : Amélioration de tous les paramètres cliniques (p<0,005).	Effet bénéfique sur le saignement	6 semaines ; 12 semaines ; 6 mois
<i>Boccalari et al. 2021</i> <sup>(153)</sup>	50 patients 35-40 ans	<b>Test</b> : AH-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (BMG Pharma) <b>Contrôle</b> : Placebo	Rinçage buccal 2x/jours pendant 30sec avec 10mL de bain de bouche (peroxyde d'hydrogène à 1,80% et hyaluronate à 0,10%) après le brossage des dents pendant 21 jours.	Évaluation de l'indice de plaque, inflammation gingivale, dans le traitement de la gingivite induite par la plaque dentaire.	<b>PI</b> : ▼ diminution dans les deux groupes (p=0.783) <b>GI</b> : ▼ diminution dans les deux groupes avec différence significative pour le groupe AH (p=0.022)	Effet bénéfique	7 jours (T1) ; 21 jours (T2)
<i>Omer B et al 2018</i> <sup>(154)</sup>	33 patients 41.1 ± 9.6	<b>Contrôle</b> : SRP <b>Test</b> : AH + SRP	Application en intra sulculaire de 1mL de 0,2% gel AH en seringue (Aftamed) après le SRP	Après 6 semaines post-opératoire, études des paramètres cliniques : Mesure des scores de plaque, saignement au sondage, profondeur de sondage et niveau d'attache clinique	<i>A 6 semaines</i> <b>PI</b> : groupe HA ▼ 1.06 ±0.24 ; contrôle ▼ 0.97 ±0.39 (p=0.001) <b>GI</b> : groupe HA ▼ 0.73 ±0.52 ; contrôle ▼ 0.88 ±0.55 (p=0.251) <b>PPD</b> : groupe HA ▼ 4.15±1.92 mm ; contrôle ▼ 5.33 ±0.99 mm (p=0.001) <b>CAL</b> groupe HA ▼ 4.88 ±1.08 mm ; contrôle ▼ 5.42 ±0.97 mm (p=0.001)	Effet bénéfique	6 semaines ;

Auteurs, années	Population d'étude	Intervention	Traitement et matériaux utilisés	Paramètres évalués	Résultats cliniques et complications	Conclusion	Période de suivi
Mamajiwala et al, 2021 (155)	20 patients 39.9 ± 4.18	<b>Contrôle</b> : Placebo <b>Test</b> : AH en gel	Application du gel à 0,8% (Gengigel) après OFD (Open Flap Debridement)	Les paramètres cliniques mesurées sont : indice de plaque (PI), l'index gingival (GI), la profondeur de poche (PPD), Le niveau d'attache clinique (CAL) et la récession gingivale (GR), à T0, 6mois puis 12 mois.	<b>CAL</b> : 6 mois : groupe HA ▼ 5.6 ± 0.74mm ; contrôle ▼ 6.8± 0.76mm (p=0.017) 12 mois : groupe HA ▼ 4.0 ± 0.56mm ; contrôle ▼ 5.4± 0.82mm (p<0.001) <b>PPD</b> : 6 mois : groupe HA ▼ 4.5mm ± 0.51mm ; contrôle ▼ 5.2± 0,61mm (p<0.001) 12mois : groupe HA ▼ 3.1mm ± 0.58mm ; contrôle ▼ 4.3± 0,47mm (p<0.0018) <b>GR</b> : 6 mois : groupe HA ▲ 1.05 ± 0.7 ; contrôle ▲ 1.75± 0,71mm (p<0.004) 12 mois : groupe HA ▲ 1.1 ± 0.74mm ; contrôle ▲ 2.0± 0,72mm (p<0.006) <b>PI et GI</b> : ▼ dans les deux groupes non significatifs (p>0.05)	Effet bénéfique	6 mois ; 12 mois
Al-Shammari et al, 2018 (156)	24 patients 24-57 ans	<b>Test</b> : AH + SRP <b>Contrôle</b> : SRP	Application de 1mL en sous gingival HA à 0,8% en seringue sous forme de gel (Gengigel) après SRP	Analyse des paramètres cliniques de 48 sites des 24 patients sélectionnés. Et analyse du FVC pour quantifier le taux de hBD-2 présents.	<b>PI</b> : ▼ dans les deux groupes à 6sem et 12sem avec une différence significative pour AH (p<0.005) <b>GI</b> : ▼ dans les deux groupes à 6 et 12sem (p<0.005) <b>PBI</b> : ▼ dans les deux groupes à 6sem et 12sem (p<0.005) <b>hBD-2</b> : ▼ groupe contrôle, mais ▲ groupe test AH (p<0.005)	Effet bénéfique sur le taux hBD-2	6 semaines ; 12 semaines
Nguyen et al, 2021 (157)	28 patients 733 poches parodontales	<b>Test</b> : AH + SRP <b>Contrôle</b> : SRP	Application de 1 mL dans la poche parodontale d'AH à 0,2% (Gengigel) immédiatement après SRP et après 1semaine, 2semaine, 3semaine.	Paramètres cliniques et analyse de la plaque sous-gingivale : quantités (PCR) de bactéries parodontopathogènes Pg, Td, Fn et Tf	<i>Après 6semaines</i> : Paramètres cliniques des groupes test et contrôle ▼ sans différence significative : <b>PLI, PPD et CAL</b> (p>0.05) <b>GI</b> : groupe HA ▼ 0.23 ± 0.45mm ; contrôle ▼ 0.87± 0,72mm (p<0.001) <b>BOP</b> : groupe HA ▼ 13.39 ; contrôle ▼ 20.37 (p=0.009) <b>Fn (Fusobacterium nucleatum)</b> : ▼ Contrôle 5.08±1.64 et test AH 3.43±2.76 (p=0,030)	Effet bénéfique	6 semaines

Auteurs, années	Population d'étude	Groupe contrôle	Traitement et matériaux utilisés	Paramètres évalués	Résultats cliniques et complications	Conclusion	Période de suivi
Pilloni et al, 2019 <sup>(103)</sup>	30 patients 21-47 ans	<b>Contrôle</b> : CAF <b>Test</b> : CAF + cross-link HA	Utilisation de l'AH (Hyadent BG) en adjuvant sur les surfaces radiculaires après une chirurgie par lambeaux avancés coronairement (CAF) pour le traitement des récessions gingivales de classe I (Miller)	Réduction de la récession (RR) Gain d'attache clinique(CAL), Profondeur de poche(PPD), La largeur du tissu kératinisé(KT), couverture des racines (CRC) morbidité post-opératoire (inconfort, douleur)	<b>RR</b> : Test ▼ 2.7mm, contrôle ▼ 1.9 mm (p=0.007) différence significative <b>CAL</b> : ▼ 3mm test, ▼ 2mm groupe contrôle <b>KT gain et PPD</b> : Aucune différence (p>0.05) <b>CRC</b> : test 80% ; contrôle 33% (p<0.05) <b>MRC</b> : test 93.8 ± 13% ; contrôle 73.1 ± 20.8% (p=0.003) <b>Edème et inconfort</b> ▼ significativement avec AH	Effet bénéfique	18 mois
Pilloni et al, 2021 <sup>(158)</sup>	126 patients 18-65 ans	<b>Contrôle</b> : placebo <b>Test</b> : AH	Utilisation de l'AH (Hyadent BG) appliqué à deux endroits différents à 3 mois d'intervalle, sur une durée d'un an.	Évaluation des indices cliniques : profondeur de poche, saignement au sondage, indice de plaque, récession, attache clinique et la présence de bactéries parodontopathogènes	<b>PDD</b> : ▼ dans les deux groupes à 6 mois et 12 mois (p<0.001 ; p<0.001 respectivement) <b>CAL</b> : ▼ dans les deux groupes (p<0.001) entre T0 et T6mois <b>BOP</b> : ▼ dans les deux groupes, test 77.4% (T0) à 37.7% (12mois) ; contrôle 67.2% à 23.8% (p<0.001) <b>PI</b> : ▼ dans les deux groupes, test 41.9% (T0) à 26.2% (12mois) ; contrôle 28.1% à 21.9% (p>0.005) <b>Tf et Fn</b> : ▼ significative de Tf à 6 mois pour test (p=0.003). Fn ▼ dans les deux groupes (p>0.05)	Effet bénéfique	3mois ; 6mois ; 9 mois ; 12 mois
Pilloni et al, 2021 <sup>(159)</sup>	32 patients 18-65 ans	<b>Contrôle</b> : EMD + SLA <b>Test</b> : AH + SLA	Après la levée du lambeau, une SRP et application EDTA 24% 2min est réalisée dans les 2 groupes. Utilisation de l'AH (Hyadent BG) en seringue pour le groupe test, tandis que le groupe témoin est traité avec Emdogain, appliqué directement au niveau du défaut osseux.	Évaluation des indices cliniques : le niveau d'attachement clinique (CAL), la profondeur de sondage (PPD), la récession gingivale (REC) et le saignement au sondage.	A 24 mois, <b>PDD</b> : ▼ dans les deux groupes, test (3.31+0.70) et témoin (4.5+0,97) (p<0,001) <b>CAL</b> : ▼ dans les deux groupes, test (2.19+1.1mm) et témoin (2.94+1.12) (p=0,067) <b>REC</b> : ▲ groupe test (1.12+1.02) groupe témoin (1.56+0.73) (p>0.05) <b>BOP</b> : ▼ dans les deux groupes (p>0.05)	Effet bénéfique	12 mois ; 18 mois et 24 mois

Auteurs, années	Population d'étude	Groupe contrôle	Traitement et matériaux utilisés	Paramètres évalués	Résultats cliniques et complications <sup>1</sup>	Conclusion	Période de suivi
<b>AH et péri implantite</b>							
<i>Soriano-Lerma et al. 2019</i> <sup>(160)</sup>	54 patients, 108 échantillons	<b>Test</b> : HA 0,8% <b>Contrôle 1</b> : Excipient <b>Contrôle 2</b> : Absence de traitement	Le groupe test a reçu une application simple d'un gel HA à 0,8% (Gengivel) dans la poche péri-implantaire au cabinet, puis un gel à 0,2% (Gengivel) par le patient 3fois/jours pendant 45 jours	Évaluation de l'effet de l'AH sur le microbiote présent autour de l'implant chez des patients souffrants de péri-implantite avec un an minimum de mise en charge	<b>Strate 1</b> : aucune différence <b>Strate 2</b> : ▼ après application de l'AH <i>Streptococcus, Veillonella, Rothia et Granulicatella</i> (p<0.05) <b>Strate 3</b> : ▼ dans le groupe AH, <i>Prevotella et Campylobacter</i> (p<0.05)	Effet bénéfique	45 jours
<i>Sanchez-Fernandez et al, 2021</i> <sup>(161)</sup>	61 patients 100 implants	<b>Test</b> : HA 0,8% <b>Contrôle 1</b> : gel excipient d'exopolysaccharide (galactomannan) <b>Contrôle 2</b> : absence de traitement	Le groupe test a reçu une application simple d'un gel HMW-HA à 0,8% (Gengivel) dans la poche péri-implantaire au cabinet, puis un gel à 0,2% quotidiennement en ambulatoire par le patient 3fois/jours après le brossage, pendant 45 jours	Évaluation des effets de l'AH sur les variables cliniques péri-implantaires et sur la concentration des marqueurs pro inflammatoires contenus dans le liquide crévicaire chez des patients atteints de péri-implantite (IL-1β and TNF-α)	<b>PPD</b> : ▼ test AH et contrôle 1 à 45j et 90j (p<0.01) que dans les deux groupes témoins, <b>BOP</b> : ▼ Test AH et contrôle 2 à 90j (p=0.07) <b>CAL</b> : ▼ tous les groupes (p>0.05) <b>Il1β à 45j</b> : Contrôle 2 ▲ (100±96) et ▼ AH (49±47) avec P=0.04	Effet bénéfique	45 jours ; 90 jours
<i>Genovesi et al, 2017</i> <sup>(162)</sup>	40 patients Age 54.7+12.1 Implant unitaire	<b>Test</b> : 9mL Dentosan (CHX 0,2%) + 6mL Aftamed (AH 25mg/100g) <b>Contrôle</b> : 15mL de CHX à 0,12% (Dentosan)	Bains de bouche réalisés 2x/jours le matin et le soir 1min, pendant 15 jours après une chirurgie implantaire pour les deux groupes.	Évaluation de l'incidence d'évènements indésirables post-chirurgicaux au niveau des sites implantaires chez des patients traités avec deux bains de bouche. Ainsi que l'œdème post-opératoire, l'indice de plaque, l'indice de saignement, la profondeur de poche au sondage et la coloration des muqueuses.	<b>Oedeme</b> : A 3h, groupe AH (9/11) 45%, groupe Chx (15/3) 83% (p<0.005); A 2 jours groupe AH (4/16) 20%, groupe Chx (14/4) 78% (p<0.0005) 49±47) <b>PI</b> : ▼ dans les deux groupes, entre 3h et 15jours p<0.005 pour AH et Chx <b>BIMP</b> : ▼ dans les deux groupes, entre 3h et 15jours p<0.005 pour AH et Chx <b>Staining index</b> : ▼ dans les deux groupes, entre 3h et 15jours p<0.005 pour AH et Chx	Effet bénéfique significatif sur la réduction de l'œdème post-op	3h, 2 jours et 15 jours

<sup>1</sup> BIMP (Bleeding Index on Marginal Probing) – BOP (Bleeding on Probing) – BS (Bleeding Score) – CAF (Coronally Advanced Flap) – CAL (Clinical Attachment Level) – CHX (Digluconate de chlorhexidine) – FGG (Free Gingival Graft) – FMBS (Full Mouth Bleeding Score) – FMPS (Full Mouth Plaque Score) – GCF (Gingival Crevicular Fluid) – GHI (Gingival Healing Index) – GI (Gingival Index) – GSH (Concentration of Total Glutathione) – GR (Activity of Glutathione Reductase) – LDF (Laser Doppler Flowmetry) – NRS (Numeric Rating Scale) – OFD (Open Flap Debridment) – PRA (Periodontal Risk Assessment) – PBI (Papillary Bleeding Index) – PHI (Percentage Healing Index) – PI (Plaque Index) – PPD (Probing Pocket Depth) – PSR (Periodontal Screening and Recording) – SRP (Scaling and Root Planning) – TAC (Total Antioxydant Capacity) – TBI (Total Body Conditioning Regimen) – UA (Concentration of Uric Acid) – WCR (Wound Closure Rate) – WHS (Wound Healing Scale)

Tableau 4 : Principales caractéristiques des produits commerciaux à base d'acide hyaluronique utilisés dans l'étude

Nom	Substance	Poids moléculaire	Compagnie
Aftamed Oral gel (15mL)	240mg/100g d'AH	High molecular	Bioplax Limited (Wallington, United Kingdom)
Aftamed Oral Mouthwash (150mL)	25mg/100g d'AH	High molecular	Bioplax Limited
Aminogam Gingival gel (15mL)	Sodium hyaluronate à 1,2% et acides aminés (glycine, leucine, proline, lysine) à 2%	Low molecular	Errekappa Euroterapici (Spa, Italy)
Perhyal Rinse	Ialuvance Complex (Hydrogen Peroxide/Hyaluronic Acid/Glycine)	NR BMG0703	BMG Pharma S.p.A. (Milan, Italy)
Gengigel gel (20mL)	Acide hyaluronic 0,2% (soit 200mg/100mL)	High molecular	Ricerferma (Milan, Italy)
Gengigel Forte gel (8mL)	Sodium Hyaluronate 0,8%	High molecular	Riceferma
Curasept Mouthwash ADS Implant (200mL)	Acide hyaluronique 0,20% + Chlorhexidine 0,20% + ADS	High molecular	Curasept S.p.A. (Saronno, Italy)
Hyadent BG (1mL)	2mg d'AH et 16mg d'AH réticulé par seringue	High molecular	Regedent AG (Zurich, Suisse)
Hyaloss Matrix®	Fibres d'ester d'AH (HYAFF™) avec de l'alcool benzyliques (entre 20 à 60mg/mL)	Low & High molecular	Meta G.C.M. (Reggio Emilia, Italy)
Mucosamin Mouthwash (250mL)	Sodium hyaluronate et acides aminés	NR	Professional Dietetics S.p.A. (Milan, Italy)

### 3.1. Apport sur la cicatrisation des tissus mous parodontaux

Guazzo et al <sup>(149)</sup>, ont étudié les effets biologiques de l'acide hyaluronique enrichi en acides aminés (Aminogam®) sur la cicatrisation des plaies buccales après une avulsion dentaire. Les patients tests ont reçu une seule application après l'acte chirurgical, tandis que le groupe témoin effectuait un rinçage avec une solution saline. Les résultats de cette étude indiquent qu'une seule application ne suffit pas à promouvoir une meilleure cicatrisation des tissus mous. Cependant, la perception de la douleur est atténuée, et le taux de déhiscence est plus faible dans le groupe traité.

C'est pourquoi, Canciani et al. <sup>(139)</sup> ont étudié les mêmes effets biologiques de l'Aminogam®, après une avulsion dentaire. Dans cette étude, les patients traités ont reçu une application topique du gel, 3 fois par jours pendant 10 jours. D'après les analyses histologiques et immunologiques de la gencive prélevée par biopsie, les sites traités par l'AHplus ont montré une vitesse de cicatrisation plus rapide que les sites témoins. De plus, les auteurs ont pu visualiser une densité microvasculaire plus élevée, avec une orientation mieux organisée des fibres de collagène en faisceaux dans les sites tests.

A partir de ces données, on suppose que l'application topique d'AH enrichi sur la plaie après une avulsion dentaire des 3<sup>e</sup> molaires mandibulaires, est bénéfique à partir de plusieurs applications dans l'alvéole. En effet, Guazzo et al. n'obtiennent pas de résultats concluants concernant la vitesse de cicatrisation contrairement à Canciani et al. qui ont réalisé plusieurs applications, dans des circonstances cliniques similaires. Il aurait peut-être fallu répéter l'application du gel plusieurs fois par jours, sur plusieurs jours. Cependant, l'application a permis une diminution de la douleur post-chirurgicale, donc d'améliorer le confort du patient, mais également de réduire l'œdème ainsi que le risque infectieux. De plus, les résultats obtenus après la biopsie des tissus, semblent confirmer l'action pro-angiogénique et pro-inflammatoire de la formulation d'acide hyaluronique combiné à des acides aminés, favorisant la néovascularisation du site, et la synthèse de collagène par les fibroblastes gingivaux.

