

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 24 mai 2023

Par Florian SALADIN

Né(e) le 08/02/1996 à Marcq-En-Baroeul

**INTERET DE L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LE TRAITEMENT NON
CHIRURGICAL DES PARODONTITES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA
LITTERATURE ET META-ANALYSE**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Assesseurs : Madame le Docteur Marie DUBAR

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Grégoire LEMAIRE



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
C. DELFOSSE	Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

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

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Professeur des Universités – Praticien hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

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

Habilitation à Diriger des Recherches (Université de Lille)

Master II Santé publique *Evaluation médico-économique Recherche Clinique*

C.E.S de Parodontologie

Attestation d'Etudes Approfondies en Odontologie

Ancien Assistant des Hospices Civils de Lyon

Ancien Interne en Odontologie

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Parodontologie au CHU de Lille

Chargé de mission Relations Internationales

Vous me faites l'honneur de présider le jury et cette thèse.
Je vous remercie pour votre disponibilité, vos enseignements ainsi que votre professionnalisme et votre bienveillance. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus grande reconnaissance en espérant que celui-ci soit à la hauteur de vos espérances.

Madame le Docteur Marie DUBAR

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire

Chargée de mission Pédagogie

Certificat d'Etudes Supérieures en Parodontologie

Master Recherche Biosciences et Ingénierie de la Santé – spécialité Biotechnologies

Moléculaires et Bio-ingénierie Physiopathologie et Thérapeutique

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein du jury et de juger mon travail. Merci pour la qualité de vos enseignements théoriques et pratiques, vos conseils précieux en parodontologie qui m'aideront dans ma pratique. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille2

Responsable du Département de Biologie Orale

Chargée de mission PASS - LAS

Vous avez spontanément accepté de juger ce travail et je vous en suis très reconnaissant. Je vous remercie pour votre pédagogie, votre gentillesse et votre enseignement tout le long de mon cursus hospitalo-universitaire. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Grégoire LEMAIRE

Chef de Clinique des Universités – Assistant Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Certificat d'Etudes Supérieures en Parodontologie

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer la direction de cette thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés, tant sur ce manuscrit qu'en vacation clinique. Je vous remercie pour votre patience, votre bienveillance et vos précieux conseils. Vous m'avez énormément appris et je vous en suis très reconnaissant. Je vous prie de trouver dans ce travail le témoignage de mes sincères remerciements ainsi que mon profond respect.

A mes proches,

Un grand merci à mes parents, qui me suivent et me soutiennent depuis toutes ces années. A toi maman, qui a toujours les conseils et les mots qu'il faut pour me faire avancer dans la vie. A toi papa, qui me soutiens dans tous les projets que je réalise. Merci à toi Juju, ma grande sœur qui répond toujours présente lorsque j'ai besoin d'aide et qui m'a toujours épaulé. Merci Clem, mon pas si petit frère, grâce à qui je ne manque jamais une occasion de faire la fête, je peux toujours compter sur toi et ta motivation.

Merci également à toute ma famille, mes grands-parents, marraine, parrain, ma filleule, les oncles, tantes et cousins, pour tous ces bons moments passés ensemble. La famille est beaucoup trop grande pour citer tout le monde, mais j'ai une pensée pour chacun d'entre vous !

Un énorme merci à Romane, aka Chatoons, avec qui partage ma vie depuis plus de trois ans. Tu es la personne avec qui je traverse les tempêtes, tu me fais vivre des moments magiques. Tu rends mon quotidien rayonnant avec ton grain de folie et je ne m'imagine plus vivre sans toi. Merci pour tout ce que tu fais pour rendre ma vie plus belle. Je t'aime.

Merci à Maxime, mon ami de toujours (ou presque). Que d'aventures vécues ensemble, et ce n'est qu'un début ! Merci pour tous tes conseils avisés, que ce soit dans le monde du travail ou dans la vie de tous les jours, tu fais de moi une meilleure personne. J'ai hâte que nos projets aboutissent et je sais que tu resteras mon partner in crime pour encore très longtemps.

A Mennad et Louis, mes deux acolytes depuis la P2, sans qui ces années facs auraient été plus fades. Tant d'heures à geeker ensemble et à faire la fête, et c'est pas fini ! Il y a beaucoup trop d'anecdotes ensemble, dont la plupart ne peuvent être écrites dans ce manuscrit. J'ai hâte de fêter la fin des études avec vous !

A tous mes amis : Louis et Fabien, mes partenaires d'escalade. Merci pour ces moments de détente (et de souffrance) passés ensemble. A Bérénice et Auriane, mes coaches de running et amies de tous les jours. A Nathan, sosie officiel de Jamiroquai, avec qui je passe toujours de bons moments devant une bière ou derrière un instrument. A Alex, sur qui je peux compter qu'importe l'occasion. A Jojo, mon poulain de la batterie, même si cette année on se voit moins tu comptes énormément pour moi ! Et puis à Constant, François, Caro, Brice, Axel, Paupau, Clopi, Lalou, Axel, Matthys, Manon, les copains du lycée, la belle famille et toutes les personnes que j'oublie ! Merci à tous les gens qui m'ont suivi et avec qui j'ai passé des moments de partage. J'espère que quand vous lirez ces mots, on sera en train de partager une flûte de champagne !

1. Table des matières

Introduction.....	17
1 L'ACIDE HYALURONIQUE.....	19
1.1 Généralités.....	19
1.1.1 Découverte et rôle	19
1.1.2 Structure	20
1.1.3 Synthèse et dégradation.....	21
1.1.4 Propriétés physiologiques	22
1.2 La cicatrisation et l'acide hyaluronique	22
1.2.1 Processus de cicatrisation.....	22
1.2.1.1 La phase vasculaire et inflammatoire	24
1.2.1.2 La phase proliférative.....	24
1.2.1.3 La phase de remodelage	25
1.2.1.4 Différences avec le modèle parodontal	25
1.2.2 Rôles de l'acide hyaluronique dans la cicatrisation	26
1.2.2.1 Effets sur les phénomènes inflammatoires.....	27
1.2.2.2 Effets sur l'angiogenèse	28
1.2.2.3 Impact de l'acide hyaluronique sur la phase proliférative.....	28
1.2.2.4 Effets sur la phase de détersion et de remodelage.....	28
2 APPLICATIONS DE L'ACIDE HYALURONIQUE.....	29
2.1 Applications médicales.....	29
2.2 Applications en odontologie.....	31
2.2.1 Chirurgie orale	31
2.2.2 Traitement des pathologies de l'ATM.....	31
2.2.3 Utilisations diverses	32
2.2.4 Parodontologie	33
2.2.4.1 Utilisation de l'acide hyaluronique dans le traitement de la papille.....	33
2.2.4.2 Utilisation de l'acide hyaluronique dans les traitements parodontaux chirurgicaux....	34
2.2.4.3 Utilisation de l'acide hyaluronique lors du traitement parodontal non chirurgical.....	35
2.3 L'acide hyaluronique utilisé comme adjuvant au traitement parodontal non chirurgical : de ses propriétés à son utilisation pratique	35