Ces résultats sont encourageants et rejoignent d'autres auteurs : Barbosa et al. ont observé que la supplémentation d'antioxydants, comme les vitamines C, la vitamine E et le zinc, semblait améliorer la protection contre le stress oxydatif chez des

enfants brûlés, réduisant alors le temps de cicatrisation de leurs plaies.<sup>(163)</sup> Chow et Barbul en 2014, signalent que ce mélange d'antioxydants composé de vitamines E et C et de zinc minéral, jouait un rôle clé dans la synthèse du collagène, la croissance et la réplication cellulaire, ainsi que dans le fonctionnement du système immunitaire pendant le processus de cicatrisation.<sup>(164)</sup>

Ruggiero et al, démontrent également que l'utilisation d'un vaporisateur AH couplé à des vitamines (Mucosamin®) permet de réduire la sévérité et la durée de la mucite et par conséquent l'inconfort du patient, mais également de réduire l'étendue des lésions qui surviennent après une chimiothérapie ou radiothérapie. Ces résultats préliminaires encourageants peuvent suggérer l'utilisation d'un gel HAplus riche en vitamines chez les patients atteints de maladies ou d'affections qui nuisent à la guérison des tissus mous.<sup>(146)</sup>

Mucosamin® est un composé vaporisateur contenant du hyaluronate de sodium et une réserve d'acides aminés précurseurs de collagène (AAs), qui agit sur la cicatrisation des plaies et la gestion de la douleur. Les AAs stimulent les fibroblastes pendant les différentes phases de cicatrisation. Grâce aux propriétés de ses composants, ce spray agit sur le stade de la mucite ulcéreuse créant une couche protectrice qui réduit la douleur et accélère la récupération clinique.

Les auteurs étudient 68 patients devant subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) qui ont été traités par Mucosamin® en cas de mucosites buccales (OM). Ils ont appliqué 3 à 4 fois par jour des pulvérisations sur les lésions en le maintenant pendant 2min.

L'évaluation des 4 groupes repose sur trois scores caractérisant la mucite buccale, illustrée par le Tableau 5 :

- La classification selon l'OMS (WHO) datant de 1979
- L'échelle visuelle analogique (VAS) allant de 0 à 10
- L'échelle OMAS (Oral Mucosistis Assessment Scale), introduite en 1996, par une équipe de spécialistes en médecine bucco-dentaire, d'oncologues, et d'infirmières aux Etats-Unis, en Europe et au Canada.

Échelle	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>OMS</b>	Aucun symptôme	Érythème, sensation désagréable	Érythème, ulcères, alimentation solide possible	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible	Alimentation <i>per os</i> impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire
<b>OMAS</b> Ulcération	Aucune lésion	Lésion < 1cm <sup>2</sup>	Lésion 1-3 cm <sup>2</sup>	Lésion > 3 cm <sup>2</sup>	
Érythème	Aucun érythème	Non grave	Sévère		

Tableau 5 : Échelles utilisées dans l'étude caractérisant les mucites buccales

Selon les échelles OMS et OMAS, les auteurs ont ensuite divisés les lésions en deux groupes :

- Mucosite légère : OMS grade 1 et 2, OMAS grade 1
- Mucosite sévère : OMS grade 3 et 4 et OMAS grade 2 et 3

Les résultats de l'étude concernant le score OMS, montre une différence significative ( $p < 0.05$ ) entre le groupe A et D, ainsi que le groupe C et D. Les patients traités par Mucosamin® présentent des formes moins sévères de mucosites bucco-pharyngées ( $p < 0,005$ ). Concernant l'échelle OMAS, les patients des groupes A et C ont développés des formes plus légères. Une différence statistiquement significative a été observée pour la muqueuse à l'échelle de l'OMAS de grade 1 entre les groupes A et B ( $p < 0.05$ ). Enfin, les auteurs ont observé que plus de 70 % des lésions du groupe A ont disparu dans les 7 jours (70,3 %) et seulement 37,6 % pour le groupe B, 50 % pour le groupe C et seulement 32,4 % pour le groupe D. En comparant le groupe A avec le groupe B, on a constaté une différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p = 0,02$ ), ainsi qu'entre le groupe A et le groupe D ( $p = 0,03$ ).

Les résultats de l'étude montrent que les sujets traités par application de Mucosamin® ont développé moins de symptômes, avec l'apparition de lésions moins sévères que le groupe ayant reçu un bain de bouche à base de chlorhexidine. On peut supposer alors que l'utilisation de Mucosamin® a joué un rôle décisif et protecteur dans la survenue de mucosites. Son utilisation permet également de réduire la durée de cicatrisation chez ces patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette conclusion permet de conforter la nécessité de créer une équipe pluridisciplinaire entre les oncologues et les chirurgiens-dentistes, pour gérer les complications de la sphère buccale chez ces patients.

Murat Afat et al. <sup>(144)</sup>, dans leur étude ont analysé les effets du L-PRF seul et les effets du L-PRF combiné à l'acide hyaluronique (Hyaloss Matrix®) après l'avulsion d'une dent de sagesse mandibulaire, pendant 21 jours. Une nouvelle échelle de cicatrisation des plaies est utilisée dans cette étude, permettant d'évaluer différents indices : la déhiscence de la plaie, la qualité du tissu de granulation remplissant l'alvéole et la profondeur entre le tissu de granulation précoce et le bord de la plaie. Cette nouvelle échelle est une combinaison de l'indice de cicatrisation gingival de Landry et al. <sup>(165)</sup> et de l'échelle de cicatrisation des plaies utilisée par Cervelli.

Les résultats indiquent de meilleurs scores de cicatrisation pour le groupe ayant bénéficié du L-PRF seul et du groupe L-PRF combiné à l'AH, par rapport au groupe témoin. Cependant, le groupe AH-PRF obtient de meilleurs résultats que le groupe PRF à partir du 7<sup>e</sup> jour sans être statistiquement significative. Aucun effet indésirable ni effet secondaire n'a été observé pour le L-PRF et l'AH.

Le L-PRF est la dernière génération des concentrés plaquettaires à avoir été développé pour une utilisation en chirurgie orale et maxillo-faciale. Le caillot de fibrine L-PRF, contient également des plaquettes et leucocytes permettant la libération progressive pendant plus de 7 jours de protéines comme la vitronectine, la fibronectine et facteurs de croissance (TGFβ1). Cet exsudat est adsorbé par l'éponge d'acide hyaluronique, en raison des propriétés de fixation des cytokines. C'est pourquoi on suggère que l'utilisation de l'AH sous forme d'une éponge solide, plutôt que sous forme de gel ou en pulvérisation, va agir comme une membrane de protection PRF, et va permettre la délivrance d'AH en quantité suffisante au niveau de la plaie pendant les premières semaines de cicatrisations.

Ainsi, la combinaison du L-PRF à l'acide hyaluronique en tant que matrice (Hyaloss Matrix®), peut être un moyen efficace d'améliorer la cicatrisation des tissus mous. De plus, il pourrait être utilisé pour prévenir les infections post-opératoire, bien que d'autres études, avec des groupes d'études plus importants, sont nécessaires.

Marin et al. <sup>(147)</sup>, ce sont concentrés dans leur étude à l'efficacité de l'AH à 0,8% (Gengigel®) dans le processus de cicatrisation des tissus mous après une avulsion dentaire chez des patients atteints de diabète de type 2 non contrôlé. Une seule application d'AH à 0,8% est appliquée dans l'alvéole dentaire du groupe test après l'avulsion dentaire. C'est la première étude où l'analyse est photographique (Nikon

D5100). Les résultats indiquent un meilleur taux de fermeture de la plaie (WCR) ainsi qu'une vitesse de cicatrisation plus importante (WHS) dans les groupes traités ( $p < 0.05$ ). A 5 jours, le taux WCR pour le groupe témoin était de  $29,11\% \pm 15.94$ , et pour le groupe AH de  $51,35\% \pm 18.35$ , tandis qu'au 25<sup>e</sup> jour, le taux WCR du groupe témoin était de  $74,5\% \pm 12.94$  et pour le groupe AH de  $84,36\% \pm 7.76$ , soit une différence significative ( $p < 0.05$ ). Concernant le taux de cicatrisation (WHS), cliniquement, il a des différences statistiquement significatives entre les groupes surtout le 10<sup>e</sup> jour ( $p = 0,006$ ) et le 15<sup>e</sup> jour ( $p = 0,021$ ). Les scores de douleurs (VAS) diminuent pendant toute la période de suivi, pour le groupe témoin il passe de 2,68 à 0,36 et pour le groupe AH de 3,04 à 0,60 ( $p > 0.005$  dans les deux groupes).

Le diabète de type 2 représente plus de 90% des formes de diabète et sa prévalence est en nette hausse ces dernières années, parfois silencieuse. Les manifestations du diabète contribuent à l'infection et au retard de cicatrisation. C'est pourquoi, nous pouvons en conclure à la suite de cette étude, que l'utilisation de l'acide hyaluronique est bénéfique chez ces patients, notamment lors des premiers jours post-opératoires, peut améliorer la cicatrisation des tissus mous après une chirurgie.

Yildirim et al. quant à eux <sup>(146)</sup>, évaluent les effets de deux concentrations différentes d'acide hyaluronique topique (Gengigel® 0,2% et 0,8%) pendant 6 semaines, sur l'inconfort post-opératoire et la cicatrisation des plaies des sites de donneurs après une greffe gingivale libre. Le gel a été appliqué sur les sites donneurs le premier jour puis protégé par un pansement parodontal dans les deux groupes d'essais, tandis qu'aucune application n'a été réalisée dans le groupe témoin. Une nouvelle application est réalisée le 3<sup>e</sup> jour. La douleur et la sensation de brûlure ont été enregistrées à l'aide d'une échelle visuelle analogique (VAS).

Les résultats indiquent que les groupes d'essais 1 (AH 0,2%) et essais 2 (AH 0,8%) ont éprouvé moins de douleur que le groupe témoin, au 3<sup>e</sup> jour et au 7<sup>e</sup> jour ( $P < 0,001$  et  $P < 0,001$ , respectivement). Le score moyen de « sensation de brûlure » était plus élevé dans le groupe témoin le 3<sup>e</sup> jour que dans les groupes test 1 et 2 ( $P = 0,033$  et  $P = 0,02$ , respectivement). Tous les patients ont obtenu une épithélialisation complète dans les deux groupes d'essais le 21<sup>e</sup> jour, alors qu'elle a été obtenue au 42<sup>e</sup> jour dans le groupe témoin. Les groupes d'essai ont affiché de meilleurs scores de correspondance des couleurs que le groupe témoin ( $p < 0.005$ ).

C'est pourquoi, les auteurs concluent que l'application topique d'AH présente un impact positif sur la douleur post-opératoire, la sensation de brûlure et accélère la cicatrisation de la plaie palatine en termes d'épithélisation et de correspondance des couleurs.

La comparaison de deux formulations d'acide hyaluronique avec des poids moléculaires différents par Yildirim et al. a permis de mettre en évidence une supériorité en faveur du gel à 0,2% au niveau de la cicatrisation des plaies palatines à partir du 7<sup>e</sup> jour. C'est pourquoi Hassen et al. <sup>(145)</sup> ont utilisé de l'AH à 0,2% dans cet essai clinique plutôt que du 0,8%.

Les auteurs avaient pour objectif comparer l'effet du MEBO (*Moist Exposed Burn Ointment*) (groupe I) par rapport au gel d'acide hyaluronique à 0,2% (Gengigel®) correspondant au groupe II, à la suite d'une greffe muco-gingivale avec un prélèvement palatin. Les greffons prélevés ont une épaisseur uniforme allant de 1 à 1,5mm. L'application d'acide hyaluronique en gel est réalisée à l'aide d'une seringue, au niveau du site donneur palatin, avant la mise en place du *periodontal pack* (Pericem). Une nouvelle application est réalisée le troisième jour, permettant d'. Ils ont ensuite étudié pendant 42 jours, les effets à la fois de l'AH et du MEBO

Le MEBO est un extrait de plante pure, d'origine naturelle, contenant du bêta-sitostérol, du *Phellodendron amurense*, du *Scutellaria baicalensis*, du *Coptis chinensis*, du *Pheretima aspergillum*, de la cire d'abeille et de l'huile de sésame. C'est une formulation brevetée aux Etats-Unis depuis 1995. Le MEBO aurait un effet analgésique et antibactérien, tandis que son composant, le bêta-sitostérol, aurait un effet anti-inflammatoire. Ces pommades sont couramment utilisées pour le traitement des brûlures du premier et second degré, ainsi que pour favoriser le remodelage des plaies chirurgicales.

Les résultats de la présente étude ont montré une réduction significative de la douleur post-opératoire, mesurée par EVA, dans le groupe MEBO par rapport au groupe AH et au groupe témoin le 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jour. Pour une comparaison intergroupe entre MEBO et AH, il n'y a aucune différence significative en termes de score EVA. Les patients ont également consommé moins d'analgésiques que le groupe témoin : le groupe I n'a plus consommé d'analgésique à partir du 2<sup>e</sup> jour, tandis que le groupe II et III à partir du 4<sup>e</sup> jour, reflétant l'effet analgésique et anti-inflammatoire puissant du

MEBO. Tous les groupes ont montré une réduction significative de la taille de la plaie du jour 0 au jour 42, sans aucune différence significative entre les groupes.

Nous admettons alors que l'application topique de MEBO ou d'un gel à base d'acide hyaluronique à 0,2% sur une plaie palatine à la suite d'une greffe, peut réduire la douleur post-opératoire et favoriser la cicatrisation des tissus. Les effets anti-inflammatoires et anti-oxydants de leurs principaux composants actifs ont permis d'accélérer l'épithélialisation de la plaie. Néanmoins, l'application de MEBO a produit des effets encore plus favorables sur la réduction de la douleur et une meilleure correspondance des couleurs qui reflète le processus de cicatrisation. Le mécanisme du  $\beta$ -sitostérol n'est pas encore entièrement élucidé, mais il semble stimuler la microcirculation et affecter le mécanisme des prostaglandines, impliquées dans la survenue de la douleur et de l'inflammation. Ceci expliquerait son pouvoir cicatrisant et sa supériorité face à l'utilisation de l'acide hyaluronique dans cette étude, et pourrait intégrer l'arsenal thérapeutique du chirurgien-dentiste.

Gürbüz *et al.* <sup>(141)</sup> ont observé l'application topique de la formulation Hyadent BG<sup>®</sup> sur les sites donneurs et receveurs à la suite d'une greffe gingivale libre avec prélèvement palatin. L'étude diffère des autres études portant sur le sujet, puisqu'elle ne repose pas sur une auto-évaluation du patient, mais sur des mesures quantitatives (largeur, épaisseur et hauteur) et objectives réalisées par un examinateur avec un « laser doppler flowmetry » non invasif (5010 Periflux). L'application du gel contenant 20mg/ml de hyaluronate est réalisé par le même opérateur. Il dispose avec l'aide d'une aiguille jetable (12mm de long avec 0,3mm de diamètre) le gel en seringue, sur le site receveur, avant la suture du greffon. Puis une nouvelle application topique est réalisée après hémostase (1 à 2mm d'épaisseur) sur le site receveur. Aucune application n'est réalisée pour le groupe contrôle et sur les sites donneurs.

Il n'y a pas de différence statistique entre le groupe AH et le groupe contrôle au niveau des indices per-opératoires. Les résultats montrent une augmentation significative de la vascularisation dans le groupe AH du site receveur (LDF-R) notamment la première semaine (J4  $p=0.013$  et J7  $p=0.020$ ), réduisant le rétrécissement de la greffe et en particulier en direction verticale. Aucune différence n'est trouvée au 10<sup>e</sup> jour entre les deux groupes. Puis, au 14<sup>e</sup> jour les valeurs LDF-R sont meilleures dans le groupe contrôle que le groupe AH ( $p=0,028$ ), sans différence

significative au 30<sup>e</sup> jour entre les deux groupes. Les valeurs des sites donneurs (LDF-D) sont plus importantes dans le groupe AH pour toute la période post-opératoire, sans différence significative ( $p > 0,05$ ). Au 30<sup>e</sup> jour, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la largeur et l'épaisseur du greffon dans le groupe AH que le groupe contrôle, mais sa hauteur est plus importante ( $p < 0,001$ ). Le pourcentage de changement d'épaisseur et de hauteur du greffon est plus faible dans le groupe AH que le groupe contrôle respectivement ( $p = 0,028$  et  $p < 0,001$ ).

Cette étude est la première à chercher à évaluer l'effet de l'acide hyaluronique sur le site donneur et receveur en utilisant des données data indépendantes des patients. Les données à la fin de l'étude, au 30<sup>e</sup> jour, sont en faveur de l'utilisation de l'acide hyaluronique. Son application a permis de limiter le rétrécissement du greffon dans sa hauteur, soit en direction apico-coronaire, durant toute la durée de la cicatrisation. De plus, la cicatrisation des muqueuses au 4<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour de cicatrisation s'est accélérée, pouvant alors s'interpréter par une néo-vascularisation accrue du site augmentant ainsi la qualité de la cicatrisation. Cependant, l'impossibilité de maintenir l'acide hyaluronique en gel au niveau de la plaie palatine donne des résultats moins concluants. Une autre approche serait d'utiliser une autre formulation permettant de le maintenir plus longtemps sur le site et de limiter sa biodégradation rapide. D'autres études pourraient être conduites en couplant l'AH à des membranes au niveau du site donneur, comme Yildirim et al.<sup>(140)</sup>

Khalil et al.<sup>(143)</sup> ont observé quant à eux dans leur étude clinique contrôlée et randomisée, l'application d'AH par voie topique (Hyadent BG®) après une greffe gingivale libre sur la douleur post-opératoire du site donneur, pendant 6 mois. Dans le groupe d'étude, l'acide hyaluronique a été appliqué une seule fois par voie topique sur l'ensemble du lit receveur avant la mise en place du greffon. Une application est réalisée également au niveau du site donneur et injecté dans l'éponge de collagène placée au niveau du site. Aucune application n'a été réalisée dans le groupe témoin. Le recueil des données pour évaluer la douleur est réalisée avec une échelle visuelle analogique. Des photographies cliniques (Nikon D3400) sont réalisées durant toute la durée de l'étude pour analyser numériquement les dimensions des greffons au cours de la cicatrisation via un programme d'analyse informatique sur Java (*ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*).