2.3.1	Spécificités bactériennes et inflammatoires de la parodontite et l'importance de la réponse de l'hôte	35
2.3.2	Stratégies thérapeutiques des parodontites : du traitement conventionnel aux adjuvants..	38
2.3.3	Action de l'AH sur les modèles inflammatoire et bactérien et sur la cicatrisation du parodonte	40
2.3.4	Protocole clinique de l'utilisation de l'AH en tant qu'adjuvant au traitement parodontal non chirurgical.....	41
3	INTERET DE L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LE TRAITEMENT NON CHIRURGICAL DE LA MALADIE PARODONTALE – REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET META-ANALYSE	42
3.1	Introduction – Objectif de l'étude	42
3.2	Matériel et méthode	42
3.2.1	Protocoles et critères d'éligibilité	42
3.2.2	Sources d'information et de recherche	43
3.2.3	Sélection des études et extraction des données	43
3.2.4	Analyse des données	44
3.2.5	Risques de biais inhérents à chacune des études.....	45
3.2.5.1	Randomisation	45
3.2.5.2	Aveuglement des participants, opérateurs (étude en double-aveugle)	45
3.2.5.3	Aveuglement des examinateurs analysant les résultats	45
3.2.5.4	Données de résultats incomplètes et sélection des résultats.....	46
3.2.5.5	Autres biais.....	46
3.2.5.6	Risques de biais relatif aux études.....	46
3.3	Résultats	46
3.3.1	Sélection des études.....	46
3.3.2	Caractéristiques des études incluses	47
3.3.3	Résultats des différents paramètres.....	48
3.3.3.1	Score de plaque (PS).....	48
3.3.3.2	Indice gingival (GI).....	48
3.3.3.3	Saignement au sondage (BOP)	49
3.3.3.4	Profondeur de sondage (PPD).....	49
3.3.3.5	Hauteur d'attache (CAL).....	50
3.3.4	Meta analyse	50
3.3.4.1	PPD à 1 mois.....	51
3.3.4.2	PPD à 3 mois.....	51

3.3.4.3	CAL à 1 mois	52
3.3.4.4	CAL à 3 mois	52
3.4	Discussion	53
3.4.1	Analyse des critères de réalisation de la revue et de la méta-analyse	53
3.4.2	Synthèse et analyse des résultats	53
3.4.2.1	Protocole	53
3.4.2.2	Mécanisme d'action de l'AH	54
3.4.2.3	Résultats	54
3.4.3	Limite des études	55
3.4.4	Autres recherches	56
	Conclusion	57
	BIBLIOGRAPHIE	59

Table des figures

Figure 1: structure chimique de l'AH selon Necas et al. (5).....	20
Figure 2: Schéma récapitulatif de la réponse inflammatoire selon Scwhartz (19).....	23
Figure 3 Cicatrisation cutanée vs cicatrisation parodontale selon Bouchard et al. (15) .	25
Figure 4 : images radiologiques d'ATM saine (à gauche) vs ATM atteinte d'arthrose au stade sévère (à droite) (37).....	31
Figure 5: Traitement de la papille par Monnet-Corti et al (42)	34
Figure 6 les complexes bactériens selon Socransky et al. (1998).....	36
Figure 7 Modèle étiopathogénique des maladies parodontales selon Kornman, 2008 (57)	37
Figure 8 mécanisme d'action de RANK/RANK-L/OPG selon Carillo et al. 2021	38
Figure 9 : (a) sondage de poche à l'aide d'un guide de reproductibilité pour l'étude, (b) application de gengigel, (c) application de coe-pack. Selon Shah et al. (68).....	41
Figure 10 : Diagramme de flux	47

Table des abréviations

AH	Acide hyaluronique
HAS	Hyaluronic acid synthétases
MEC	Matrice extra-cellulaire
HYAL	Hyaluronidase
IL	Interleukine
TGF	Tumor growth factor
o-AH	Oligomères d'acide hyaluronique
ICAM 1	Intercellular adhesion molecule
MMP	Métalloprotéinase matricielle
n-AH	Acide hyaluronique de haut poids moléculaire
ATM	Articulation temporo-mandibulaire
Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
Aa	<i>Aggregatibacter Actinomycetemcomitans</i>
TNF	Tumor necrosis factor
RANK L	Rank ligand
OPG	Ostéoprotégérine
DPNC	Débridement parodontal supra et sous gingival
LT	Lymphocytes T
DSR	Détartrage surfaçage radiculaire
SRP	Scaling and root planning
BOP	Bleeding on probing (saignement au sondage)
PPD	Probing Pocket Depth (profondeur de poche au sondage)
CAL	Clinical attachment level (gain d'attache clinique)
PS	Plaque score
GI	Gingival index
SD	Ecart type

Introduction

La maladie parodontale est une pathologie inflammatoire d'origine infectieuse des tissus de soutien de la dent qui touche une grande partie de la population, ce qui en fait un problème majeur de santé publique.

Cette maladie va avoir pour conséquence irréversible une perte progressive des tissus parodontaux, à savoir la gencive, le desmodonte, le cément et l'os alvéolaire. Ceci va entraîner des mobilités dentaires pouvant aller jusqu'à la perte d'une ou plusieurs dents.