Les résultats indiquent des douleurs post-opératoires moins importantes pour le groupe AH au niveau des sites donneurs lors de la première semaine de cicatrisation, contrairement au groupe contrôle ( $p < 0,05$ ). La douleur post-opératoire au niveau du site receveur est ressentie comme plus importante pour le groupe témoin le premier jour post-opératoire. La correspondance des couleurs de la greffe gingivale, et le taux de rétrécissement du greffon, ne montrent pas de différences significatives entre les deux groupes ( $p > 0,05$  et  $p > 0,05$ ).

La greffe gingivale libre est une technique exigeante sur le plan technique, et associée à des douleurs post-opératoires fréquentes, parfois importantes, réduisant le confort des patients et pouvant compromettre la cicatrisation. Malgré les limites de cette étude, l'application d'AH a permis d'exercer une action antalgique pour les patients au niveau du site donneur jusqu'à 7<sup>e</sup> jour. Cela peut s'expliquer par la stabilisation du caillot sur le site permettant d'accélérer la cicatrisation, mais aussi par l'action angiogénique de l'acide hyaluronique. Cependant, l'absence de différence significative sur le rétrécissement de la zone greffée, pourrait s'expliquer par une technique chirurgicale atraumatique réalisée par le chirurgien, ainsi qu'une stabilisation rapide de la greffe prévenant alors l'endommagement des vaisseaux greffés et la déshydratation du tissu. On pourrait envisager de comparer les effets de l'acide hyaluronique sur un échantillon plus grand et une période de suivi plus longue pour pouvoir obtenir des résultats concluants.

Dans une autre étude clinique de 2020, Cankaya et al. <sup>(111)</sup> évaluent l'effet de l'application de l'AH après une frénectomie assistée au laser, sur la vitesse de cicatrisation des tissus et la douleur post-opératoire. Une application topique d'AH (Hyadent BG®) en seringue d'1mL est appliquée après l'incision du frein au laser dans le groupe test en massant pendant 2min pour améliorer l'absorption du produit. Une application est renouvelée à J1, J2 et J3. Le groupe contrôle ne reçoit aucune des applications. Des photographies cliniques sont réalisées durant toute la durée de l'étude et analysées numériquement via un programme d'analyse informatique sur Java (*ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*). Les mesures des aires tissulaires sont réalisées tout de suite après l'acte chirurgical, puis au 3<sup>e</sup> jour, 7<sup>e</sup> jour et 14<sup>e</sup> jour. Le pourcentage de changement de la surface tissulaire au 14<sup>e</sup> jour note une plus grande différence dans le groupe AH que le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ). Les mesures au 3<sup>e</sup> jour post-opératoire, sont déterminées dans le groupe AH par

65.09±2.76 mm<sup>2</sup> et dans le groupe contrôle par 68.39±0.59 mm<sup>2</sup>, montrant alors une différence significative entre les deux groupes (p<0,001). Au 7<sup>e</sup> jour post-opératoire, le groupe AH (54.06±1.86 mm<sup>2</sup>) et le groupe contrôle (62.20±1.44 mm<sup>2</sup>) montrent une différence significative (p<0,001). Au 14<sup>e</sup> jour post-opératoire, le groupe AH (21.16±0.87 mm<sup>2</sup>) et le groupe contrôle (32.26±1.43 mm<sup>2</sup>) montrent une différence significative (p<0,001). En comparant les résultats, les valeurs relevées sont meilleures pour le groupe AH (p<0,01). Le confort post-opératoire est évaluée avec une échelle visuelle analogique (EVA). Pendant les différentes phases de la cicatrisation, au 3<sup>e</sup> jour, 7<sup>e</sup> jour, 14<sup>e</sup> jour et 21<sup>e</sup> jour, le score obtenu pour le groupe AH est inférieur à celui de groupe témoin (p<0,001).

Cette étude présente des résultats significativement différents entre le groupe test AH (70.11%) et contrôle (54.47%), concernant la réduction de la taille de la plaie à J3, J7 et J14 après la frénectomie, qui démontre la supériorité de l'acide hyaluronique. En effet, les différentes applications ont permis d'accélérer considérablement la cicatrisation des tissus, en facilitant la diffusion des nutriments, et la migration et la prolifération des kératinocytes. Cela suggère que l'application par massage de la zone traitée favorise l'efficacité du gel. De plus, la douleur post-opératoire et l'inconfort du patient reportés par le score de l'EVA sont moindres. Par conséquent, la perception et la satisfaction du patient après l'acte chirurgical sont améliorées. Bien que la littérature ait largement démontré les bénéfices sur la réduction de la douleur et l'accélération de la cicatrisation tissulaire de l'utilisation des lasers, on pourrait envisager une étude incluant un groupe témoin réalisant une incision au scalpel.

Palaiia et al. <sup>(148)</sup> évaluent la cicatrisation des tissus mous après une biopsie excisionnelle d'une lésion bénigne de la muqueuse buccale au laser diode. Les auteurs comparent l'efficacité d'une solution composée d'acide hyaluronique et de digluconate de chlorhexidine (Curasept® ADS 020) en la comparant avec une solution de digluconate de chlorhexidine seule et une solution placebo. Aucune suture n'est réalisée afin d'obtenir une cicatrisation de seconde intention. Après 7 jours post-opératoire, le pourcentage moyen de cicatrisation est plus élevé dans le groupe AH que les deux autres groupes contrôles. Cependant, la différence est non significative entre les groupes. Après 14 jours, les résultats montrent des différences encore plus marquées entre le groupe AH montrant un taux de cicatrisation de 94,35%,

contrairement au groupe CHX de 77,79% et au groupe placebo de 78,98%. La différence est statistiquement significative ( $p=0,001$ ). Concernant l'évaluation de la douleur post-opératoire par les patients, elle diminue pour les trois groupes, mais les résultats ne montrent pas de différence significative. De plus, selon les patients, l'emplacement et la taille des lésions sont différentes ce qui peut avoir un impact important sur la perception de la douleur.

La présence de chlorhexidine dans cette étude interagit sur l'analyse des résultats. En effet, son effet sur la cicatrisation est contradictoire. Il est admis que son utilisation réduit la charge bactérienne pouvant compromettre une bonne cicatrisation. De plus, différentes études *in vitro* ont montré que la chlorhexidine affectait négativement la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes en fonction de la concentration et du temps d'application. En revanche, seules quelques études *in vivo* ont montré un effet négatif de la chlorhexidine. Kozlovsky et al. ont constaté que la chlorhexidine améliorait considérablement la cicatrisation des plaies au niveau histologique, mais pas au niveau clinique.

Cependant, l'application d'une solution d'acide hyaluronique et de digluconate de chlorhexidine sur les plaies, semble améliorer le processus de cicatrisation de la muqueuse buccale. Notamment à la suite des procédures chirurgicales au laser afin de mieux atteindre une cicatrisation par intention secondaire.

### **3.2. Apport sur la cicatrisation des tissus mous à la suite de maladies parodontales**

#### ***3.2.1. Traitement non chirurgical***

Plusieurs études ont démontré les bénéfices de l'utilisation de l'acide hyaluronique en combinaison d'un traitement parodontal. Elles suggèrent alors de combiner le surfaçage radiculaire à l'administration d'acide hyaluronique topiquement pour améliorer les paramètres cliniques, notamment la santé parodontale du patient. Jentsch et al. <sup>(166)</sup> ont montré que le traitement topique d'AH (Gengigel® 0,2%), deux fois par jour pendant 3 semaines, apportait des bénéfices pour les patients atteints de gingivite, en améliorant l'indice de plaque (IP), l'indice de saignement papillaire (ISP).<sup>(104)</sup> De même, que Sahayata et al.<sup>(167)</sup> ont observé que l'application d'acide hyaluronique sur les gencives inflammatoires (Gengigel® 0,2%), deux fois par jour

pendant 4 semaines, a permis d'améliorer l'indice gingival (IG). Quant à Rajan et al.<sup>(168)</sup>, ils ont constaté une diminution de la profondeur de poche (PPD) statistiquement significative pour le groupe traité à l'acide hyaluronique. Polepalle et al.<sup>(169)</sup> ont montré que l'application sous-gingival de 0,2mL d'AH (Gengigel® 0,8%) pendant une semaine entraînait une réduction significative des différents paramètres cliniques parodontaux : le saignement au sondage (BOP), la profondeur de poche au sondage (PPD), l'indice de plaque et le niveau d'attache par rapport au groupe contrôle.

Par ailleurs, l'acide hyaluronique s'est révélé efficace pour inhiber la croissance de la plaque dentaire lors d'une étude *in vivo*, similairement à la chlorhexidine<sup>170</sup>. Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a une forte capacité d'oxydation et une action pro-inflammatoire intervenant dans le processus de cicatrisation des tissus, mais ses effets semblent encore discutés. Boccalari et al. <sup>(153)</sup> évaluent l'efficacité d'un nouveau produit, associant du peroxyde d'hydrogène (1,80%) à de l'acide hyaluronique (0,10%) sous forme de bain de bouche (Perhyal Rince, BMG Pharma), sur la gingivite induite par la plaque dentaire, par rapport à un produit placebo. Un rinçage buccal (10mL) est réalisé deux fois par jour pendant 30sec pendant 21jours.

Les résultats montrent une diminution des valeurs pour les deux groupes concernant l'indice de plaque (PI)( $p < 0,001$ ). Concernant l'indice d'inflammation gingival (GI), les résultats sont en faveur du groupe test ( $p = 0,022$ ).

Les résultats de cette première étude sont prometteurs, l'utilisation du bain de bouche semble apporter des bénéfices sur l'inflammation gingivale contrairement au groupe placebo. La comparaison directe avec d'autres études n'est pas possible compte tenu de l'utilisation d'une nouvelle formulation. Cependant, la chlorhexidine étant toujours considérée comme le *gold standard* pour la prévention de l'inflammation gingivale et de la plaque en complément des mesures d'hygiène buccodentaires, il serait alors intéressant de procéder à un essai clinique randomisé pour comparer l'efficacité de cette nouvelle formulation avec un bain de bouche à base de chlorhexidine.

Omer Basheer et al.<sup>(154)</sup> ont étudié l'effet de l'acide hyaluronique dans le traitement de la parodontite chronique, à la suite du traitement thérapeutique non chirurgical (Aftamed®). Le gel AH à 0,2 % a été appliqué par voie intrasulculaire, une

seule fois, à l'aide d'une seringue jetable (1mL) dans le groupe expérimental. Le groupe témoin n'a reçu aucune application.

Les paramètres parodontaux ont été comparés entre la période de référence et six semaines après le traitement dans les sites témoins et tests. Les résultats de l'étude ont révélé des différences significatives à 6 semaines, pour les deux groupes, concernant l'indice de plaque (PI) ( $p=0,001$ ). Concernant l'indice gingival (GI), il semble amélioré à 6 semaines mais sans différence significative entre les deux groupes. Toutefois, les auteurs ont relevé une amélioration des mesures concernant la profondeur de poche au sondage (PPD) ainsi qu'un gain d'attache clinique (CAL) au bout des 6 semaines, sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0,292$  et  $p=0,474$  respectivement). En revanche, le groupe d'étude révèle globalement des paramètres parodontaux nettement meilleurs.

Les résultats de cette étude révèlent une amélioration significative dans valeurs de l'indice de plaque (PI) et de l'indice gingival (GI) dans les deux groupes, entre la période de référence et six semaines après le traitement. De plus, les autres paramètres cliniques sont plus favorables à la suite d'une application d'acide hyaluronique. Les mesures, bien qu'elles aient été effectuées par le même opérateur, peuvent entraîner une variation importante. Rajan et al. ont obtenu des résultats semblables. C'est pourquoi, nous pouvons supposer qu'en augmentant la fréquence d'application sur toute la période de cicatrisation, avec un échantillon de patients plus important, aurait pu apporter de meilleurs résultats à cette étude, afin de valider les bénéfices de l'acide hyaluronique sur la thérapie parodontale non chirurgicale.

La même année, en 2018, Al-Shammari et al.<sup>(156)</sup> évaluent ces mêmes effets à la suite d'un surfaçage radiculaire sur les paramètres cliniques parodontaux et sur l'expression de la bêta-defensin-2 humaine (hBD-2), dans une étude clinique randomisée. Le gel d'acide hyaluronique (1mL) est appliqué en sous-gingival (Gengigel® 0,8%) à l'aide d'une seringue stérile, après le surfaçage (EMS, Mini Piezon) et une semaine post-opératoire. Les 24 patients ont été divisés en deux quadrants aléatoirement : un quadrant témoin et l'autre quadrant test.

Les résultats indiquent une amélioration des paramètres cliniques, notamment de la profondeur de poche au sondage (PPD) et un gain d'attache clinique (CAL), pour les deux groupes ( $p<0,001$  et  $p<0,01$ ), entre la période de référence et la 12<sup>e</sup> semaine. En comparant les deux groupes, nous observons des différences significatives en

faveur du groupe test, concernant l'indice gingival (GI) et le saignement papillaire au sondage (PBI) avec des valeurs de  $p=0,000$  et  $p=0,01$  respectivement. Concernant l'analyse de hBD-2 dans le groupe AH, les auteurs observent une différence statistiquement significative entre la valeur de référence et au bout des 12 semaines avec  $p=0$  pour les deux. Les valeurs de hBD-2 sont plus importantes dans le groupe test à partir de la 6<sup>e</sup> semaine. La comparaison de la hBD-2 entre les deux groupes, a montré une différence significative à 6 semaines ( $p=0,012$ ).

Les défensines constituent une famille très complexe de peptides antimicrobiens, qui sont produites par les cellules épithéliales et les leucocytes. La  $\beta$ -défensin 2 humaine possède une activité antimicrobienne essentiellement dirigée contre diverses bactéries à Gram-, et module la réponse immunitaire. Leur expression est induite par des médiateurs de l'inflammation, dont l'IL-1 $\beta$ . Selon les résultats de cette étude, l'acide hyaluronique semble exercer son effet anti-inflammatoire et aider la stimulation des hBD-2. De plus, les paramètres cliniques parodontaux sont améliorés dans les deux groupes après le traitement non chirurgical. Des études futures sont nécessaires pour étudier différents protocoles d'administration de l'AH afin d'optimiser les résultats, avec un échantillon plus important afin d'améliorer la fiabilité des données et mieux comprendre le rôle de la hBD-2 dans la survenue de la maladie parodontale.

Lobato et al.<sup>(152)</sup> avaient réalisé une étude clinique semblable aux auteurs précédents deux ans plus tôt. Les 16 patients ont reçu une seule application déposée en sous-gingivale en direction apicocoronale d'acide hyaluronique (Gengigel® 0,8%) après une hémostase de 3min réalisée à la suite du surfaçage radiculaire. Chez un même patient, des quadrants test et témoin ont été attribués aléatoirement.

Au bout des 12 semaines, tous les paramètres cliniques parodontaux sont améliorés dans les deux groupes ( $p<0,05$ ). Cependant, le groupe test présente une amélioration significative de l'indice de saignement au sondage ( $9,4\pm 4,0$ ) par rapport au groupe témoin ( $14,9\pm 8,9$ ) ( $p<0,01$ ). De même que l'indice gingival au bout de la 6<sup>e</sup> semaine ( $p<0,011$ ). Les autres paramètres parodontaux, tel que la profondeur de poche au sondage ou le gain d'attache clinique, montrent une légère supériorité en faveur du groupe AH, sans différence statistiquement significative.

Les résultats de ces deux dernières études semblent similaires, bien que les comparaisons soient difficiles. En effet, Al Shammari et al. indiquent une amélioration

significative des paramètres cliniques, notamment concernant les indicateurs d'indice gingival et d'indice de saignement au sondage, tout comme l'étude de Lobato et al., en utilisant la même formulation d'acide hyaluronique à 0,8%, mais à des fréquences différentes. Ces résultats suggèrent que les propriétés anti-inflammatoire et bactériostatique de l'acide hyaluronique participent à la réduction de l'inflammation et aux saignements. Cependant, les patients sont utilisés dans ces deux études comme leur propre référence, il est alors possible de supposer une diffusion passive de l'acide hyaluronique au niveau du quadrant témoin expliquant alors l'amélioration de tous les critères cliniques.

Rodrigues et al.<sup>(170)</sup> ont montré un effet antibactérien du bain de bouche contenant de l'acide hyaluronique à 0,025%, réduisant la croissance de deux bactéries parodontopathogènes les plus courantes, qui sont *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)* et *Prevotella intermedia (Pi)*, comparable à l'effet de la chlorhexidine à 0,2%. C'est pourquoi en 2021, Nguyen et al. <sup>(157)</sup> évaluent dans leur étude clinique randomisée l'effet d'une formulation d'AH à 0,2% (Gengigel®) sur la réponse inflammatoire dans le cas de parodontite chronique, et son action bactéricide. Les bactéries parodontopathogènes étudiées sont *Porphyromonas gingivalis (Pg)*, *Treponema denticola (Td)*, *Fusobacterium nucleatum (Fn)* et *Tannerella forsythia (Tf)*. La collecte de la plaque sous-gingivale pour l'évaluation des bactéries a été effectuée avant le SRP (T0) et après 6 semaines. Afin de fournir des résultats fiables, une PCR en temps réel a été effectuée par les auteurs.

Les résultats indiquent une diminution significative des indices cliniques dans les deux groupes de la période de référence à la 6e semaine ( $p < 0,001$ ) : indice de plaque (PLI), saignement au sondage (BOP), profondeur de poche au sondage (PPD) et perte d'attache clinique (CAL). Entre les deux groupes, aucune différence statistiquement significative est observée concernant l'indice gingival et le saignement au sondage au départ ( $p > 0,05$ ). Toutefois, on observe une diminution statistiquement de ces indicateurs (GI et BOP) dans le groupe test AH à la 6<sup>e</sup> semaine ( $p < 0,01$  et  $p = 0,009$  respectivement). De la même façon, on observe une diminution statistiquement significative du nombre moyen de *Fn* et *Tf* à la 6e semaine par rapport au nombre de référence ( $p < 0,05$ ), dans le groupe test. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour *Td* et de *Pg*.

Les résultats indiquent une réduction de tous les paramètres cliniques parodontaux après le surfaçage radiculaire avec ou sans supplémentation en AH. Cependant, son action a considérablement amélioré les indicateurs parodontaux dont l'indice gingival et le saignement au sondage, semblablement aux études de Polepalle et Omer. De plus, l'analyse des bactéries dans cette étude est intéressante pour aider à détecter, à évaluer la progression future de la maladie parodontale et l'efficacité des traitements administrés aux patients. La technique PCR en temps réel utilisée est une technique fiable et rapide pour l'analyse des données. L'application d'acide hyaluronique semble alors aider à réduire deux types de bactéries pathogènes (*Tf* et *Fn*) bien que le mécanisme antibactérien de l'AH n'ait pas été clairement démontré.