Notre objectif en tant que chirurgien-dentiste, et plus précisément en parodontologie, est la stabilisation de la maladie parodontale en contrôlant le facteur bactérien, en maîtrisant l'inflammation et en fermant les poches parodontales. En effet, Matuliene et al. (1) ont montré en 2008 l'importance de la fermeture des poches parodontales dans la pérennité du traitement pour ainsi éviter la progression de la maladie parodontale. Le traitement parodontal conventionnel initial est actuellement un traitement parodontal non chirurgical comprenant le contrôle du facteur bactérien par le patient, une instrumentation mécanique (assainissement supra et sous gingival) et ceci associé à un contrôle des facteurs de risque locaux et généraux.

Actuellement, de nombreux traitements adjuvants sont étudiés et développés, s'inscrivant dans la lignée d'approches non chirurgicales mini-invasives, dont le but est de maximiser les résultats du traitement parodontal non chirurgical conventionnel et ainsi éviter le recours à la chirurgie parodontale. Cette thèse se concentre sur l'acide hyaluronique, un glycosaminoglycane que l'on retrouve dans de nombreux domaines médicaux comme la rhumatologie, l'ophtalmologie, mais également en parodontologie dans le cadre de traitement chirurgicaux et non chirurgicaux.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'intérêt de l'acide hyaluronique (inséré sous forme de gel dans la poche parodontale), en tant que traitement adjuvant au traitement parodontal non chirurgical.

Pour cela, nous allons dans un premier temps décrire les propriétés biochimiques de l'acide hyaluronique et son rôle à jouer dans les différents modèles de cicatrisation.

Puis nous verrons les différentes applications de l'acide hyaluronique dans les domaines médicaux puis plus particulièrement en parodontologie. Nous ferons également un rappel sur la maladie parodontale et ses différents modèles.

Enfin, nous évaluerons l'intérêt de l'utilisation de l'acide hyaluronique en tant qu'adjuvant au traitement parodontal non chirurgical (inséré sous forme de gel au sein de la poche parodontale) à travers une revue systématique de la littérature et une méta-analyse.

1 L'acide hyaluronique

1.1 Généralités

1.1.1 Découverte et rôle

L'acide hyaluronique (AH) est omniprésent dans le corps humain.

Cette molécule joue un rôle physiologique important dans de nombreux organes comme par exemple la peau, l'humeur vitrée de l'œil et le cordon ombilical (2).

Il a été découvert en 1934 par Karl Meyer et John Palmer, qui isolent ce nouveau polysaccharide de l'humeur vitrée d'un œil de bœuf (3). Ils nomment leur découverte « acide hyaluronique » combinaison de « hyal », vitreux en grec, et « acide uronique ». Il est également appelé hyaluronane dans la nomenclature moderne des polysaccharides (4).

C'est un polymère constitué de milliers d'unités disaccharidiques. Cette structure primitive est remarquable par ses propriétés physico-chimiques, et par les nombreux processus cellulaires qu'elle contrôle (5). En effet, l'AH est un composant majeur de la matrice extracellulaire, jouant un rôle important, dans :

- Les interactions entre cellules,
- Les interactions entre cellules et matrice extracellulaire,
- De nombreux processus inflammatoires, embryologiques, physiologiques et pathologiques (6).

Un adulte de 70kg possède environ 15g d'AH, la concentration de ce dernier variant selon l'origine tissulaire, comme le montre le Tableau 1.

Tableau 1: Concentration en acide hyaluronique en fonction de l'origine tissulaire selon Laurent (7)

<u>Origine de l'acide hyaluronique</u>	<u>Concentration (g / 100g de tissu)</u>
Humeur vitrée humaine	0,02
Peau (adulte)	0,03 à 0,036
Cordon ombilical humain	0,14 à 0,36

1.1.2 Structure

L'AH est un glycosaminoglycane, c'est-à-dire une macromolécule glucidique qui a une forte capacité de rétention de l'eau.

C'est le seul glycosaminoglycane à ne pas être sulfaté, ni associé à une protéine. C'est un polysaccharide linéaire et ramifié, composé de l'association alternée de deux molécules de base : l'acide D-glucuronique et le N-acétyl glucosamine, comme nous pouvons le voir sur la Figure 1 (5). Ces deux molécules sont liées entre elles par une liaison β [1-3] glucuronide pour former un disaccharide. Ces unités disaccharidiques sont associées entre elles par une liaison β [1-4] glucosaminidique pour former l'AH, regroupant plus de 25 000 unités disaccharidiques (8).

Sa formule brute est $C_{14}H_{21}NO_{11}$.

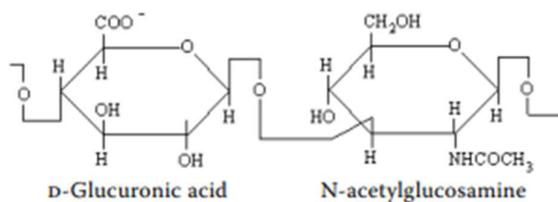


Figure 1: structure chimique de l'AH selon Necas et al. (5)

Il a une masse moléculaire qui varie entre 8 et 10 millions de Daltons et peut avoir une longueur de 2,5 à 6,5 μ m. Il existe aussi, physiologiquement, des fragments de plus petite taille (100 000 à 1 000 000 de daltons).

Dans sa structure complète, l'AH possède un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe. Il est capable de moduler les propriétés physico-chimiques du milieu où il se trouve. Il peut ainsi libérer ou retenir des molécules : eau, ions, facteurs de croissance par exemple (9).

Il présente une conformation hélicoïdale expansée, ce qui lui permet de retenir des quantités d'eau très importantes (10).

1.1.3 Synthèse et dégradation

L'AH est sécrété à la surface de la membrane plasmique grâce à des *AH polymérase* ou *synthétases* (HAS), qui sont des protéines transmembranaires.

Il va donc être synthétisé à la face interne de la membrane cellulaire, le polymère naissant étant extrudé au travers de la membrane vers l'extérieur au fur et à mesure qu'il s'allonge (11).