Pilloni et al. en 2021, ont également voulu étudier à travers une étude clinique randomisée, les effets microbiologiques et cliniques de l'acide hyaluronique dans le traitement des poches parodontales résiduelles (>6mm) contre un traitement placebo (solution anesthésique).<sup>(158)</sup> Une formulation d'AH a poids moléculaire élevée (Hyadent® BG) a été appliquée pendant un an, tous les 3 mois, dans les poches parodontales. L'analyse microbiologique est réalisée par un test PCR.

Les résultats indiquent une amélioration dans les deux groupes de la profondeur de poche au sondage (PPD) à partir du 6<sup>e</sup> mois, associé à un gain d'attache clinique, significatif ( $p < 0,001$  et  $p < 0,001$ ). Cependant, les deux traitements donnent des résultats sensiblement comparables, malgré à obtenir des valeurs légèrement supérieures dans le groupe test. Concernant, l'indice de saignement au sondage (BOP), il s'est nettement amélioré dans les deux groupes : En début d'étude pour le groupe test, le taux est à 77,4 % passant à 37,7 % au bout de 12 mois ( $p < 0,001$ ), contre 67,2 % pour le placebo passant à 23,8 % à 12 mois ( $p < 0,001$ ). Les différentes applications ne semblent pas montrer d'amélioration importante pour le groupe test. Les deux groupes sont donc comparables en tout temps. Ensuite, la numérotation bactérienne totale (TBC) présente une réduction continue dans le temps dans le groupe d'essai AH, notamment de *Tannerella forsythia* (*Tf*) par rapport à la valeur de référence au bout de 6 mois ( $p = 0.003$ ). Le *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) a montré une réduction dans les deux groupes, sans atteindre une différence statistique significative.

Les résultats de la présente étude concordent avec ceux de Rodrigues et al. qui n'ont signalé aucune différence statistiquement significative pour la PDD et CAL entre

le groupe d'essai et le groupe placebo. Au contraire, Eick et al. (2013) ont constaté que la réduction de la profondeur de poche au sondage était réduite au bout de 3 mois après l'application d'acide hyaluronique. Le fait que soit inclus dans cette étude 73% de poches profondes résiduelles (>5mm) dans le groupe test, et 66% dans le groupe placebo, a pu influencer les résultats globaux de cette étude. Graziani et al.<sup>(188)</sup> en 2017 évaluent de façon critique les connaissances disponibles sur les indications du traitement chirurgical des poches parodontales résiduelles. C'est pourquoi, nous supposons que le traitement thérapeutique chirurgical pour les patients de cette étude auraient sans doute était plus approprié et aurait apporté des bénéfices plus importants, puisqu'aucun des deux traitements n'a permis la résolution complète de toutes les poches résiduelles.

Nous verrons plus tard, que ces mêmes auteurs ont réalisé une étude clinique comparant cette fois-ci l'acide hyaluronique à l'EMD avec des résultats très prometteurs. Le manque de données probantes sur les facteurs influençant la maladie parodontale, sa progression ou la cicatrisation des tissus, comme l'alimentation, l'activité physique ou la condition psycho-émotionnelle, représente une limite dans toutes les études y compris la présente.

Dans ce même but, Olszewska et al (2021), réalisent un essai clinique randomisé évaluant l'impact de l'acide hyaluronique (Hyadent BG®) sur 100 patients atteints de parodontite répartis en deux groupes.<sup>(151)</sup> Le groupe test a reçu une seule application au niveau des poches parodontales existantes, tandis que le groupe témoin n'a pas reçu de traitement.

Les résultats indiquent des différences statistiquement significatives observées entre les deux groupes pour le saignement au sondage (BOP : -6% par rapport au groupe témoin) et le gain d'attache clinique (CAL : +1mm) en faveur du groupe d'essai ( $p < 0,001$  et  $p < 0,001$  respectivement), indiquant une meilleure cicatrisation parodontale dans le groupe d'essai. Quant aux valeurs de profondeur de sondage (PPD), même si elles sont moindres dans le groupe test, aucune différence significative n'a été démontrée ( $p = 0,70$ ).

Les paramètres cliniques ont montré des améliorations statistiquement significatives dans les deux groupes montrant l'importance et l'efficacité du traitement non chirurgical. Le groupe d'essai a montré un pourcentage significativement plus faible de sites présentant des saignements et de perte d'attache clinique, ce qui est

révélateur d'une cicatrisation parodontale. Cependant, cette étude étant menée sur 3 mois nous ne pouvons établir de certitude quant à la pérennité des effets sur le long terme. Il serait intéressant d'observer les effets cliniques à long terme après 6 ou 12 mois. En revanche, nous pouvons en déduire que son ajout à la thérapie parodontale initiale a probablement des effets biologiques positifs.

Ces mêmes auteurs, dans une seconde publication, ont continué les recherches à travers cette même étude clinique afin d'évaluer le rôle du stress oxydatif dans la maladie parodontale.<sup>(150)</sup> Ils évaluent alors le potentiel anti-oxydant de l'acide hyaluronique sur les principaux marqueurs du stress oxydatif contenus dans la salive. Bien que les effets biologiques, y compris ses propriétés antioxydantes, de l'acide hyaluronique, aient déjà été établis dans de nombreuses études *in vivo* et *in vitro*, il n'y a pas eu encore d'essai clinique évaluant l'effet de son ajout à la thérapie parodontale sur la capacité antioxydante et les niveaux de stress oxydatif. Des échantillons de salive non stimulée (4mL) ont été prélevés avant tout traitement initial. La salive a été centrifugée à 900g pendant 10 minutes à une température de 4°C.

Les résultats de cette étude indiquent que l'ajout d'AH améliore considérablement les paramètres du stress oxydatif : la capacité antioxydante totale (CAT), la concentration en acide urique (AU) et la concentration en glutathion total (GSH). Les différences sont statistiquement significatives dans la salive des patients après 3 mois de suivi. De plus, initialement, les deux groupes présentaient une corrélation négative entre les valeurs de BOP et CAL, ainsi que les paramètres du stress oxydatif et du CAT. Cela signifie que le degré de l'inflammation et de la destruction parodontale sont plus élevées au départ, et qu'ils sont directement liés à une plus faible capacité antioxydante.

En effet, les patients atteints de parodontite, montrent des concentrations plus élevées de marqueurs du stress oxydatif dans le liquide gingival crévulaire, dans la salive et dans le sang. Cette corrélation demeure même après le traitement, réduisant ainsi la possibilité d'une cicatrisation adéquate des tissus parodontaux. Par conséquent, l'acide hyaluronique peut être considéré comme un adjuvant potentiellement important pour améliorer les chances de cicatrisation des tissus parodontaux et augmenter le succès du traitement parodontal non chirurgical.

### 3.2.2. *Traitement chirurgical*

L'application d'acide hyaluronique comme adjuvant au traitement chirurgical des maladies parodontales a donné des résultats prometteurs. En effet, Eliezer et al. dans une revue systématique récente indique que son utilisation apporte des avantages cliniques non négligeables, en monothérapie ou en complément de la thérapie parodontale non chirurgicale et chirurgicale.

Pilloni et al.<sup>(103)</sup> en 2019, ont étudié les avantages potentiels de l'acide hyaluronique chez trente patients ayant subi une chirurgie par lambeau coronairement avancé (CAF) à la suite de récessions gingivales de classe I de Miller. Le groupe test a reçu une application topique d'AH hautement concentré (Hyadent), tandis que le groupe témoin n'a pas eu de traitement adjuvant post-chirurgical.

Les résultats indiquent des résultats plus favorables dans le groupe test : il est observé une réduction de la récession gingivale (RR), associé à un gain d'attache clinique (CAL) statistiquement significatif par rapport au groupe témoin ( $p=0,007$  et  $p<0.05$  respectivement). La couverture complète des racines (CRC) est également supérieure dans le groupe d'essai atteignant 80% contre 33% pour le groupe contrôle ( $p=0.025$ ). La couverture moyenne des racines (MRC) est de  $93.8\pm 13\%$  au bout de 18 mois dans le groupe test, contre  $73.1\pm 20.8\%$  dans le groupe contrôle ( $p=0.003$ ). Cependant, la profondeur des poches et les valeurs de tissu kératinisé (TK) n'ont montré aucune différence significative dans les deux groupes.

Les paramètres cliniques étudiés n'apportent pas de résultats concluants. Cependant, il est intéressant de noter que les patients traités ont obtenu une meilleure couverture de leurs racines après la chirurgie. De plus, la morbidité post-opératoire des patients semblait réduite dans le groupe d'essai, même si l'intensité de la douleur reste difficile à évaluer en raison d'une variabilité intra et interindividuelle. Des études futures devront être conduites afin d'inclure un nombre plus important de patients dans l'étude, sur une plus longue durée, cependant, l'application de l'acide hyaluronique pourrait être une méthode prévisible et sûre pour le traitement des sites de récession gingivale de classe I de Miller.

Ces mêmes auteurs poursuivent une nouvelle étude clinique randomisée en 2021, comparant les effets de l'adjonction d'acide hyaluronique (hyaDENT®) au

traitement parodontal chirurgical par rapport à la régénération parodontal induite (Emdogain®) sur une durée de 24 mois.<sup>(159)</sup> L'EMD est largement utilisé en chirurgie régénérative, et ses résultats à court terme et long terme sont bénéfiques pour le traitement des défauts intra osseux. Actuellement, aucune autre étude utilise l'EMD conjointement à l'acide hyaluronique. La méthode utilisée est celle du lambeau unique (*Single-Flap Approach*) d'un seul côté.<sup>(77)</sup>

Les résultats indiquent une amélioration des indices cliniques dans les deux groupes. Les deux traitements ont abouti à une réduction de la profondeur de poche statistiquement significatif ( $p < 0,001$  et  $p < 0,001$ ). Cependant, le groupe témoin EMD semble obtenir de meilleurs résultats EMD ( $4,5 \pm 0,97$  mm) contrairement au groupe d'essai ( $3,31 \pm 0,70$  mm). Concernant le gain d'attache clinique, les résultats à l'inverse, sont meilleurs pour le groupe d'essai ( $2,19 \pm 1,11$  mm) que le groupe contrôle ( $2,94 \pm 1,12$  mm) ( $p = 0,067$ ). Les valeurs de récession gingivale (REC) et saignement au sondage (BOP) ce sont améliorées dans les deux groupes considérablement sans différence significative entre les deux groupes.

Les résultats de cette étude indiquent des résultats cliniques favorables pour les deux traitements en termes de gain d'attache et de réduction de la profondeur de poche. Toutefois, le traitement à l'EMD a donné des valeurs de couverture radiculaire plus importante que le groupe expérimental, bien que la pertinence clinique de cette différence demeure incertaine. Par conséquent, l'utilisation de l'acide hyaluronique semble représenter une solution pertinente potentielle à envisager pour les chirurgies parodontales régénératives. D'autres études cliniques, avec un plus grand nombre de patients et de défauts intra osseux, sont nécessaires pour confirmer les résultats cliniques actuels et des études histologiques sont justifiées pour évaluer le type de cicatrisation obtenue.

Trombelli et al. quant à eux,<sup>(142)</sup> évaluent la cicatrisation des tissus mous dans le cas d'une chirurgie papillaire. Un lambeau de pleine épaisseur est réalisé avec un élévateur. Les patients sont suivis pendant 21 jours, et le groupe test réalise un bain de bouche (10 mL) d'une solution de chlorhexidine 0,2% couplé à un système anti-coloration et de l'AH à 0,2% (Curasept ADS®) pendant 1 min. Tandis que le groupe contrôle réalise un bain de bouche avec de la chlorhexidine seule.

Les résultats indiquent dans les deux groupes une augmentation de l'index de cicatrisation gingivale (GHI) après 7 jours et 21 jours post-opératoires, sans différence

statistiquement significative. L'indice de plaque (PII) diminue dans les deux groupes, sans toutefois montrer de différence significative. L'indice gingival (GI) augmente durant les 7 premiers jours dans le groupe d'essai pour ensuite diminuer significativement jusqu'au 21<sup>e</sup> jour, alors qu'il diminue dans le groupe témoin ( $p=0,008$ ). L'indice de saignement diminue également. L'indice de la coloration des dents augmente significativement dans les deux groupes ( $p=0,001$  pour le groupe test et  $p=0,004$  pour le groupe témoin).

Dans cette étude, les auteurs ont spécialement créé un indice de cicatrisation gingivale « *Gingival Healing Index* » pour pouvoir évaluer la cicatrisation des tissus mous. Globalement, les résultats nous indiquent que les deux formulations permettent d'améliorer la cicatrisation des tissus mous et de réduire le risque d'apparition de nécrose papillaire, après une chirurgie parodontale. Cependant, ces résultats préliminaires sont à interpréter avec précaution. En effet, de nombreux biais existent dans cette étude : le faible nombre de sujets inclus, sur une courte durée, sans groupe placebo, avec des variations intergroupes, ne permettent pas d'affirmer avec certitude les effets de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation des tissus.

Dans l'étude de Mamajiwala et coll.<sup>(155)</sup> les auteurs ont évalué l'effet de l'acide hyaluronique (Gengigel® 0,8%) sur la cicatrisation des tissus mous après un lambeau d'assainissement (OFD) chez des patients atteints de parodontite chronique. De récentes recherches *in vitro* sur les cellules du ligament parodontal ont démontré que l'acide hyaluronique pouvait maintenir la viabilité cellulaire et augmenter la prolifération et la différenciation ostéogénique précoce. Vingt patients atteints de malformations infra-osseuses ont été sélectionnés et traités par chirurgie reconstructrice. Les deux critères principaux d'inclusions étaient : une profondeur de poche >5mm et un défaut intra osseux >3mm. Après le débridement du défaut osseux, le gel d'acide hyaluronique a été déposé sur la surface radiculaire. Pour le groupe contrôle, un placebo est déposé du côté controlatéral.

Les résultats indiquent une amélioration des tous les paramètres cliniques parodontaux au cours de la période d'évaluation de 12 mois pour les deux groupes : une diminution de la profondeur de poche au sondage (PPD), un gain d'attache clinique (CAL) et une diminution de la récession gingivale (GR). Cependant, la comparaison entre les deux groupes, montrent des différences significatives concernant la réduction de la profondeur de poche (PPD) et le gain d'attache clinique

(CAL), en faveur du groupe d'essai ( $p < 0,05$  et  $p < 0,05$  respectivement). De plus, les paramètres radiographiques ont également été étudiés. La réduction moyenne de la PPD était de  $5,4 \pm 1,09$  mm pour le groupe d'essai et de  $4,1 \pm 0,58$  mm pour le groupe témoin ( $p = 0,006$ ). Le gain d'attache clinique moyen (CAL) était de  $5,1 \pm 0,74$  mm dans le groupe d'essai contre  $3,9 \pm 0,9$  mm dans le groupe témoin après 12 mois ( $p = 0,008$ ).

Les résultats interprétés indiquent une amélioration statistiquement significative des paramètres cliniques et radiographiques dans le groupe expérimental. La diminution de la profondeur de poche dans les deux groupes est en accord avec les observations de Lindhe et al. qui suggéraient que peu importe la procédure chirurgicale utilisée, la réduction de la profondeur de poche est améliorée. De ce fait, les résultats de cette étude montrant une supériorité en faveur du groupe d'essai, laisse penser que l'application d'acide hyaluronique apporte des bénéfices biologiques permettant une diminution de l'inflammation et par conséquent favorise la reformation des fibres gingivales et du long épithélium de jonction. Cependant, encore une fois, les résultats sont à interpréter avec précaution. La faible taille de l'étude, les critères de sélections, le manque de données sur la quantité d'acide hyaluronique administrée, ne permettent pas d'apporter de conclusion évidente. De plus, une analyse histologique des tissus aurait permis une évaluation plus précise de la régénération des tissus mous parodontaux.

### **3.3. Apport sur la cicatrisation des tissus mous péri-implantaires**

Romeo et al.<sup>(171)</sup> ont montré que l'utilisation d'un gel contenant des acides aminés et 1,33 % d'AH, appliqué par voie topique trois fois par jour pendant une semaine, peut accélérer la cicatrisation des lésions induites par le laser par intention secondaire. C'est pourquoi il pourrait considérablement accélérer les processus de cicatrisation des tissus mous péri-implantaires, bien qu'il ne semble pas affecter la perception de la douleur. Araújo Nobre et al. en 2007<sup>(172)</sup> ont comparé l'état de santé du complexe péri-implantaire pendant la période de cicatrisation des implants après une mise en fonction immédiate, en utilisant des gels AH ou CHX. Ils ont trouvé des différences significatives en faveur du groupe AH sur l'indice de saignement. Il pourrait être alors avantageux de prescrire un traitement combiné en utilisant du gel d'acide

hyaluronique à 0,2 % au cours des 2 premiers mois et 0,2 % de CHX au cours des 2 à 6 mois.

Genovesi et al.<sup>(162)</sup> évaluent l'utilisation du CHX et de l'AH (Aftamed®) sur l'apparition d'évènements indésirables post-opératoires après la mise en place d'un implant. Un bain de bouche est réalisé deux fois par jour pendant 1min pendant 15 jours avec une solution de CHX à 0,2% et d'AH à 0,025%. Le groupe contrôle réalise un bain de bouche à base de CHX à 0,12% seulement.

Les premiers résultats indiquent une réduction de la survenue de l'œdème post-opératoire dès les premiers jours pour le groupe test : 20% de survenue contre 78% pour le groupe témoin ( $p < 0,005$ ). Concernant les indices cliniques, des améliorations sont notables pour les deux groupes, sans différence significative. En effet, l'indice de plaque (IP) est de  $0,23 \pm 0,11$  ( $p = 0,0029$ ) pour le groupe d'essai, contre  $0,18 \pm 0,10$  ( $p = 0,0001$ ). L'index marginal de saignement au sondage (BIMP) est de  $0,07 \pm 0,04$  pour le groupe d'essai contre  $0,06 \pm 0,06$  ( $p < 0,005$  et  $p < 0,005$  respectivement). Il n'y a eu aucune différence significative dans les deux groupes concernant l'action anti-colorations.