Il existe trois types d'HAS chez les mammifères :

- HAS 1 : elle fabrique l'AH de façon constitutive. Elle synthétise de l'AH à longue chaîne, constituant la base de la matrice extracellulaire (MEC). C'est la moins efficace des trois HAS.
- HAS 2 : elle est fortement impliquée au stade embryonnaire, et également dans la cicatrisation. Comme la HAS1, elle synthétise de l'AH à longue chaîne (12).
- HAS 3 : elle produit des fragments plus courts, qui interviennent notamment au niveau péri-cellulaire. C'est la plus efficace des trois.

Il va donc se former à la surface de la cellule de longues chaînes linéaires d'AH.

Le turnover de ce dernier est très rapide : environ 30% est dégradé chaque jour. Pour se faire, il existe 6 hyaluronidases (HYAL) différentes, qui génèrent une grande variété de fragments, qu'ils soient longs ou courts. Cependant, le turnover des AH est très fortement augmenté dans certaines situations pathologiques (blessures, inflammations, tumeurs), dans lesquelles la proportion de fragments d'AH de taille réduite est plus grande (13). Ces formes courtes sont biologiquement très actives, et interfèrent avec de nombreuses fonctions cellulaires, dont l'angiogenèse.

La Demi-vie plasmatique de l'AH est entre 2 et 5 minutes.

1.1.4 Propriétés physiologiques

L'AH est l'ossature de la matrice extracellulaire (MEC). Sa fonction dépend de sa taille et de sa masse moléculaire (14) :

- Lorsqu'il a une chaîne longue avec un poids moléculaire élevé, il est impliqué dans la structure de la MEC, où il va influencer non seulement le comportement des cellules, mais également les propriétés mécaniques des tissus. Il maintient, en effet, l'environnement fortement hydraté et régule la balance osmotique. Il peut également libérer ou séquestrer des cytokines et des molécules grâce à ses nombreux sites de liaisons et ses sites anioniques, jouant ainsi le rôle de réservoir. Il peut enfin modifier le microenvironnement des cellules pour empêcher leurs interactions entre elles et avec leurs récepteurs de surface.
- Lorsqu'il a une chaîne courte, ou qu'il est sous forme d'oligomère, il se lie de façon monovalente au récepteur CD-44, antigène présent à la surface de nombreux tissus et impliqué dans divers processus inflammatoires et immunitaires (15). Cela va déclencher la production d'une cascade de protéines de signal intracellulaire, aboutissant à la libération de cytokines inflammatoires.

1.2 La cicatrisation et l'acide hyaluronique

1.2.1 Processus de cicatrisation

La cicatrisation est un processus qui vise à restaurer l'intégrité d'un tissu après une blessure, une plaie, une brûlure ou un geste chirurgical.

La chronologie de la cicatrisation des plaies cutanées est bien connue et est une référence pour le modèle parodontal, qui est cependant plus complexe et plus spécifique (16). Nous allons prendre le modèle cutané comme référence pour comprendre l'importance de l'AH dans la cicatrisation.

Cette dernière est une réponse organisée qui implique plusieurs facteurs :

- Des cellules épidermiques et dermiques
- Des molécules de la MEC
- Des médiateurs solubles

On observe plusieurs étapes qui se chevauchent (17) :

- Un saignement qui induit une hémostase avec la formation d'un caillot,
- Une inflammation
- Un phénomène de prolifération qui s'exprime par un épaissement de la plaie
- Un remodelage = blanchiment progressif de la cicatrice qui retrouve une couleur et une épaisseur normale

Ces étapes peuvent être regroupées en 3 phases :

- La **phase vasculaire et inflammatoire** qui dure environ 3 jours
- La **phase proliférative** = formation du tissu de granulation, pendant environ 15 jours
- La **phase de maturation cicatricielle** qui remodèle les tissus et élimine les cellules excédentaires pendant des mois (18)

La Figure 2 (19) montre un schéma récapitulatif des différentes phases.

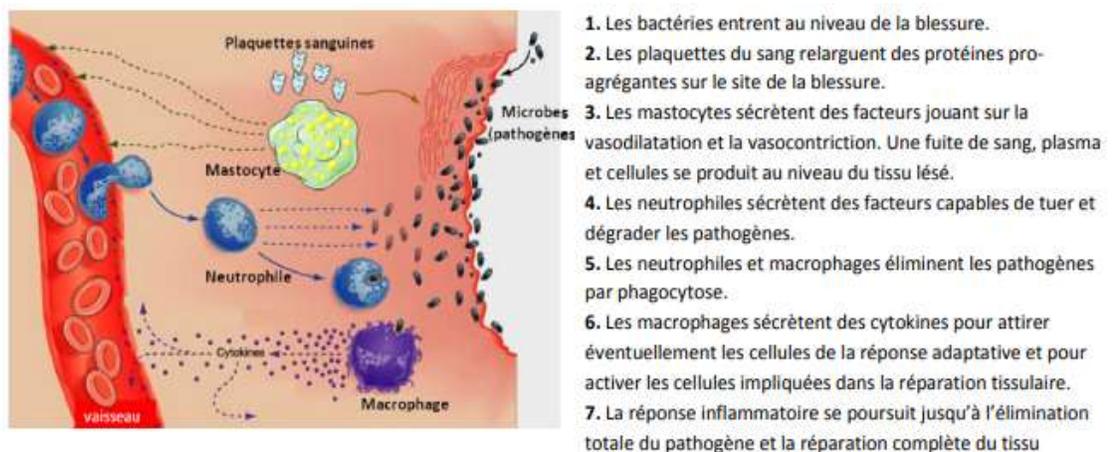


Figure 2: Schéma récapitulatif de la réponse inflammatoire selon Schwartz (19)

1.2.1.1 La phase vasculaire et inflammatoire

Les plaquettes vont se concentrer sur la brèche vasculaire : c'est la phase d'agrégation. Elles vont adhérer au collagène. Elles vont relarguer des médiateurs chimiotactiques (PDGF, prostaglandines, facteur de Willebrand, VEGf, ...) ce qui va augmenter la perméabilité des cellules endothéliales et le flux sanguin intra-lésionnel.

Les neutrophiles et les macrophages sont attirés par les facteurs chimiotactiques (20). Ils vont adhérer à la toile formée par les molécules extracellulaires comme la fibrine et la fibronectine, ce qui va donner naissance à un tissu de granulation.

Les polynucléaires neutrophiles vont commencer la détersion du site grâce à leur activité antibactérienne. En effet, ils vont libérer des enzymes, des radicaux libres et des cytokines comme l'IL6. En parallèle, les macrophages vont nettoyer la plaie grâce à la libération d'enzymes, et vont entretenir la cicatrisation en libérant des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance. Le TGF Bêta1 est une cytokine qui va réguler les monocytes immatures (17) : il les recrute sur le site de cicatrisation pour leur propriétés pro-inflammatoires puis va les inhiber lorsqu'ils seront devenus matures. Cette modulation dépend de facteurs de croissance et de composants de la MEC comme l'AH.

1.2.1.2 La phase proliférative

Les macrophages vont faire débiter la cicatrisation en limitant les phénomènes inflammatoires et en produisant des cytokines nécessaires à la fibrogenèse et à l'angiogénèse.

Les fibroblastes vont donc commencer à envahir le site de la plaie pour reconstruire la toile indispensable à la mise en place des différentes structures cutanées. La fibronectine et le collagène aident à la migration cellulaire. La ré-épithélialisation des berges va alors débiter à partir de la migration des kératinocytes vers la plaie. Leur prolifération et leur stratification aboutissent à un néo-épithélium. La stimulation de la migration et de la prolifération dépend de médiateurs épidermiques et également de molécules de la MEC comme l'AH.

1.2.1.3 La phase de remodelage

C'est la phase la plus longue et la plus tardive. Le collagène va être remodelé et la vascularisation excessive supprimée. La fibronectine, le collagène de type III et l'AH sont progressivement remplacés par du collagène de type I et différents glycosaminoglycanes. Les cellules en excès disparaissent par apoptose. Parallèlement, les phénomènes inflammatoires diminuent.

1.2.1.4 Différences avec le modèle parodontal

La cicatrisation parodontale est plus complexe que la cicatrisation cutanée (16). Cependant, comme nous pouvons le voir sur la Figure 3, on y retrouve les mêmes paramètres :

- Différents compartiments tissulaires (Epiderme (E) et derme (D) pour la peau, Epithélium (E) et tissu conjonctif (TC) pour le parodonte),
- Distance des berges (d),
- Existence de contraintes ((F_t) : forces de traction, (F_c) : forces de cisaillement)
- Volume (V) du caillot (C)

Néanmoins, ce modèle parodontal se différencie par :

- Une plus grande diversité cellulaire associée à la participation des cellules osseuses (OA) et desmodontales (D), comme nous pouvons l'apercevoir sur la Figure 3.
- Des berges de la plaie de nature et de consistance différentes
- Un environnement bactérien spécifique.

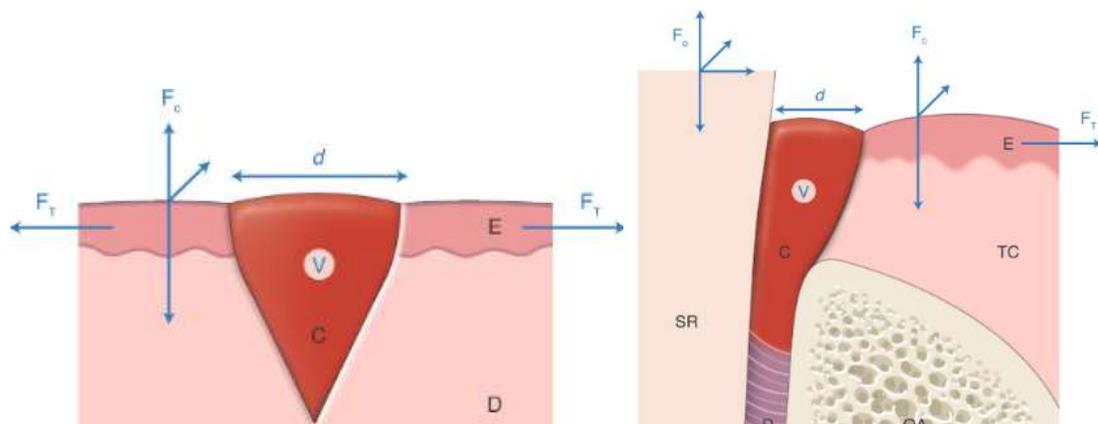


Figure 3 Cicatrisation cutanée vs cicatrisation parodontale selon Bouchard et al. (15)

Ainsi, l'originalité du modèle parodontal repose essentiellement sur la nature différente des deux berges de la plaie, d'une part les tissus mous et d'autre part la paroi radiculaire (SR sur la Figure 3). Cette dernière, étant une surface acellulaire, avasculaire et rigide, mais également mobile car soumise à des forces occlusales, est impactante par les modifications qu'elle apporte au processus cicatriciel (21). Un autre point à prendre en compte est l'absence de migration de cette berge, l'affrontement tissulaire étant assuré par le déplacement des tissus mous vers les tissus durs.

De ce fait, dans la cicatrisation épithéliale, la paroi radiculaire n'est pas perçue comme un partenaire mais comme un obstacle à contourner. Ainsi, la migration des cellules épithéliales va se faire en direction apicale pour former ce que l'on appelle le long épithélium de jonction. On retrouve celui-ci dans la cicatrisation de tout site, quel que soit son défaut (lésions infra ou supra-osseuses, déhiscences, récessions). Selon la théorie de Melcher de 1976 (22), Les cellules épithéliales vont coloniser la surface radiculaire. C'est la cicatrisation que l'on retrouve le plus souvent dans le modèle parodontal. Le but des interventions de régénération parodontale est de limiter la migration et la colonisation de ces cellules. Cela va permettre de recréer un système d'attache fonctionnel grâce aux cellules desmodontales (23).

1.2.2 Rôles de l'acide hyaluronique dans la cicatrisation

Lorsqu'il n'y a pas de processus de cicatrisation, les grandes chaînes d'AH ont des propriétés anti-inflammatoires et anti-angiogéniques, aux concentrations physiologiques (6).

Ceci change au moment des premières phases de la cicatrisation (dès la fin de l'hémostase secondaire) : l'AH va être libéré de ses connexions au sein des glycoprotéines, et va donc se retrouver sous forme soluble dans la matrice extracellulaire.