Les résultats indiquent une action du bain de bouche contre la plaque bactérienne et le saignement. Cependant tous les patients de l'étude ont bénéficié d'une antibiothérapie qui a pu interférer les résultats finaux. De plus, selon l'*American Dental Association*, une étude clinique concernant les « adjuvants » contrôlant la plaque et la gingivite nécessite une période d'évaluation d'au moins 4 semaines. Cette étude ne durant que 15 jours, ne nous permet pas de donner des résultats concluants concernant la modification des indices cliniques entre les deux bains de bouche employés. Les différents biais existants ne nous permettent donc pas d'affirmer avec certitude les bénéfices apportées par l'acide hyaluronique sur la cicatrisation des tissus péri-implantaires, mais son utilisation pourrait être un facteur influant positivement à court terme la cicatrisation des tissus mous péri-implantaire.

Soriano-Lerma et al.<sup>(160)</sup> évaluent dans une étude clinique randomisée, l'effet de l'acide hyaluronique sur le microbiote présent autour des tissus péri-implantaires dans le cadre de maladie péri-implantaire. Tous les implants inclus dans cette étude ont un an de mise en charge au minimum. Les auteurs cherchent à identifier la composition bactérienne présente sur le site. Ils ont trouvé trois groupes de patients ayant un

microbiote différent au niveau des tissus mous péri-implantaires, qui a défini les trois strates :

- La strate 1, caractérisée par la présence de *Ralstonia* et *Sphingomonas genera* à 80% ;
- La strate 2, se compose de *Streptococcus*, *Neisseria*, *Veillonella* et *Rothia*,
- La strate 3, caractérisée par le complexe rouge et orange, qui sont des pathogènes colonisateurs tardifs, de *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Treponema*, *Campylobacter* et *Tannerella*.

Le groupe d'essai a reçu une seule application d'acide hyaluronique (Gengigel® 0,8%) dans la poche péri-implantaire, le premier groupe contrôle a reçu un excipient, et le dernier groupe n'a reçu aucun traitement. Les patients ont ensuite appliqué un gel d'AH (Gengigel® 0,2%) en ambulatoire 3fois par jour pendant 45 jours. Les résultats indiquent une différence statistique entre le pré et le post-traitement dans le groupe expérimental, contrairement aux deux autres groupes témoins. En effet, les bactéries de la strate 2, qui sont des bactéries colonisatrices primaires (*Streptococcus*, *Veillonella* et *Rothia*) ont diminué de façon significative ( $p < 0,05$ ). Concernant la strate 3, seulement *Prevotella* et *Campylobacter* ont été affecté par le traitement ( $p < 0,05$  et  $p < 0,05$  respectivement). La strate 1 n'a montré aucune différence significative. De plus, le groupe d'essai affecte la diversité microbienne alpha de la strate 3 (*InvSimpson* et *Shannon*) et l'index de Pielou, alors que dans les autres groupes il y a eu une augmentation de la diversité bactérienne.

Les résultats de cette étude confirment l'association entre les bactéries pathogènes et la présence d'une péri-implantite, et son en accord avec ceux de Eick et al.,<sup>(98)</sup> qui ont observé une diminution de la flore microbienne parodontopathogène après l'application d'acide hyaluronique dont *A. actinomycetemcomitans* ( $P=0,027$ ) et de *C. rectus* ( $P=0,008$ ). Dans cette étude, les effets de l'acide hyaluronique semblent exercer sur la strate 2 et une partie des bactéries présentent dans la strate 3. Cela suggère que son utilisation est efficace durant les premières étapes du développement de la maladie péri-implantaire. Tandis que la strate 1 n'est pas affectée par le traitement, suggère que les infections associées à des bactéries non issues de la sphère orale sont résistantes au traitement par l'acide hyaluronique. Son utilisation pourrait être intéressante dans en prévention, et/ou dans les stades primaires des

maladies péri-implantaires afin de diminuer le nombre de micro-organismes présents dans les tissus. Son utilisation dans les stades avancés permettrait une diminution de la diversité microbienne alpha, suggérant alors une action protectrice des sites péri-implantaires contre une colonisation bactérienne.

De la même manière, Sanchez-Fernandez et coll. en 2021<sup>(161)</sup> ont également évalué les effets de l'acide hyaluronique sur les variables cliniques péri-implantaires et sur les concentrations des marqueurs pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$ ) contenu dans le liquide crévulaire chez des patients atteints de péri-implantite. Initialement, pour être inclus dans l'étude, tous les implants devaient présenter des saignements au sondage. Les patients ont ensuite reçu une application unique d'acide hyaluronique (Gengigel® 0,8%) dans la poche péri-implantaire, puis ils ont appliqué en ambulatoire un gel à 0,2% quotidiennement 3x/jours pendant 45 jours.

Les résultats indiquent une réduction plus importante du saignement au sondage (BOP) dans le groupe test entre le 45<sup>e</sup> jour et le 90<sup>e</sup> jour, contrairement au groupe témoin 2 qui n'a reçu aucun traitement ( $p=0,07$ ). Une différence significative de profondeur de poche au sondage (PPD) entre le groupe d'essai et le groupe contrôle 1 est visible entre 45 et 90 jours ( $p<0,01$ ). L'analyse radiographique met en évidence une perte osseuse plus importante dans les deux groupes témoins à la fin de l'étude, contrairement au groupe d'essai. Ensuite, l'analyse du PICF indique des concentrations plus faibles en IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  au bout de 45 jours dans le groupe d'essai contrairement aux deux autres groupes. En effet, une diminution significative de l'IL-1 $\beta$  est observée entre le groupe d'essai et le groupe contrôle 2 ( $p=0,04$ ).

Les résultats concordent avec la publication de Araujo Nobre et al. qui comparaient les effets de la chlorhexidine et de l'acide hyaluronique après la mise en place d'implants par la technique « All on four ». En effet, les scores obtenus concernant l'indice de saignement étaient meilleurs avec l'utilisation de l'AH. De plus, la mesure des cytokines dans le liquide crévulaire péri-implantaire (PICF) est devenue une méthode de diagnostic fiable des péri-implantites. Cette étude a permis de démontrer alors que les effets biologiques de l'acide hyaluronique affectent les concentrations de cytokines pro-inflammatoires (dont IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ ) et par conséquent permet de réduire la progression de la maladie inflammatoire.

#### 4. Discussion

Cette revue systématique de littérature a permis de considérer l'intérêt thérapeutique de l'application d'acide hyaluronique sur la cicatrisation et la régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires, à travers l'analyse de 26 études. Onze études ont évalué l'apport de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation des tissus mous parodontaux. Huit études ont étudié l'efficacité de l'acide hyaluronique à la suite d'un traitement parodontal non chirurgical, sur la cicatrisation des tissus mous. Tandis que quatre études ont étudié l'efficacité à la suite d'un traitement parodontal chirurgical. Puis, trois études ont évalué l'apport de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation des tissus mous péri-implantaires. La fréquence d'application et l'utilisation des produits commerciaux sont différentes entre les études.

L'acide hyaluronique est une biomolécule intéressante en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et régénératives. En effet, dans notre domaine, son utilisation s'avère très utile pour ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anti-bactériennes et pro-angiogéniques. C'est pourquoi beaucoup de recherches sont actuellement investiguées. Les données issues de notre analyse de la littérature, nous permettent de suggérer que l'acide hyaluronique joue un rôle bénéfique dans la cicatrisation des tissus mous parodontaux et péri-implantaires.

En effet, les résultats des 11 études portant sur la cicatrisation des tissus mous parodontaux, indiquent une néo-angiogenèse et une épithélialisation plus rapide des tissus significatives pour 7 études, associés à une diminution de la douleur post-opératoire pour 4 d'entre elles. Il est intéressant de notifier que les résultats des indices cliniques sont globalement meilleurs après l'application d'acide hyaluronique dans les groupes expérimentaux, même si aucune différence significative n'a été observée.<sup>(144,149)</sup> La combinaison de l'acide hyaluronique avec des acides aminés favorise la vascularisation et a des effets positifs *in vitro* sur les fibroblastes.<sup>(139)</sup> Les résultats montrent une légère supériorité en faveur de l'AH concernant la réduction de la douleur et l'inconfort post-opératoire, notamment chez des patients subissant une radiothérapie ou une chimiothérapie.<sup>(146)</sup> La préparation enrichie en acides aminés couplée à l'acide hyaluronique pourrait empêcher la propagation du stress oxydatif par séquestration des espèces oxydantes réactives (ROS) via son récepteur CD44. Des études montrent que l'irradiation aux UVB conduit à une inactivation des enzymes

antioxydantes dans les cellules épithéliales de la cornée qui sont prévenues par l'AH.<sup>(167)</sup> Cette supplémentation pourrait s'avérer efficace chez les patients présentant des facteurs de retard de cicatrisation, par le soutien et l'approvisionnement sanguin permis par l'acide hyaluronique. Cankaya et al. en accord avec ces résultats démontrent que son application empêche le rétrécissement du greffon et la formation d'irrégularités superficielles.<sup>(111)</sup> Les données physiopathologiques montrent une relation entre la douleur et l'inflammation, du fait d'une interaction bidirectionnelle entre le système neurosensoriel et le système immunitaire. Le système immunitaire est capable de sensibiliser en périphérie les nocicepteurs responsables de la genèse de la douleur ; il interagit aussi, soit en amplifiant, soit en inhibant la conduction douloureuse au niveau de la corne postérieure de la moelle. Inversement, le système neurosensoriel, via la synthèse de neuropeptides engendre une vasodilatation et l'activation des cellules immunitaires pour aboutir à une réaction inflammatoire. Donc, plus la lésion est étendue et intense, plus la douleur sera aiguë. L'activation du système immunitaire inné et adaptif induit une réaction inflammatoire faisant intervenir l'acide hyaluronique permettant la réparation tissulaire et la résolution de l'inflammation via ses différents récepteurs.<sup>(189)</sup>

La littérature rapporte que chez les patients atteints de maladie parodontale, une perte rapide des molécules d'acide hyaluronique de hauts poids moléculaire se produit. Ceci concorde avec les 12 études cliniques analysées portant sur les bénéfices apportés de l'acide hyaluronique à la suite d'un traitement thérapeutique parodontal initial et chirurgical. En effet, l'application topique améliore significativement tous les paramètres cliniques, notamment l'indice gingival (GI) et le saignement au sondage (BOP). Plusieurs études caractérisées par un faible risque de biais signalent une diminution importante de l'inflammation des tissus mous parodontaux après l'application d'acide hyaluronique, à la suite d'un surfaçage radiculaire. L'application d'un gel à 0,2% semble apporter des bénéfices sur l'inflammation gingivale influençant le paramètre clinique (PI), alors qu'une formulation à 0,8% semble améliorer plus efficacement les indices concernant la profondeur de poche au sondage (PPD), le gain d'attache clinique (CAL) et le saignement au sondage (BOP). On suppose que le pourcentage de couverture radiculaire obtenu dans les sites d'essais sont attribuables aux propriétés angiogéniques de l'acide hyaluronique, et à son rôle hydratant. La diminution de la morbidité des patients signalée dans ce travail est attribuable

également aux différentes propriétés de la molécule. L'inconfort et l'œdème post-opératoire ont été réduits, et l'application a permis de réduire le temps de cicatrisation des plaies de tous les groupes expérimentaux. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus de Casale et coll, dans une revue systématique, qui ont conclu que l'application d'acide hyaluronique était utile comme traitement d'appoint des maladies parodontales, à la suite des interventions chirurgicales telles que les sinus lift ou la pose d'un implant dentaire pour une cicatrisation plus rapide des plaies. Une seule étude a permis l'analyse des paramètres du stress oxydatif. Les patients atteints de parodontites ont un pronostic de guérison défavorable, et souvent, une cicatrisation inadéquate qui nécessite l'ajout d'un traitement antibiotique ou d'un traitement chirurgical. Or, les niveaux de marqueurs de stress oxydatifs sont significativement plus réduits et les niveaux de capacité antioxydante totale étaient plus élevés lors de l'ajout d'acide hyaluronique. Par conséquent, les résultats de cette revue systématique, indiquent que cette macromolécule peut être considérée comme un outil thérapeutique non négligeable afin d'améliorer les chances de récupérations des tissus mous parodontaux et d'augmenter le succès du traitement parodontal. Les résultats concordent avec l'enquête menée par Bergandi et al. prouvant que la perte d'acide hyaluronique dans le corps vitreux était directement liée au stress oxydatif.

Les stratégies thérapeutiques utilisées ces dernières années pour la cicatrisation des plaies se fondent sur la capacité régénérative intrinsèque des tissus. Les pansements hydrogels, l'administration de médicaments, l'oxygénothérapie, la thérapie cellulaire en sont des exemples. Le leucocyte-PRF et les dérivées de la matrice amélaire (EMD) présentent des résultats prometteurs et sont devenus incontournables ces dernières années. Ils favorisent la régénération des tissus mous, l'activité angiogénique et la réduction de la douleur post-opératoire. Deux études cliniques randomisées comparant les effets du PRF associé à l'AH sous forme de matrice ont montré des résultats significatifs concernant l'amélioration de la cicatrisation, dans notre revue systématique. Cependant, l'EMD semble être plus efficace et obtenir un taux de recouvrement radiculaire après une greffe gingivale plus important que l'utilisation de l'acide hyaluronique seul. En revanche, trop peu d'études existent sur l'utilisation de l'AH et de l'EMD ou de l'AH associé à la PRF, en chirurgie parodontale régénérative. Par conséquent, on ne sait toujours pas dans quelle mesure les combinaisons peuvent entraîner une cicatrisation tissulaire plus importante

comparativement à une utilisation seule de l'EMD, du PRF ou de l'AH. Cependant les résultats sont encourageants pour les années à venir. <sup>(144,158)</sup>

Parmi ces 12 études cliniques randomisées, seulement deux études ont évalué l'influence de l'acide hyaluronique sur la quantité de bactéries parodontopathogènes. Il semblerait que son application aurait un effet statistiquement significatif sur certaines bactéries anaérobies impliquées dans la destruction des tissus parodontaux : *Fusobacterium nucleatum (Fn)* et *Tannerella forsythia (Tf)*.<sup>(157,158)</sup> Cependant les effets réels sont discutables, puisque l'application topique d'AH est réalisée en complément d'un traitement parodontal initial qui pourrait être responsable de la diminution des toxines bactériennes. Toutefois, les taux de bêta-defensin 2 humaines (hβD-2) contenus dans le liquide crévulaire, étaient significativement plus élevés dans les sites expérimentaux.<sup>(156)</sup> Ce peptide antimicrobien produit naturellement a une activité à large spectre contre les bactéries, les protozoaires fongiques et les virus. C'est notamment l'une des défenses qui façonne la composition de la microflore intestinale. D'après Hill et al,<sup>(175)</sup> l'acide hyaluronique de poids moléculaire élevé augmente l'expression de la protéine humaine β-defensin 2, protégeant ainsi les tissus muqueux des microbes pathogènes. Ces résultats sont en faveur d'une action antimicrobienne de la part de l'acide hyaluronique prévenant alors les tissus de la colonisation bactérienne, bien que le *gold standard* actuel de l'agent anti-plaque soit la chlorhexidine.

Concernant les résultats des trois études portant sur la cicatrisation des tissus mous péri-implantaires, ils indiquent une diminution d'évènements post-opératoires indésirables tel que l'œdème et la douleur post-opératoire, ainsi que les variables cliniques telles que le saignement au sondage (BOP) et la profondeur de poche au sondage (PPD). L'étude du microbiote péri-implantaire et des effets sur la concentration des marqueurs pro-inflammatoires contenus dans le liquide crévulaire des patients atteints de péri-implantite a permis de mettre en évidence une diminution significative des concentrations en cytokines pro-inflammatoires (IL-1β et TNF-α) à 45 jours dans le groupe expérimental.<sup>(161)</sup> Ces cytokines sont directement impliquées dans la progression de la maladie et la destruction des tissus par l'activation des cellules immunitaires et pro-inflammatoires. Comme nous l'avons vu dans notre revue de littérature, la liaison de l'acide hyaluronique de hauts poids moléculaire à son

récepteur CD44 permet la suppression des cytokines et de PGE2, confirmant les résultats de cette étude. De plus, sa capacité à réduire l'inflammation aide à minimiser la réponse inflammatoire induite par la colonisation bactérienne pathogène à la surface de l'implant.

L'hétérogénéité entre les études peut être attribuée aux différences entre les protocoles des traitements et les types de produits utilisés illustré dans le Tableau 4. La revue systématique a révélé de grandes variations dans la formulation (réticulée ou non réticulée) des concentrations d'acide hyaluronique utilisées, allant de 0,0025% à 0,8%, du poids moléculaire et dans les formes d'applications (gel buccal, bain de bouche, matrices). Mais également dans les fréquences d'applications, les zones d'applications et les intervalles de suivis des patients qui sont parfois trop courts. Certaines études n'ont pas déclaré le produit utilisé ce qui rend impossible la détermination du type et du poids moléculaire de l'acide hyaluronique utilisé. De plus, chaque site de la cavité buccale pouvant avoir des temps de cicatritions différents, avec des épithéliums histologiquement et fonctionnellement différents, ne permet pas de pouvoir comparer ensemble certains résultats.

Par conséquent, même si les différents protocoles montrent l'efficacité et la validité du produit avec d'excellentes propriétés dans la cicatrisation des tissus mous, les résultats doivent être interprétés avec prudence. A ce jour, aucune forme d'application optimale de l'acide hyaluronique ainsi que de fréquence n'est présentée dans la littérature. C'est pourquoi il est important de définir les critères de temps d'application mais aussi de concentration de produit, au contact des tissus mous parodontaux et péri-implantaires pour avoir un effet bénéfique notable de la biomolécule. De nouvelles études, avec un nombre de cas plus important, seront nécessaires afin de mieux mesurer l'action de l'acide hyaluronique.<sup>(148)</sup>

De plus, on observe des facteurs de confusions parmi certaines études cliniques qui incluent des patients avec des facteurs de risques pouvant alors interférer dans les résultats (tabac, diabète non équilibré, patients HSCT, stress, syndrome métabolique). Ainsi qu'une grande variation de la taille des échantillons et de l'unité d'observation entre les études. Sur les 26 études analysées, seulement 10 études comportaient un groupe témoin avec administration d'un placebo. Ces études présentent moins de biais au cours de leur recherche.

L'utilisation topique de l'acide hyaluronique est toutefois sans danger, puisque aucun symptôme ou effets secondaires n'a été révélés dans les différentes études. De plus, aucune concentration testée n'avait été déclarée toxique pour l'homme. Il pourrait être recommandé d'utiliser une balle de massage pour augmenter son absorption au niveau des tissus mous comme traitement adjuvant des maladies parodontales et péri-implantaires, ainsi que pendant la période post-opératoire des chirurgies buccales afin d'accélérer la cicatrisation et de réduire l'inconfort des patients.