Ces longues chaînes vont être transformées en fragments grâce aux hyaluronidases, ce qui va servir de signal au déclenchement des différentes phases de la cicatrisation (24).

Les fragments d'AH vont stimuler l'inflammation en modifiant la perméabilité vasculaire, participer au recrutement leucocytaire, et permettre l'angiogenèse en activant les cellules endothéliales.

En effet, les cellules endothéliales se trouvent sur la paroi interne des vaisseaux. Elles régulent l'interface entre le sang et la paroi vasculaire, contrôlant ainsi les échanges à travers la barrière vasculaire. Elles permettent de ce fait de réguler la diffusion passive et le transport actif des substances à travers le sang.

Grâce à ses trois actions dans le processus cicatriciel (mise en place des cellules endothéliales, stabilisation des vaisseaux sanguins, migration et survie cellulaire), l'AH présent dans la MEC joue un rôle fondamental dans l'organisation du réseau vasculaire.

1.2.2.1 Effets sur les phénomènes inflammatoires

Comme vu précédemment, l'AH se lie avec CD-44, interaction essentielle aux liaisons des leucocytes avec les cellules endothéliales.

Au niveau du site inflammatoire, on va noter :

- Une augmentation de l'expression d'HAS 1 et HAS 3
- Une augmentation de l'expression de CD-44
- Une dépolymérisation rapide de l'AH, entraînant une élévation du taux d'oligomères (o-AH)
- Une stimulation de l'expression des gènes de l'inflammation.

Ces o-AH se lient aux récepteurs CD-44 des macrophages et participent ainsi à la stimulation de l'expression des gènes de l'inflammation notamment le $\text{TNF}\alpha$, l'IGF-1 et l'interleukine 1- β (25). Il s'ensuit une augmentation de l'ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire) et l'activation des cellules endothéliales.

Au niveau du site inflammatoire, l'AH s'organise en structures lamellaires fines, formant des câbles qui émergent des surfaces cellulaires. Elles jouent sans doute un rôle dans les interactions entre les cellules et les structures présentes sur le site de cicatrisation, leur processus étant encore mal connu à l'heure actuelle.

1.2.2.2 Effets sur l'angiogenèse

La cicatrisation est intimement liée à l'angiogenèse au cours de ses différentes phases. Comme vu précédemment, les o-AH vont jouer un rôle crucial dans le processus angiogénique en activant les cellules endothéliales.

Les o-AH :

- Sont capable d'induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans le cœur de porc notamment.
- Stimulent la prolifération de cellules endothéliales, leur migration, la synthèse de collagène et la mise en place de bourgeons vasculaires sur des modèles de peau de rat, d'infarctus du myocarde ou de peau greffée (26).

Après stimulation du récepteur CD-44 par les oligomères d'AH, on observe une augmentation de la production de métalloprotéinases : MMP-2 et MMP-9 qui favorisent les processus d'invasion cellulaire à travers la matrice extracellulaire pour permettre la croissance et l'invasion vasculaire (27).

1.2.2.3 Impact de l'acide hyaluronique sur la phase proliférative

L'AH est en concentration plus élevée au niveau des couches basales de l'épiderme, où les cellules capables de rentrer en mitose expriment fortement le récepteur CD-44. Au cours des phases de ré-épithélialisation, on note un accroissement de la synthèse de l'AH et de son récepteur, notamment au niveau des kératinocytes situés sur les marges de la plaie (6).

Au niveau du derme, l'AH favorise les mouvements des fibroblastes et leur migration au sein de la matrice extracellulaire en construction, puis leur prolifération. Ce sont les fragments d'AH qui stimulent la prolifération des cellules endothéliales et favorisent l'angiogenèse. Ceci se fait en coopération avec d'autres facteurs, notamment des facteurs de croissance.

1.2.2.4 Effets sur la phase de détersion et de remodelage.

Les phases tardives de la cicatrisation impliquent la disparition des oligomères d'AH et la synthèse de nouveaux polymères à longue chaîne. L'AH de haut poids moléculaire (n-AH), après liaison aux récepteurs CD-44, interrompt la cascade des molécules de

signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire et arrête le cycle cellulaire. Cet n-AH a des propriétés anti-angiogéniques et sur un modèle de gel de collagène tridimensionnel, il est capable d'inhiber la prolifération et la migration des cellules endothéliales, ainsi que la formation de capillaires (28).

La disparition des fragments courts d'AH intervient dans la formation de la cicatrice. En effet, il semble que la production de fragments d'AH soit nécessaire au déclenchement de la réponse inflammatoire, mais que la résorption secondaire de ces fragments soit essentielle à la finalisation du processus cicatriciel.

2 Applications de l'acide hyaluronique

Grâce aux propriétés citées précédemment, l'AH est utilisé dans de nombreuses applications cliniques que nous allons détailler dans les paragraphes qui suivent.

2.1 Applications médicales

Des exemples d'application en médecine sont présentés dans le Tableau 2

Tableau 2 Différentes applications médicales de l'acide hyaluronique

	Problème traité	Mode d'action
Oncologie	Augmentation du niveau d'AH dans les tumeurs d'origine épithéliale entraînant une hypoxie et une résistance aux médicaments (29)	Administration de hyaluronidases, permettant une meilleure réponse au traitement (notamment à la chimiothérapie), et de diminuer la croissance tumorale (30)
Rhumatologie	Traitement des maladies articulaires, telles que l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde.	L'AH favorise la synthèse de la matrice cartilagineuse articulaire, empêche sa dégradation, réduit l'inflammation et stimule la synthèse d'AH endogène (31) (32).
Ophthalmologie	Traitement des sécheresses de l'œil, lors du port des lentilles notamment.	Composant « lubrifiant » en raison de ses propriétés élastiques, il est souvent l'ingrédient principal des formulations de larmes artificielles (2).
Dermatologie	Correction des rides, atténuation des rides horizontales du front, actions sur le positionnement du nez, la modification de la forme et du volume des lèvres, le modelage des joues, du menton, le remodelage du corps	De petits volumes d'AH sont injectés par voie intradermique ou sous-cutanée pour donner environ 6 mois d'effet de remplissage. Les pharmacies vendent également de nombreuses crèmes et formulations orales contenant de l'AH mais aucune étude randomisée n'a confirmé un effet positif à long terme sur les rides de la peau grâce à ces méthodes (33).

2.2 Applications en odontologie

2.2.1 Chirurgie orale

Plusieurs applications existent dans ce domaine, notamment :

- En implantologie, Araújo Nobre et al. (34) ont comparé l'état de santé du complexe péri-implantaire pendant la période de cicatrisation des implants avec mise en charge immédiate, et ils ont constaté un indice de saignement significativement plus faible dans le groupe traité avec de l'AH, par rapport au groupe témoin traité à la chlorhexidine.
- Comme l'indiquent certaines études, l'AH permettrait de favoriser la cicatrisation après une avulsion de molaire incluse ou après excision de tissus mous pour une biopsie. Cela pourrait aussi diminuer les douleurs post-opératoires, ainsi que la durée de celles-ci (35) (36).

2.2.2 Traitement des pathologies de l'ATM

L'AH est utilisé dans les cas d'arthrose de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM). Comme nous pouvons le voir sur la Figure 4 (37), cette maladie se caractérise par la destruction progressive des surfaces articulaires, et se manifeste par des douleurs, des bruits articulaires à type de crépitation. Lorsqu'elle atteint un stade évolué, l'arthrose peut entraîner une limitation des amplitudes articulaires.

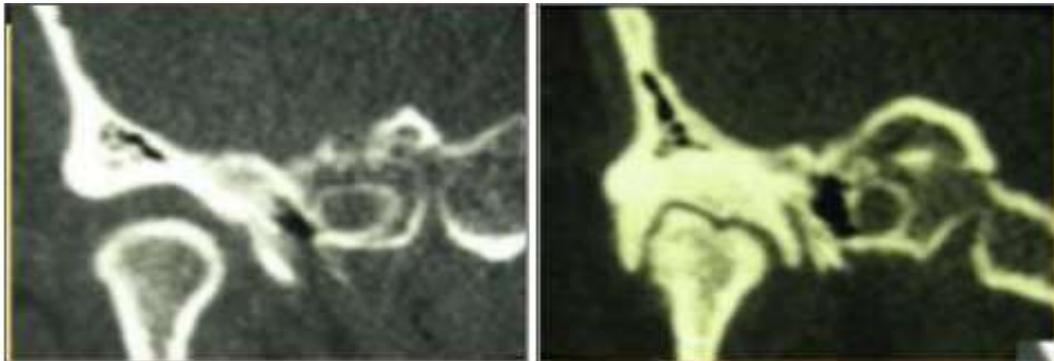


Figure 4 : images radiologiques d'ATM saine (à gauche) vs ATM atteinte d'arthrose au stade sévère (à droite) (37)

L'un des traitements proposés est l'injection d'AH associée à une arthrocentèse (lavage articulaire) car :

- L'AH possède une action mécanique : absorption des chocs, lubrification
- L'AH a une action antalgique directe
- L'AH relance la synthèse endogène d'acide hyaluronique.

Ce traitement invasif est aujourd'hui peu utilisé.

2.2.3 Utilisations diverses

- Des études ont été menées pour évaluer l'effet de l'acide hyaluronique sur la cicatrisation des aphtes (38) : L'acide hyaluronique à 0,2%, semble réduire la douleur grâce à sa formulation, et accélère la cicatrisation de l'ulcère. Le Hyalugel® est un dispositif médical à base de hyaluronate de sodium utilisé pour améliorer la cicatrisation.
- Le lichen plan oral est une maladie chronique auto-immune de la muqueuse buccale. Il est douloureux et sa guérison est incomplète. Sa prise en charge est complexe, car il existe un risque de dégénérescence maligne. Les effets de l'AH sont décevants, l'action antalgique est brève et liée à un effet barrière du gel ; et n'entraîne pas d'amélioration de la fonction orale. (39)
- La xérostomie est un état de sécheresse buccale, due à une sécrétion salivaire insuffisante (hyposialie) ou nulle (asialie). Lorsque le traitement de la cause n'est pas possible, des médicaments sialogogues et/ou des substituts salivaires sont prescrits. L'acide hyaluronique contenu physiologiquement dans la salive semble contribuer à ses propriétés lubrifiantes, protectrices et cicatrisantes. Grâce à ses propriétés, l'acide hyaluronique pourrait être, selon certains auteurs, utilisé en tant que substitut salivaire (40).

2.2.4 Parodontologie

2.2.4.1 Utilisation de l'acide hyaluronique dans le traitement de la papille

La papille interdentaire n'est pas seulement une barrière de protection des structures parodontales, mais elle joue aussi un rôle important sur le plan esthétique. La perte du volume de la papille interdentaire se traduit par l'apparition de triangles noirs, libérant plus ou moins l'embrasure interdentaire (41) (42).

Parmi les différentes méthodes invasives disponibles pour la reconstruction de la papille, on peut citer le lambeau de préservation de la papille, le lambeau semi-lunaire, la greffe de tissu conjonctif. Récemment, une nouvelle méthode non invasive pour la reconstruction de la papille interdentaire par l'acide hyaluronique a montré des résultats prometteurs, comme le montre la Figure 5 (43).

En effet, Awartani et Tatakis (44) ont réalisé une étude afin d'évaluer l'effet d'un gel d'acide hyaluronique sur une perte de papille interdentaire. 10 patients en bonne santé ont été inclus, avec au moins une récession de papille interdentaire en antérieur de classe 1 ou 2 de Tarnow et Nordland (que l'on classerait aujourd'hui en RT2 dans la classification de Cairo). Après une anesthésie locale, 0,2ml de gel d'acide hyaluronique est injecté à la base de la papille. L'injection est répétée deux fois, à 21 jours de la première injection, puis à 21 jours de la deuxième injection. Les patients ont été suivis tous les mois.

La différence entre les mesures de la surface des triangles noirs entre le début et en postopératoire est statistiquement significative ($P < 0,0001$). La zone du triangle noir a diminué de 62% entre le début et le 4ème mois, et de 41% entre le début et le 6ème mois. La persistance de triangles noirs dépendra également de l'importance de la perte de papille et du volume de l'espace papillaire. De plus, les résultats après injection ne sont pas pérennes au long cours.