## 5. Conclusion

L'acide hyaluronique a connu un énorme succès au cours des dernières décennies en raison de ses nombreuses propriétés physiques et biologiques uniques qui ne se limitent pas à son hygroscopie et à sa viscoélasticité. De nombreux résultats *in vitro* et *in vivo* ont montré ses divers effets thérapeutiques, qui ont soutenu le développement d'un grand nombre de produits commerciaux, en particulier pour les maladies inflammatoires. L'engouement croissant qu'il connaît dans notre discipline est lié à ses propriétés pro-angiogénique, anti-inflammatoire, antibactérienne, antiœdémateuse et antioxydante.

Les données obtenues de la présente revue systématique incluant 26 études cliniques randomisées, démontrent qu'en raison de son activité bénéfique sur la cicatrisation et la régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires, son utilisation trouve sa place dans notre arsenal thérapeutique. En effet, en tant qu'adjuvant, il pourrait jouer un rôle non négligeable lors des interventions chirurgicales parodontales et implantaires, dans le traitement et la prévention des maladies infectieuses et inflammatoires, mais également sur toute la période post-opératoire. Dans ce sens, il entraîne une amélioration globalement de tous les paramètres cliniques et diminue le temps de cicatrisation des tissus. De surcroît, ses propriétés viscoélastiques rendent son utilisation pratique permettant une mise en place aisée du produit et rendant les thérapeutiques moins invasives. Son utilisation semble être sans danger pour les patients, tout en améliorant leur confort.

Toutefois, d'autres recherches sur les effets thérapeutiques de l'AH, notamment dans le domaine de la régénération complète des tissus parodontaux et de l'ingénierie

tissulaire, sont nécessaires bien que très encourageants. De nombreuses études récentes voient le jour sur ces sujets. En tant que matrice, il pourrait délivrer de manière optimale les médiateurs biologiques, tel que les facteurs de croissance et les cellules souches, sur le site lésé afin d'obtenir une régénération parodontale *ad integrum*. Pour confirmer ces résultats prometteurs, il serait nécessaire d'avoir d'avantage d'essais cliniques randomisés à grande échelle et d'effectuer d'autres recherches en laboratoire. Certaines questions demeurent encore sans réponse, notamment concernant le métabolisme de l'acide hyaluronique selon le tissu dans lequel il se trouve, sa quantité (en particulier la posologie) à utiliser pour obtenir une réponse thérapeutique optimale, et tous les mécanismes associés. Une compréhension supplémentaire est nécessaire pour connaître la relation entre sa taille moléculaire, sa localisation, les fragments d'AH dégradés et ses effets au niveau de la signalisation cellulaire et moléculaire. La compréhension de tous ces mécanismes pourrait offrir d'autres occasions d'élargir et d'améliorer son application dans diverses thérapeutiques, notamment dans les domaines pharmaceutiques et de l'ingénierie tissulaire.

## **6. Déclaration de conflits d'intérêts**

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Cette étude n'a bénéficié d'aucun financement.

Aucune mention n'a été faite concernant la présence ou non de conflits d'intérêts.

## **7. Approbation éthique et consentement des patients**

Aucune approbation par un comité d'éthique, ni recueil du consentement de patients, n'ont été nécessaires pour cette étude.

## **8. Financements**

Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'un organisme de financement des secteurs public, commercial ou sans but lucratif.

## Table des illustrations

### Les figures

FIGURE 1 : ANATOMIE DU PARODONTE (1) .....	16
FIGURE 2 : SCHEMA HISTOLOGIQUE DE L'EPITHELIUM BUCCAL (3) .....	17
FIGURE 3 : ATTACHE SUPRA CRESTALE (1) .....	18
FIGURE 4 : CHRONOLOGIE DE LA CICATRISATION DES PLAIES BUCCALES ET DU REMODELAGE DES MUQUEUSES (12).....	21
FIGURE 5 : REPRESENTATION DE LA STRUCTURE ET DIFFERENTES FONCTIONS DE L'EPITHELIUM CUTANE ET DE LA MUQUEUSE ORALE (12) .....	24
FIGURE 6 : DIFFERENCE ENTRE LE MODELE PARODONTAL ET LE MODELE PERI-IMPLANTAIRE (1) .....	33
FIGURE 7 : LES TISSUS PERI-IMPLANTAIRES ET PARODONTAUX DANS LA SANTE ET LA MALADIE (51) .....	38
FIGURE 8 : REGENERATION TISSULAIRE GUIDEE (61) .....	41
FIGURE 9 : FACTEURS INFLUENÇANT LA MEDECINE REGENERATIVE PARODONTAL (67) .....	45
FIGURE 10 : SIGNALISATION DE LA REGENERATION DE LA PULPE DENTAIRE (71).....	47
FIGURE 11 : STRUCTURE EN BICOUCHE DE COLLAGENE NATUREL DE GEISTLICH BIO-GUIDE (SEM, STAINES BLUE, 100) (74).....	49
FIGURE 12 : DIFFERENTES FORMES D'APPORT EXOGENE D'ACIDE HYALURONIQUE (191).....	51
FIGURE 13 : DIAGRAMME SCHEMATIQUE D'UN HYDROGEL 3D (79) .....	51
FIGURE 14 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACIDE HYALURONIQUE COMPOSEE DES DEUX UNITES DISACCHARIDIQUES (84).....	54
FIGURE 15 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACIDE HYALURONIQUE (68) .....	55
FIGURE 16 : STRUCTURE SECONDAIRE DU HYALURONANE (85).....	55
FIGURE 17 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA SYNTHESE D'ACIDE HYALURONIQUE (85).....	56
FIGURE 18 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA DEGRADATION DE L'AH (32) .....	57
FIGURE 19 : DIFFERENTES VOIES D'APPLICATIONS DE L'AH (83).....	62
FIGURE 20 : TRAITEMENT D'UNE RECESSION GINGIVALE DE CLASSE II DE MILLER PAR APPLICATION D'UN GEL D'AH RETICULE (HYADENT BG).....	65
FIGURE 21 : PAPILLE INTERDENTAIRE, AVANT (A) ET APRES 4 INJECTIONS D'AH (B) .....	68
FIGURE 22 : PRODUITS INJECTABLES DE COMBLEMENT DERMIQUE SELON LA ZONE DU TRAITEMENT (113) .....	69
FIGURE 23 : INTERACTIONS ENTRE L'ACIDE HYALURONIQUE ET CD44 EN CAS DE DOMMAGE TISSULAIRE (118) .....	71

FIGURE 24 ROLE DE L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LES DIFFERENTES PHASES DE LA CICATRISATION CUTANEE (118) .....	72
FIGURE 25 SCHEMA DU ROLE DES FRAGMENTS DE L'AH DANS L'INFLAMMATION (125) .....	74
FIGURE 26 : EFFET D'UNE PREPARATION D'ACIDE HYALURONIQUE SUR LES FIBROBLASTES ET LES CELLULES ENDOTHELIALES (133) ....	78
FIGURE 27 : MALFORMATIONS VASCULAIRES DE LA LANGUE CHEZ DEUX PATIENTS (A,E) TRAITES PAR LASERS (B,F). PATIENT RECEVANT DU GEL AMINOGAM(F). APRES 5 JOURS DE CICATRISATION (C,G). APRES 12 JOURS D'EVOLUTION (D,H) <sup>(36)</sup> .....	79
FIGURE 28 : DIAGRAMME DE FLUX PRISMA DE LA REVUE DE LA LITTERATURE EFFECTUEE.....	85

### Les tableaux

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES ET DIFFERENCES ENTRE LA CICATRISATION ORALE ET CUTANEE .....	29
TABLEAU 2 : METHODE PICOS.....	81
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUENT DANS NOTRE RECHERCHE SYSTEMATIQUE.....	86
TABLEAU 4 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PRODUITS COMMERCIAUX A BASE D'ACIDE HYALURONIQUE UTILISES DANS L'ETUDE93	
TABLEAU 5 : ÉCHELLES UTILISEES DANS L'ETUDE CARACTERISANT LES MUCITES BUCCALES .....	96

## Index des abréviations

<b>AAs</b>	Acides Aminés
<b>ADA</b> (American Dental Association)	Association dentaire américaine
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>BDDE</b> (Butanediol Diglycidyl Ether)	Hyaluronate de sodium réticulé à l'éther diglylique de butanediol
<b>BDNF</b> (Brain-Derived Neurotrophic Factor)	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
<b>BIMP</b> (Bleeding Index on Marginal Probing)	Saignement au sondage de la gencive marginale
<b>BM</b>	Bord Marginal
<b>BMP</b> (Bone Morphogenic Protein)	Protéines morphogénétiques osseuses
<b>BOP</b> (Bleeding on Probing)	Indice de saignement au sondage
<b>BS</b> ( Bleeding Score)	Score de saignement
<b>BSM</b> (Bioresorbable Bone Graft Substitute)	Substitut d'os xénogénique résorbable
<b>CA</b>	Cément Acellulaire
<b>CAF</b> (Coronally Advances Flap)	Lambeau coronairement avancé
<b>CAL</b> (Clinical Attachment Level or Loss)	Gain ou perte d'attache clinique
<b>CC</b>	Cément Cellulaire
<b>CHX</b>	Digluconate de chlorhexidine
<b>Cid</b>	Contact interdentaire
<b>CRC</b> (Complete Root Coverage)	Couverture complète des racines
<b>DM</b>	Dispositifs médicaux
<b>EC</b>	Épithélialisation Complète
<b>EGF</b> (Epidermal Growth Factor)	Facteur de croissance épidermique
<b>EJ</b>	Epithelium de jonction
<b>EMD</b> (Enamel Matrix Derivatives)	Protéines dérivées de la matrice amélaire <b>(DMA)</b>
<b>FBL</b>	Fibroblaste gingival
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration)	Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
<b>FGF-2</b>	Facteur de croissance fibroblastique 2
<b>FGG</b> (Free Gingival Graft)	Grefe gingivale libre <b>(GGL)</b>
<b>FMBS</b> (Full Mouth Bleeding Score)	Score total de saignement
<b>FMPS</b> (Full Mouth Plaque Score)	Score total de plaque dentaire
<b>GA</b>	Gencive Attachée
<b>GAGs</b>	Glycosaminoglycanes
<b>GCF</b> (Gingival Crevicular Fluid)	Fluide gingival crévulaire <b>(FGC)</b>
<b>GCE</b>	Grefe de conjonctif enfoui
<b>GHI</b> (Gingival Healing Index)	Indice gingival de cicatrisation
<b>GI</b> (Gingival Index)	Indice gingival
<b>GM</b>	Gencive Marginale

<b>GSH</b> (Concentration of Total Gluthatione)	Concentration de glutathion Total
<b>GR</b> (Activity of Gluthatione Reductase)	Activité de la glutathion Réductase
<b>HA</b> (Hyaluronic Acid)	Acide Hyaluronique
<b>HAS</b>	Hyaluronanes Synthétases
<b>HMWHA</b>	Acide Hyaluronique de Haut poids moléculaire
<b>hMSC</b> (Human Mesenchymal Stem Cells)	Cellules Souches Mésenchymateuses ( <b>CSM</b> )
<b>HS</b>	Héparanes Sulfates
<b>HSCT</b> (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)	Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ( <b>GCSH</b> )
<b>HYALs</b>	Hyaluronidases
<b>IgAs</b>	Immunoglobulines A
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IFN1</b>	Interféron de type 1
<b>KGF (FGF7)</b>	Facteur de croissance des kératinocytes
<b>LAD</b>	Ligament alvéolo-dentaire
<b>LB, LT</b>	Lymphocytes B et T
<b>LC</b>	Lame Cribiforme
<b>LDF</b> (Laser Doppler Flowmetry)	Laser Doppler débimètre
<b>LMG</b>	Ligne muco-gingivale
<b>LMWHA</b>	Acide Hyaluronique de faible poids moléculaire
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharides
<b>MEBO</b> (Moist Exposed Burn Ointment)	Pommade pour les brûlures humides
<b>MEC</b>	Matrice Extra-cellulaire
<b>MMPs</b>	Métalloprotéinases matricielles
<b>MPOC</b>	Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique
<b>MRC</b>	La couverture moyenne des racines
<b>NFκB</b> (Nuclear Factor-kappa B)	Facteur de transcription impliquée dans la réponse immunitaire
<b>NRS</b> (Numeric Rating Scale)	Echelle numérique de douleur ( <b>EN</b> )
<b>OC</b>	Os cortical
<b>OFD</b> (Open Flap Debridment)	Débridement à ciel ouvert
<b>OMAS</b> (Oral Mucosis Assessment Scale)	Echelle d'évaluation de la mucosite buccale
<b>OS</b>	Os spongieux
<b>PRA</b> (Periodontal Risk Assessment)	Evaluation du risque parodontal
<b>PBI</b> (Papillary Bleeding Index)	Indice de saignement papillaire
<b>PCR</b> (Polymerase Chain Reaction)	Amplification en Chaîne par Polymérase ( <b>ACP</b> )
<b>PDGF-BB</b> (Platelet-Derived Growth Factor-BB Human)	Facteur de croissance recombinant dérivé des plaquettes humaines
<b>PGE2</b>	Prostaglandines
<b>PHI</b> (Percentage Healing Index)	Index de cicatrisation en pourcentage
<b>PI</b> (Plaque Index)	Indice de plaque
<b>PICF</b> (Peri implant crevicular fluid)	Liquide créviculaire péri-implantaire
<b>PNN</b>	Polynucléaire neutrophile

<b>PPD</b> (Probing Pocket Depth)	Profondeur de poche
<b>PSR</b> (Periodontal Screening and Recording)	Score de Dépistage parodontal ( <b>PSS</b> )
<b>PRF</b> (Platelet Rich Fibrin)	Protéine riche en fibrine
<b>PRP</b> (Platelet Rich Plasma)	Plasma riche en plaquette
<b>PVD</b>	Polyvinylpyrrolidone
<b>RTG</b>	Régénération Tissulaire Guidée
<b>RG</b>	Récession gingivale
<b>RGO</b>	Régénération Guidée Osseuse
<b>RGTA</b> (ReGeneraTing Agent)	Agent thérapeutique régénératif
<b>RHAMM</b> (Receptor for Hyaluronan Mediated Motility, or HMMR)	Récepteur pour les molécules à motilité médiée par l'acide hyaluronique
<b>ROS</b> ( Reactive Oxygen Species)	Espèces réactives d'oxygène (ERO)
<b>SI</b> (Staining Index)	Indice de coloration
<b>SFA</b> (Single-Flap Approach)	Lambeau unique
<b>SLA</b> (Sinus Lateral Approach)	Approche latérale sinusienne
<b>SM</b>	Sillon Marginal
<b>SRP</b> (Scalling and Root Planning)	DSR (Détartrage et Surfacement Radiculaire)
<b>TAC</b> (Total Antioxydant Capacity)	Capacité antioxydante totale (CAT)
<b>TBI</b> (Total Body Conditioning Regimen)	Irradiation totale du corps
<b>TC</b>	Tissu conjonctif
<b>TGF-<math>\beta</math></b> Transforming Growth Factor-Bêta	Facteur de croissance transformant
<b>TIMPS</b> (Tissue inhibitors of metalloproteinases)	Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases
<b>TLR</b> (Toll-Like Receptor)	Récepteur de type Toll
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Facteur de nécrose tumorale
<b>TSG-6</b> (Tumor Necrosis factor stimulated gene-6)	protéine TNF-stimulated-gene-6
<b>UA</b> (Concentration of Uric Acid)	Concentration en Acide urique (AU)
<b>VAS</b> (Visual Analogue Scale)	Echelle Visuelle Analogique
<b>WCR</b> (Wound Closure Rate)	Vitesse de fermeture des plaies
<b>WHS</b> (Wound Healing Scale)	Echelle de cicatrisation

## Références bibliographiques

1. Bouchard. Parodontologie & dentisterie implantaire - Volume 2 : Thérapeutiques chirurgicales (Coll. Dentaire). Lavoisier; 2015. 491 p.
2. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(s15):S6-22.
3. Borghetti, Monnet-Corti. Chirurgie plastique parodontale et péri-implantaire - 3e édition. 3e édition. 2017.
4. Dridi SM, Meyer J. Anatomie et histologie de la gencive saine. *Images en Dermatologie* [En ligne]. 2016;13. Disponible : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24106.pdf>
5. Winning TA, Townsend GC. Oral mucosal embryology and histology. *Clinics in Dermatology*. 1 sept 2000;18(5):499-511.
6. Presland RB, Jurevic RJ. Making sense of the epithelial barrier: what molecular biology and genetics tell us about the functions of oral mucosal and epidermal tissues. *J Dent Educ*. avr 2002;66(4):564-74.
7. Lang P, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set, 6th Edition*. Wiley-Blackwell; 2015; 1480 p.
8. Garant PR. Gingiva. In *Oral cells and Tissues*. Ed Quintessence Publishing Co, Inc. Paris. 2003. Pp 123-35
9. Watts T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 4th edition*. British Dental Journal 195,722 (2003).
10. Ripamonti U, Hari Reddi A. Tissue Engineering, Morphogenesis, and Regeneration of the Periodontal Tissues By Bone Morphogenetic Proteins. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. avr 1997;8(2):154-63.
11. Tonetti M. *Journal of Clinical Periodontology* Editorial Office – Compte rendu du Workshop [En ligne]. Wiley-Blackwell; 2014; 147 p. Disponible : [https://www.sfpio.com/images/Articles/JCP\\_Yearbook\\_2014\\_FR.pdf](https://www.sfpio.com/images/Articles/JCP_Yearbook_2014_FR.pdf)
12. Toma AI, Fuller JM, Willett NJ, Goudy SL. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Translational Research*. 1 oct 2021;236:17-34.
13. Valachová K, Šoltés L. Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine. *Int J Mol Sci*. 30 juin 2021;22(13):7077.
14. Gibbs S, Roffel S, Meyer M, Gasser A. Biology of soft tissue repair: gingival epithelium in wound healing and attachment to the tooth and abutment surface. *Eur Cell Mater*. 14 août 2019;38:63-78.
15. Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol*. oct 2017;35(5):477-83.
16. Karring T, Ostergaard E, Løe H. Conservation of tissue specificity after heterotopic transplantation of gingiva and alveolar mucosa. *J Periodontal Res*. 1971;6(4):282-93.
17. Bussi M, Valente G, Curato MP, Carlevato MT, Cortesina G. Is transposed skin transformed in major head and neck mucosal reconstruction? *Acta Otolaryngol*. mars 1995;115(2):348-51.
18. Reilly JS, Behringer WH, Trocki I. Intraoral keloid: complication of forehead flap. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1979). avr 1980;88(2):139-41.

19. Iglesias-Bartolome R, Uchiyama A, Molinolo AA, Abusleme L, Brooks SR, Callejas-Valera JL, et al. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Sci Transl Med.* 25 juill 2018;10(451):eaap8798.
20. Martin P, D'Souza D, Martin J, Grose R, Cooper L, Maki R, et al. Wound Healing in the PU.1 Null Mouse—Tissue Repair Is Not Dependent on Inflammatory Cells. *Current Biology.* 1 juill 2003;13(13):1122-8.
21. Glim JE, Beelen RHJ, Niessen FB, Everts V, Ulrich MMW. The number of immune cells is lower in healthy oral mucosa compared to skin and does not increase after scarring. *Arch Oral Biol.* févr 2015;60(2):272-81.
22. Graves DT, Nooh N, Gillen T, Davey M, Patel S, Cottrell D, et al. IL-1 plays a critical role in oral, but not dermal, wound healing. *J Immunol.* 1 nov 2001;167(9):5316-20.
23. Mezawa M, Tsuruya Y, Yamazaki-Takai M, Takai H, Nakayama Y, McCulloch CA, et al. IL-1 $\beta$  enhances cell adhesion through laminin 5 and  $\beta$ 4 integrin in gingival epithelial cells. *J Oral Sci.* 2019;61(4):491-7.
24. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res.* mars 2010;89(3):219-29.
25. Magne B, Dedier M, Nivet M, Coulomb B, Banzet S, Lataillade JJ, et al. IL-1 $\beta$ -Primed Mesenchymal Stromal Cells Improve Epidermal Substitute Engraftment and Wound Healing via Matrix Metalloproteinases and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1. *J Invest Dermatol.* 1 mars 2020;140(3):688-698.e21.
26. Waasdorp M, Krom BP, Bikker FJ, van Zuijlen PPM, Niessen FB, Gibbs S. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules.* 6 août 2021;11(8):1165.
27. Rodrigues Neves C, Buskermolen J, Roffel S, Waaijman T, Thon M, Veerman E, et al. Human saliva stimulates skin and oral wound healing in vitro. *J Tissue Eng Regen Med.* juin 2019;13(6):1079-92.
28. Lei X, Cheng L, Lin H, Pang M, Yao Z, Chen C, et al. Human Salivary Histatin-1 Is More Efficacious in Promoting Acute Skin Wound Healing Than Acellular Dermal Matrix Paste. *Front Bioeng Biotechnol.* 19 août 2020;8:999.
29. Bodner L, Kaffe I, Cohen Z, Dayan D. Long-term effect of desalivation on extraction wound healing: a densitometric study in rats. *Dentomaxillofac Radiol.* nov 1993;22(4):195-8.
30. Brand HS, Veerman ECI. Saliva and wound healing. *Chin J Dent Res.* 2013;16(1):7-12.
31. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival Crevicular as a Source of Biomarkers for Periodontitis. *Periodontol 2000.* févr 2016;70(1):53-64.
32. Haverman TM, Laheij AMGA, de Soet JJ, de Lange J, Rozema FR. Candida and Porphyromonas gingivalis: the effect on wound closure in vitro. *Journal of Oral Microbiology.* 1 janv 2017;9(1):1328266.
33. Imamura K, Kokubu E, Kita D, Ota K, Yoshikawa K, Ishihara K, et al. Role of mitogen-activated protein kinase pathways in migration of gingival epithelial cells in response to stimulation by cigarette smoke condensate and infection by Porphyromonas gingivalis. *J Periodontal Res.* oct 2016;51(5):613-21.
34. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019). Seattle: Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020.
35. Organisation Mondiale de la Santé [Internet]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/health-topics/tobacco#tab=tab\\_2](https://www.who.int/fr/health-topics/tobacco#tab=tab_2)
36. Junker JPE, Kamel RA, Caterson EJ, Eriksson E. Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments. *Adv Wound Care (New Rochelle).* sept 2013;2(7):348-56.

37.  
Ivanovski S, Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontol* 2000. févr 2018;76(1):116-30.
38.  
Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res.* juin 1991;2(2):81-90.
39.  
Tomasi C, Tessarolo F, Caola I, Piccoli F, Wennström JL, Nollo G, et al. Early healing of peri-implant mucosa in man. *J Clin Periodontol.* oct 2016;43(10):816-24.
40.  
Tomasi C, Tessarolo F, Caola I, Wennström J, Nollo G, Berglundh T. Morphogenesis of peri-implant mucosa revisited: an experimental study in humans. *Clin Oral Implants Res.* sept 2014;25(9):997-1003.
41.  
Garabetyan J, Malet J, Kerner S, Detzen L, Carra MC, Bouchard P. The relationship between dental implant papilla and dental implant mucosa around single-tooth implant in the esthetic area: A retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* déc 2019;30(12):1229-37.
42.  
Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol.* oct 1996;23(10):971-3.
43.  
Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res.* juin 1991;2(2):81-90.
44.  
Hermann JS, Buser D, Schenk RK, Cochran DL. Crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged and submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol.* sept 2000;71(9):1412-24.
45.  
Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* oct 1999;26(10):658-63.
46.  
Wang Y, Zhang Y, Miron RJ. Health, Maintenance, and Recovery of Soft Tissues around Implants: Soft Tissues around Implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* juin 2016;18(3):618-34.
47.  
Journal of Clinical Periodontology - Wiley Online Library [Internet]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/1600051x>
48.  
Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *Journal of Dental Research.* 2017;96(1):31-37. doi:10.1177/0022034516667484
49.  
Belibasakis GN, Charalampakis G, Bostanci N, Stadlinger B. Peri-Implant Infections of Oral Biofilm Etiology. In: Donelli G, éditeur. *Biofilm-based Healthcare-associated Infections* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 27 avr 2022]. p. 69-84. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 830). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-11038-7\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-11038-7_4)
50.  
Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res.* févr 2002;13(1):1-19.
51.  
Lasserre JF, Brex MC, Toma S. Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials (Basel).* 22 sept 2018;11(10):1802.
52.  
Mombelli, A. (2002), Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontology* 2000, 28: 177-189. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.280107.x>
53.  
Hickok NJ, Shapiro IM, Chen AF. The Impact of Incorporating Antimicrobials into Implant Surfaces. *J Dent Res.* janv 2018;97(1):14-22.

54.  
Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Graetz C, Dörfer CE, Wiltfang J, Häsler R. Peri-Implantitis versus Periodontitis: Functional Differences Indicated by Transcriptome Profiling: The Peri-Implantitis Transcriptome. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. juin 2014;16(3):401-11.
55.  
Bielemann AM, Marcello-Machado RM, Del Bel Cury AA, Faot F. Systematic review of wound healing biomarkers in peri-implant crevicular fluid during osseointegration. *Arch Oral Biol*. mai 2018;89:107-28.
56.  
Elemek E, Almas K. Peri-implantitis: etiology, diagnosis and treatment: an update. *N Y State Dent J*. janv 2014;80(1):26-32.
57.  
Garabetyan J, Malet J, Kerner S, Detzen L, Carra MC, Bouchard P. The relationship between dental implant papilla and dental implant mucosa around single-tooth implant in the esthetic area: A retrospective study. *Clin Oral Implants Res*. déc 2019;30(12):1229-37.
58.  
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*. juin 2018;89 Suppl 1:S173-82.
59.  
Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg*. mai 1988;81(5):672-6.
60.  
Susin C, Fiorini T, Lee J, De Stefano JA, Dickinson DP, Wikesjö UME. Wound healing following surgical and regenerative periodontal therapy. *Periodontol 2000*. juin 2015;68(1):83-98.
61.  
Periodontal Disease: Guided Tissue Regeneration (GTR) [Internet]. Saint Luke's Health System. Disponible sur: <https://www.saintlukeskc.org/health-library/periodontal-disease-guided-tissue-regeneration-gtr>
62.  
Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Periodontal Wound Healing and Tissue Regeneration: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 12 mai 2021;14(5):456.
63.  
Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol*. août 2016;43(8):668-83.
64.  
Adriaens P, Albandar J, Armitage G, Francisco S, Botticelli D, Bouchard P, et al. Maurizio Tonetti Journal of Clinical Periodontology Editorial Office Wiley-Blackwell John Wiley & Sons Ltd 9600 Garsington Road, Oxford OX4 2DQ, UK E-mail: [cpeedoffice@wiley.com](mailto:cpeedoffice@wiley.com). 2014\_03\_19;147.
65.  
Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kois J, Smidt A, Becker BE. Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res*. mars 2010;12(1):1-8.
66.  
Barritault D, Gilbert-Sirieux M, Rice KL, Siñeriz F, Papy-Garcia D, Baudouin C, et al. RGTA® or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. *Glycoconj J*. 1 juin 2017;34(3):325-38.
67.  
Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J Dent Res*. mars 2016;95(3):255-66.
68.  
Mancini L, Romandini M, Fratini A, Americo LM, Panda S, Marchetti E. Biomaterials for Periodontal and Peri-Implant Regeneration. *Materials (Basel)*. 15 juin 2021;14(12):3319.
69.  
Giannobile WV, Somerman MJ. Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review. *Ann Periodontol*. déc 2003;8(1):193-204.
70.  
Pilipchuk SP, Plonka AB, Monje A, Taut AD, Lanisdro A, Kang B, et al. Tissue Engineering for Bone Regeneration and Osseointegration in the Oral Cavity. *Dent Mater*. avr 2015;31(4):317-38.

71.  
Liang C, Liao L, Tian W. Stem Cell-based Dental Pulp Regeneration: Insights From Signaling Pathways. *Stem Cell Rev Rep.* août 2021;17(4):1251-63.
72.  
Wu DT, Munguia-Lopez JG, Cho YW, Ma X, Song V, Zhu Z, et al. Polymeric Scaffolds for Dental, Oral, and Craniofacial Regenerative Medicine. *Molecules.* 22 nov 2021;26(22):7043.
73.  
Picart C. Biomatériaux : traitements de surface par dépôt de films minces. *Bulletin de la SFP.* juill 2006;(155):11-4.
74.  
Geistlich France: Geistlich Bio-Gide [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.geistlich.fr/dentaire-professionnels/produits/membranes/geistlich-bio-gide>
75.  
Miranda DG, Malmonge SM, Campos DM, Attik NG, Grosogeat B, Gritsch K. A chitosan-hyaluronic acid hydrogel scaffold for periodontal tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* nov 2016;104(8):1691-702.
76.  
Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified Hyaluronic Acid and Autologous Bone in the Surgical Correction of the Infra-Bone Defects. *Int J Med Sci.* 26 févr 2009;6(2):65-71.
77.  
Ahmadian E, Dizaj SM, Eftekhari A, Dalir E, Vahedi P, Hasanzadeh A, et al. The Potential Applications of Hyaluronic Acid Hydrogels in Biomedicine. *Drug Res (Stuttg).* janv 2020;70(1):6-11.
78.  
Da Silva LP, Santos TC, Rodrigues DB, Pirraco RP, Cerqueira MT, Reis RL, et al. Stem Cell-Containing Hyaluronic Acid-Based Spongy Hydrogels for Integrated Diabetic Wound Healing. *J Invest Dermatol.* juill 2017;137(7):1541-51.
79.  
Alven S, Aderibigbe BA. Hyaluronic Acid-Based Scaffolds as Potential Bioactive Wound Dressings. *Polymers (Basel).* 26 juin 2021;13(13):2102.
80.  
Priprem A, Damrongrungruang T, Limsitthichaikoon S, Khampaenjiraroach B, Nukulkit C, Thapphasaraphong S, et al. Topical Niosome Gel Containing an Anthocyanin Complex: a Potential Oral Wound Healing in Rats. *AAPS PharmSciTech.* mai 2018;19(4):1681-92.
81.  
López-Ruiz E, Jiménez G, de Cienfuegos LÁ, Antich C, Sabata R, Marchal JA, et al. Advances Of Hyaluronic Acid in Stem Cell Therapy and Tissue Engineering, Including Current Clinical Trials. *European Cells and Materials Vol. 37* 2019 (186-213)
82.  
Valachová K, Šoltés L. Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine. *Int J Mol Sci.* 30 juin 2021;22(13):7077.
83.  
Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel).* 25 juin 2018;10(7):E701.
84.  
Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules.* oct 2021;11(10):1518.
85.  
Gall Y. Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 avr 2010;137:S30-9.
86.  
Sardi J de CO. Oxidative Stress in Diabetes and Periodontitis. *N Am J Med Sci.* janv 2013;5(1):58 9.
87.  
Chen IH, Lee TM, Huang CL. Biopolymers Hybrid Particles Used in Dentistry. *Gels.* 22 mars 2021;7(1):31.
88.  
Sasaki S, Takeda K, Takewaki M, Ouhara K, Kajiya M, Mizuno N, et al. BDNF/HMW-HA complex as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment of ligature-induced periodontitis in dogs. *Journal of Periodontology.* 2019;90(1):98-109.

89.  
Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic Acid and Wound Healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 29 janv 2015;18(1):53-60.
90.  
Boissier R, Udrescu C, Rebillard X, Terrier JE, Faix A, Chapet O, et al. Technique of Injection of Hyaluronic Acid as a Prostatic Spacer and Fiducials Before Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Urology*. janv 2017;99:265-9.
91.  
Bonafè F, Govoni M, Giordano E, Caldarera CM, Guarnieri C, Muscari C. Hyaluronan and cardiac regeneration. *Journal of Biomedical Science*. 30 oct 2014;21(1):100.
92.  
Alam M, Tung R. Injection technique in neurotoxins and fillers: Indications, products, and outcomes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 sept 2018;79(3):423-35.
93.  
Pagnacco A., Vangelisti R., Erra C., Poma A. Double-blind clinical trial versus placebo of a new sodium-hyaluronate-based gingival gel. *Attual. Ter. Internazionale*. 1997;15:1–7.
94.  
Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int*. août 2005;36(7-8):531-8.
95.  
Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003;30(2):159-64.
96.  
Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. *Indian Journal of Dental Research*. 10 janv 2010;21(4):575.
97.  
Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, Klinge B, Gotfredsen K, Stavropoulos A. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42(3):236-46.
98.  
Eick S, Renatus A, Heinicke M, Pfister W, Stratul SI, Jentsch H. Hyaluronic Acid as an Adjunct After Scaling and Root Planing: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2013;84(7):941-9.
99.  
Regedent. Régénération des tissus mous - Regedent AG [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://regedent.com/fr/soft-tissue-regeneration/>
100.  
Proceedings of the 11th European Workshop on Periodontology. The XI European Workshop of Periodontology “Effective Prevention of Periodontal and Peri-implant diseases” was supported by the European Federation of Periodontology in part through unrestricted educational grants from P&G and J&J. Guest Editors: Mariano Sanz and Maurizio Tonetti: *Journal of Clinical Periodontology*: Vol 42, No S16 [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/1600051x/2015/42/S16>
101.  
Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol*. déc 2006;77(12):2070-9.
102.  
Hofmänner P, Alessandri R, Laugisch O, Aroca S, Salvi GE, Stavropoulos A, et al. Predictability of surgical techniques used for coverage of multiple adjacent gingival recessions--A systematic review. *Quintessence Int*. 2012;43(7):545-54.
103.  
Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Invest*. 1 mars 2019;23(3):1133-41.
104.  
Shirakata Y, Imafuji T, Nakamura T, Kawakami Y, Shinohara Y, Noguchi K, et al. Periodontal wound healing/regeneration of two-wall intrabony defects following reconstructive surgery with cross-linked hyaluronic acid-gel with or without a collagen matrix: a preclinical study in dogs. *Quintessence Int*. 2021;0(0):308-16.
105.  
Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Clin Periodontol*. juin 2018;45 Suppl 20:S230-6.

106

Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 7 août 2012;157(3):180-91.

107.

Tran Cao P. The Use of Botulinum Toxin and Dermal Fillers to Enhance Patients' Perceived Attractiveness: Implications for the Future of Aesthetic Dentistry. *Dent Clin North Am.* oct 2020;64(4):659-68.

108.

Moradi A, Shirazi A, David R. Nonsurgical Chin and Jawline Augmentation Using Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers. *Facial Plast Surg.* avr 2019;35(2):140-8.

109.

Conseil de l'Ordre National des Chirurgiens-Dentistes – ONCD La lettre, n°175/19 mars 2019, 28p. [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/wp-content/uploads/2020/10/La\\_Lettre\\_175\\_2019.pdf](https://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/wp-content/uploads/2020/10/La_Lettre_175_2019.pdf)

110.

Produits injectables de comblements - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 fév 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Elements-de-contexte/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Elements-de-contexte/(offset)/0)

111.

Cankaya Z., Gürbüz S, Bakırara B, Ünsal B, Kurtis B. Evaluation of the effect of the application of hyaluronic acid following laser-assisted frenectomy: an examiner-blind, randomized, controlled clinical study. *Quintessence International.* 14 févr 2020;51(3):188-201.

112.

Ficho AC, de Souza Faloni AP, Pennisi PRC, Borges LGF, de Macedo Bernadino Í, Paranhos LR, et al. Is interdental papilla filling using hyaluronic acid a stable approach to treat black triangles? A systematic review. *J Esthet Restor Dent.* 17 déc 2020;

113.

Alam M, Tung R. Injection technique in neurotoxins and fillers: Indications, products, and outcomes. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 sept 2018;79(3):423-35.

114.

Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol.* déc 2018;120(Pt B):1682-95.

115.

Sheen D, Clarkson E. Botox and Dermal Fillers: Review and Its Role in the Dental Office. *Dental Clinics of North America.* 1 avr 2020;64(2):325-39.

116.

Glim JE, Beelen RHJ, Niessen FB, Everts V, Ulrich MMW. The number of immune cells is lower in healthy oral mucosa compared to skin and does not increase after scarring. *Arch Oral Biol.* févr 2015;60(2):272-81.

117.

Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds.* mars 2016;28(3):78-88.

118.

Kaul A, Short W, Keswani S, Wang X. Immunologic Roles of Hyaluronan in Dermal Wound Healing. *Biomolecules.* 18 août 2021;11:1234.

119.

Al-Rekabi Z, Fura AM, Juhlin I, Yassin A, Popowics TE, Sniadecki NJ. Hyaluronan-CD44 interactions mediate contractility and migration in periodontal ligament cells. *Cell Adh Migr.* déc 2019;13(1):138-50.

120.

Tolg C, Messam BJA, McCarthy JB, Nelson AC, Turley EA. Hyaluronan Functions in Wound Repair That Are Captured to Fuel Breast Cancer Progression. *Biomolecules.* 20 oct 2021;11(11):1551.

121.

Lierova A, Kasparova J, Filipova A, Cizkova J, Pekarova L, Korecka L, et al. Hyaluronic Acid: Known for Almost a Century, but Still in Vogue. *Pharmaceutics.* 11 avr 2022;14(4):838.

122.

Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player. *Wound Repair and Regeneration.* 2014;22(5):579-93.

123.  
Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *International Wound Journal*. 2014;11(2):159-63.
124.  
Werner S, Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiological Reviews*. juill 2003;83(3):835-70.
125.  
Frey H, Schroeder N, Manon-Jensen T, Iozzo RV, Schaefer L. Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation. *FEBS J*. mai 2013;280(10):2165-79.
126.  
Gill SE, Parks WC. Metalloproteinases and Their Inhibitors: Regulators of Wound Healing. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(6-7):1334-47.
127.  
Mezawa M, Tsuruya Y, Yamazaki-Takai M, Takai H, Nakayama Y, McCulloch CA, et al. IL-1 $\beta$  enhances cell adhesion through laminin 5 and  $\beta$ 4 integrin in gingival epithelial cells. *J Oral Sci*. 2019;61(4):491-7.
128.  
Asparuhova MB, Kiryak D, Eliezer M, Mihov D, Sculean A. Activity of two hyaluronan preparations on primary human oral fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*. 2019;54(1):33-45.
129.  
Asparuhova MB, Chappuis V, Stähli A, Buser D, Sculean A. Role of hyaluronan in regulating self-renewal and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and pre-osteoblasts. *Clin Oral Investig*. nov 2020;24(11):3923-37.
130.  
Govindaraju P, Todd L, Shetye S, Monslow J, Puré E. CD44-dependent inflammation, fibrogenesis, and collagenolysis regulates extracellular matrix remodeling and tensile strength during cutaneous wound healing. *Matrix Biol*. janv 2019;75-76:314-30.
131.  
Kobayashi H, Terao T. Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts. *Am J Physiol*. oct 1997;273(4):C1151-1159.
132.  
Govindaraju P, Todd L, Shetye S, Monslow J, Puré E. CD44-dependent inflammation, fibrogenesis, and collagenolysis regulates extracellular matrix remodeling and tensile strength during cutaneous wound healing. *Matrix Biol*. janv 2019;75-76:314-30.
133.  
Ciccione V, Zazzetta M, Morbidelli L. Comparison of the Effect of Two Hyaluronic Acid Preparations on Fibroblast and Endothelial Cell Functions Related to Angiogenesis. *Cells*. déc 2019;8(12):1479.
134.  
Kyyak S, Pabst A, Heimes D, Kämmerer PW. The Influence of Hyaluronic Acid Biofunctionalization of a Bovine Bone Substitute on Osteoblast Activity In Vitro. *Materials (Basel)*. 27 mai 2021;14(11):2885.
135.  
Fujioka-Kobayashi M, Müller HD, Mueller A, Lussi A, Sculean A, Schmidlin PR, et al. In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells. *BMC Oral Health*. 16 janv 2017;17(1):44.
136.  
Capodiferro S, Tempesta A, Bucci S, Maiorano E, Favia G, Limongelli L. Aminogam® Gel Allows Faster Wound Healing after Oral Surgery by Formation of Mature Connective Tissue with Low Vascular Density and Reducing Inflammatory Infiltration. A Retrospective Study on 580 Cases with Histological and Confocal Laser Investigation. *Applied Sciences*. janv 2020;10(3):1105.
137.  
Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol* 2000. 2006;41:30-47.
138.  
Rasperini G, Tavelli L, Barootchi S, McGuire MK, Zucchelli G, Pagni G, et al. Interproximal attachment gain: The challenge of periodontal regeneration. *Journal of Periodontology*. 2021;92(7):931-46.
139.  
Canciani E, Sirello R, Pellegrini G, Henin D, Perrotta M, Toma M, et al. Effects of Vitamin and Amino Acid-Enriched Hyaluronic Acid Gel on the Healing of Oral Mucosa: In Vivo and In Vitro Study. *Medicina (Kaunas)*. 18 mars 2021;57(3):285.
140.  
Yıldırım S, Özener HÖ, Doğan B, Kuru B. Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. janv 2018;89(1):36-45.

141.  
Çankaya Z, Gürbüz S, Bakırarar B, Kurtiş B. Evaluation of the Effect of Hyaluronic Acid Application on the Vascularization of Free Gingival Graft for Both Donor and Recipient Sites with Laser Doppler Flowmetry: A Randomized, Examiner-Blinded, Controlled Clinical Trial. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1 mars 2020;40:233-43.
142.  
Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M, Guarnelli ME, Fabbri C, Maietti E, et al. Clinical efficacy of a chlorhexidine-based mouthrinse containing hyaluronic acid and an antidiscoloration system in patients undergoing flap surgery: A triple-blind, parallel-arm, randomized controlled trial. *International Journal of Dental Hygiene*. 2018;16(4):541-52.
143.  
Khalil S, Periodontology R, Alomari S, Alzoubi M. Local application of hyaluronic acid in conjunction with free gingival graft: a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 1 févr 2022;26.
144.  
Afat IM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on early soft tissue healing after surgical extraction of impacted mandibular third molars: A prospective clinical study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1 févr 2019;47(2):280-6.
145.  
Hassan A, Ahmed E, Ghalwash D, Elarab AE. Clinical Comparison of MEBO and Hyaluronic Acid Gel in the Management of Pain after Free Gingival Graft Harvesting: A Randomized Clinical Trial. *Iorio Siciliano V, éditeur. International Journal of Dentistry*. 14 août 2021;2021:1-10.
146.  
Ruggiero T, Pol R, Camisassa D, Arata V, Martino I, Giaccone L, et al. Use of sodium hyaluronate and synthetic amino acid precursors of collagen for the symptomatic treatment of mucositis in patients undergoing haematopoietic stem cell transplants. *J Biol Regul Homeost Agents*. sept 2016;30(3):889-94.
147.  
Marin S, Popovic-Pejicic S, Radosevic-Caric B, Trtić N, Tatic Z, Selakovic S. Hyaluronic acid treatment outcome on the post-extraction wound healing in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled split-mouth study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 1 mars 2020;25(2):e154-60.
148.  
Palaia G, Tenore G, Tribolati L, Russo C, Gaimari G, Del Vecchio A, et al. Evaluation of wound healing and postoperative pain after oral mucosa laser biopsy with the aid of compound with chlorhexidine and sodium hyaluronate: a randomized double blind clinical trial. *Clin Oral Invest*. 1 août 2019;23(8):3141-51.
149.  
Guazzo R, Perissinotto E, Mazzoleni S, Ricci S, Peñarocha-Oltra D, Sivoilella S. Effect on wound healing of a topical gel containing amino acid and sodium hyaluronate applied to the alveolar socket after mandibular third molar extraction: A double-blind randomized controlled trial. *Quintessence Int*. 2018;49(10):831-40.
150.  
Olszewska-Czyz I, Kralik K, Tota M, Prpic J. The Influence of Hyaluronic Acid Adjunctive Therapy of Periodontitis on Salivary Markers of Oxidative Stress: Randomized, Controlled Clinical Trial. *Antioxidants*. janv 2022;11(1):135.
151.  
Olszewska-Czyz I, Kralik K, Prpic J. Biomolecules in Dental Applications: Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Influence of Hyaluronic Acid Adjunctive Therapy on Clinical Parameters of Moderate Periodontitis. *Biomolecules*. oct 2021;11(10):1491.
152.  
Lobato JCRF, dos Santos Vilhena MA, Izidoro C, Alves RC, Proença L. Single application of 0.8% hyaluronic acid as a coadjuvant of nonsurgical treatment in nonsmoking patients with periodontitis: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(6):545-8.
153.  
Boccalari E, Tadakamadla SK, Occhipinti C, Lanteri V, Maspero C. Evaluation of the effectiveness of a novel mouth rinse containing hyaluronic acid and hydrogen peroxide on gingivitis: A randomized pilot controlled trial. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2022;8(3):673-9.
154.  
Omer B, Satti A, Gismalla B, Hashim N. The effect of local application of hyaluronan gel as an adjunctive to scaling and root planing in chronic periodontitis patients. 29 mai 2018;8.
155.  
Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, Karde PA, Mamajiwala BS. Clinical and radiographic evaluation of 0.8% hyaluronic acid as an adjunct to open flap debridement in the treatment of periodontal intrabony defects: randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. sept 2021;25(9):5257-71.

156.  
Al-Shammari NM, Shafshak SM, Ali MS. Effect of 0.8% Hyaluronic Acid in Conventional Treatment of Moderate to Severe Chronic Periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 1 mai 2018;19(5):527-34.
157.  
Nguyen T, T. Ho H, C. Huynh N, H.A. Dien V, L. Vo T. Hyaluronic acid 0.2% application enhanced periodontitis treatment in non-surgical phase. *jos.* 2021;74(2):76-83.
158.  
Pilloni A, Zeza B, Kuis D, Vrazic D, Domic T, Olszewska-Czyz I, et al. Treatment of Residual Periodontal Pockets Using a Hyaluronic Acid-Based Gel: A 12 Month Multicenter Randomized Triple-Blinded Clinical Trial. *Antibiotics (Basel).* 30 juill 2021;10(8):924.
159.  
Pilloni A, Rojas MA, Marini L, Russo P, Shirakata Y, Sculean A, et al. Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative: a 24-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021;25(8):5095-107.
160.  
Soriano-Lerma A, Magán-Fernández A, Gijón J, Sánchez-Fernández E, Soriano M, García-Salcedo JA, et al. Short-term effects of hyaluronic acid on the subgingival microbiome in peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* juin 2020;91(6):734-45.
161.  
Sánchez-Fernández E, Magán-Fernández A, O'Valle F, Bravo M, Mesa F. Hyaluronic acid reduces inflammation and crevicular fluid IL-1 $\beta$  concentrations in peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci.* févr 2021;51(1):63-74.
162.  
Genovesi A, Barone A, Toti P, Covani U. The efficacy of 0.12% chlorhexidine versus 0.12% chlorhexidine plus hyaluronic acid mouthwash on healing of submerged single implant insertion areas: a short-term randomized controlled clinical trial. *International Journal of Dental Hygiene.* 2017;15(1):65-72.
163.  
Barbosa E, Faintuch J, Machado Moreira EA, Gonçalves da Silva VR, Lopes Pereima MJ, Martins Fagundes RL, et al. Supplementation of vitamin E, vitamin C, and zinc attenuates oxidative stress in burned children: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Burn Care Res.* 2009;30(5):859-66.
164.  
Chow O, Barbul A. Immunonutrition: Role in Wound Healing and Tissue Regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 1 janv 2014;3(1):46-53.
165.  
Landry RG, Turnbull RS, Howley T. Effectiveness of benzydamine HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. *Res Clin Forums* 1988;10:105-18.
166.  
Jentsch H, Purschwitz R. A clinical study evaluating the treatment of supra-alveolar-type defects with access flap surgery with and without an enamel matrix protein derivative: a pilot study. *J Clin Periodontol.* août 2008;35(8):713-8.
167.  
Sahayata VN, Bhavsar NV, Brahmhatt NA. An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel ®) in the treatment of gingivitis: a clinical & microbiological study. *Oral Health Dent Manag.* sept 2014;13(3):779-85.
168.  
Rajan P, Baramappa R, Rao NM, Pavaluri AK, P I, Rahaman SMU. Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *J Clin Diagn Res.* déc 2014;8(12):ZC11-14.
169.  
Polepalle T, Srinivas M, Swamy N, Aluru S, Chakrapani S, Chowdary BA. Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(1):37-42.
170.  
Rodrigues SV, Acharya AB, Bhadbhade S, Thakur SL. Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent. *Oral Health Prev Dent.* 2010;8(4):389-94.
171.  
Romeo U, Libotte F, Palaia G, Galanakis A, Gaimari G, Tenore G, et al. Oral soft tissue wound healing after laser surgery with or without a pool of amino acids and sodium hyaluronate: a randomized clinical study. *Photomed Laser Surg.* janv 2014;32(1):10-6.
172.  
de Araújo Nobre M, Cintra N, Maló P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *Int J Dent Hyg.* mai 2007;5(2):87-94.

173.  
Cortellini P, Labriola A, Zambelli R, Prato GP, Nieri M, Tonetti MS. Chlorhexidine with an anti-discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. *J Clin Periodontol.* juill 2008;35(7):614-20.
174.  
Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LCS, Bastos MF, Faveri M, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *Journal of Periodontal Research.* 1 déc 2016;51(6):689-98.
175.  
Hill DR, Kessler SP, Rho HK, Cowman MK, Motte CA de la. Specific-sized Hyaluronan Fragments Promote Expression of Human  $\beta$ -Defensin 2 in Intestinal Epithelium \*. *Journal of Biological Chemistry.* 31 août 2012;287(36):30610-24.
176.  
Browarski V. Position de l'incisive mandibulaire et parodonte. Médecine humaine et pathologie [Thèse]. Université de Nice-Sophia Antipolis, Faculté de chirurgie dentaire ; 2019. Dumas-02104426
177.  
Xie J, Bian H, Qi S, Xu Y, Tang J, Li T, et al. Effects of basic fibroblast growth factor on the expression of extracellular matrix and matrix metalloproteinase-1 in wound healing. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2008;33(2):176-82.
178.  
Pérez LA, Hernández R, Alonso JM, Pérez-González R, Sáez-Martínez V. Hyaluronic Acid Hydrogels Crosslinked in Physiological Conditions: Synthesis and Biomedical Applications. *Biomedicines.* 30 août 2021;9(9):1113.
179.  
Pippi R. Post-Surgical Clinical Monitoring of Soft Tissue Wound Healing in Periodontal and Implant Surgery. *Int J Med Sci.* 18 juill 2017;14(8):721-8.
180.  
Sardi J de CO. Oxidative Stress in Diabetes and Periodontitis. *N Am J Med Sci.* janv 2013;5(1):58 9.
181.  
Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair and Regeneration.* 2009;17(2):153-62.
182.  
Smith PC, Cáceres M, Martínez C, Oyarzún A, Martínez J. Gingival Wound Healing. *J Dent Res.* mars 2015;94(3):395-402.
183.  
Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells [Internet].* 21 juill 2020 [cité 1 avr 2021];9(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7409253/>
184.  
Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* déc 2016;29(4):572-82.
185.  
Cervino G, Meto A, Fiorillo L, Odorici A, Meto A, D'Amico C, et al. Surface Treatment of the Dental Implant with Hyaluronic Acid: An Overview of Recent Data. *Int J Environ Res Public Health.* 27 avr 2021;18(9):4670.
186.  
Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* sept 2019;23(9):3423-35.
187.  
Romanò CL, De Vecchi E, Bortolin M, Morelli I, Drago L. Hyaluronic Acid and Its Composites as a Local Antimicrobial/Anti-adhesive Barrier. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(1):63-72.
188.  
Graziani F, Karapetsa D, Mardas N, Leow N, Donos N. Surgical treatment of the residual periodontal pocket. *Periodontol 2000.* 2018 Feb;76(1):150-163. doi: 10.1111/prd.12156. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29193404.
189.  
Bertin P, Vergne-Salle P. Douleur et inflammation. *Revue du Rhumatisme.* 1 nov 2019;86:A25-9.
190.  
Mendes RM, Silva GAB, Lima MF, Calliari MV, Almeida AP, Alves JB, et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Archives of Oral Biology.* 1 déc 2008;53(12):1155-62.

191.

Graça MFP, Miguel SP, Cabral CSD, Correia IJ. Hyaluronic acid—Based wound dressings: A review. *Carbohydrate Polymers*. 1 août 2020;241:116364.

192.

Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg*. févr 2011;9(1):9-16.

193.

Rasero L, Marsullo M, Dal Molin A. [Assessing the effectiveness of Gelclair® in the prevention and therapy of stomatitis in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a randomized trial]. *Prof Inferm*. 2014;67(1):15-20.

**Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2023 – N°**

L'apport de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation parodontale et implantaire /  
**Laura DI DONATO.** - p. (143) : ill. (28) ; tab. (5) ; réf. (193).

**Domaines** : Parodontologie – Implantologie – Chirurgie – Ingénierie tissulaire

**Mots clés Libres** : Acide hyaluronique – Cicatrisation – Parodontologie –  
Implantologie – Gencive – Thérapie régénérative – Injections – Biomatériaux -  
Maladies inflammatoires – Ingénierie tissulaire – Tissus mous

#### Résumé de la thèse en français

L'acide hyaluronique, principal composant de la MEC, est l'un des acteurs clés du processus de cicatrisation et de régénération tissulaire. La découverte de ses nombreux rôles biologiques a favorisé un nouvel élan de recherche pour les biologistes et son intérêt clinique dans plusieurs domaines de la médecine, particulièrement dans le domaine de la dermatologie. En effet, il présente un potentiel important du fait de ses propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et pro-angiogéniques. Les bases cellulaires de la cicatrisation des plaies cutanées fournissent une inspiration pour améliorer les traitements et la prise en charge de la cicatrisation des tissus mous parodontaux et péri-implantaires. De nouvelles stratégies de traitements se développent, notamment grâce à l'ingénierie tissulaire dans notre domaine, afin de pallier aux troubles de la cicatrisation qui constituent un véritable problème socio-économique. Ce travail recense les différents aspects cellulaires de la cicatrisation des tissus mous parodontaux et péri-implantaires, la comparaison avec le modèle cutané, les différentes propriétés et mécanismes d'actions de l'acide hyaluronique, ainsi que les nouvelles voies de recherches pour la régénération des tissus mous, décrites dans la littérature. Puis nous avons menés une revue systématique de littérature, démontrant l'intérêt thérapeutique cliniquement favorable de la biomolécule sur la cicatrisation et la régénération des tissus mous parodontaux et péri-implantaires. Son utilisation doit être considérée comme une option sûre et efficace à utiliser afin de favoriser la cicatrisation.

#### **JURY** :

**Président : Madame la Pr. Caroline DELFOSSE**

**Assesseurs : Monsieur le Dr. François BOSCHIN  
Monsieur le Dr. Maxime BEDEZ  
Monsieur le Dr. Christopher HUON**