Figure 5: Traitement de la papille par Monnet-Corti et al (42)

2.2.4.2 Utilisation de l'acide hyaluronique dans les traitements parodontaux chirurgicaux

Dans le traitement des parodontites, si à la suite du traitement initial non chirurgical il persiste des poches parodontales et des sites actifs, le praticien peut être amené à réaliser un abord chirurgical. L'acide hyaluronique peut être utilisé dans ce cas. En effet, plusieurs études, comme celle de Fawzy et al (45), ont montré une différence significative dans la réduction de la profondeur de poche et du gain d'attache clinique lors de l'utilisation d'AH pendant l'acte chirurgical par rapport à l'abord chirurgical seul.

L'AH peut aussi rentrer dans la constitution des membranes utilisées pour la régénération tissulaire guidée. Ces membranes peuvent être composées de facteurs de croissance, de composants de la MEC (et donc d'AH) et ainsi permettre leur libération. Elles permettent d'empêcher l'invasion de tissus mous dans les défauts osseux. Elles vont ainsi protéger le caillot sanguin, en faisant barrière physique à la migration des cellules épithéliales, permettant la régénération des tissus parodontaux et une meilleure cicatrisation osseuse (46).

Enfin, l'AH peut être utilisé dans les chirurgies muco-gingivales, notamment dans des cas de récessions gingivales. Celui-ci peut être utilisé comme adjuvant aux techniques

chirurgicales particulières de recouvrement radiculaire, afin d'améliorer le niveau de gain d'attache clinique et de favoriser une bonne cicatrisation du site. (47,48)

2.2.4.3 Utilisation de l'acide hyaluronique lors du traitement parodontal non chirurgical

L'objectif de ce travail de thèse est de s'intéresser spécifiquement à l'utilisation de l'acide hyaluronique dans le traitement non chirurgical (ceci sera développé dans la partie 2.3). Une revue de la littérature et une méta-analyse étudieront les résultats cliniques de cette utilisation (partie 3).

2.3 L'acide hyaluronique utilisé comme adjuvant au traitement parodontal non chirurgical : de ses propriétés à son utilisation pratique

2.3.1 Spécificités bactériennes et inflammatoires de la parodontite et l'importance de la réponse de l'hôte

La parodontite est une maladie inflammatoire liée à un déséquilibre de la flore orale associé à une réponse inappropriée des défenses de l'hôte. Ces deux phénomènes vont conduire à la destruction du parodonte profond et donc du système d'attache parodontal. Elle est influencée par de nombreux facteurs ; il s'agit d'une maladie multifactorielle. Elle se traduit par une perte d'attache clinique (poches parodontales et récessions gingivales), une lyse osseuse visible radiographiquement, la présence de saignements gingivaux et de suppuration (49).

L'étiologie de la maladie parodontale est liée à la colonisation des espaces radiculaires par des micro-organismes parodontopathogènes, responsables de l'activation d'une réaction inappropriée des défenses de l'hôte (50) (51).

Plus de 700 espèces bactériennes sont présentes dans la flore buccale, montrant la complexité de celle-ci (52).

Depuis la fin des années 90, une classification a été établie, regroupant les bactéries qui composent le biofilm en « ensembles » – qualifiés de « Complexes » – de couleurs différentes selon leur virulence et selon l'ordre d'apparition dans la flore bactérienne.

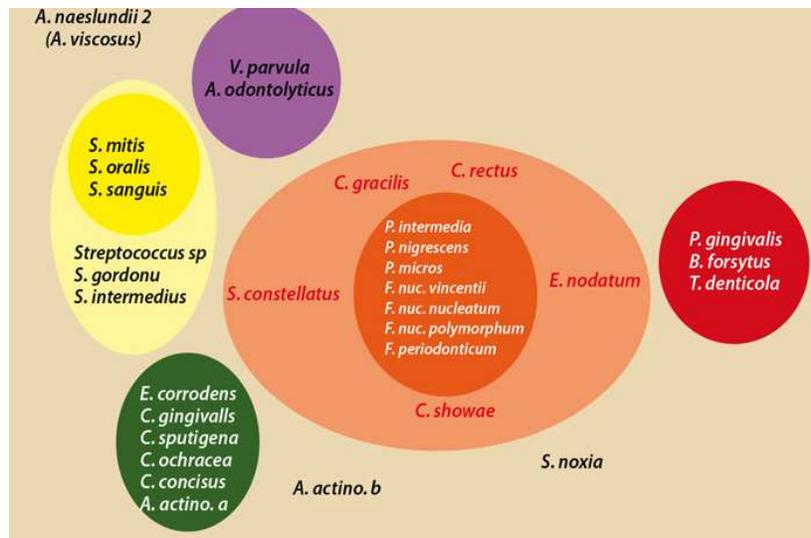


Figure 6 les complexes bactériens selon Socransky et al. (1998)

On définit ainsi des complexes « Rouge », « Orange », « Vert », « Bleu » et « Violet » faisant ainsi la différence entre une flore non compatible (complexe rouge, orange) et une flore compatible (Complexe vert, jaune, violet) avec la santé parodontale. Trois bactéries du complexe rouge ont été largement étudiées et décrites comme « pathogènes clés de voute » des parodontites. Il s'agit de *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forthysia* et *Treponema denticola*. Ces bactéries possèdent de très nombreux facteurs de virulence de mieux en mieux décrits (53).

Un autre complexe bactérien est, depuis plus récemment, mis en cause dans l'apparition des maladies parodontales : *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (Aa) sérotype b. (54).

L'installation d'un déséquilibre bactérien (appelé dysbiose bactérienne) en faveur des bactéries du complexe rouge, orange ou de *Aa* va être favorable à l'initiation de la parodontite. (55)

Cependant, la présence de bactéries parodontopathogènes est une condition nécessaire mais non suffisante pour déclencher le processus pathologique associé à la parodontite (51).

En effet, c'est le déséquilibre entre la réponse de l'hôte face à l'agression bactérienne qui va engendrer une réponse inflammatoire exacerbée. Celle-ci va être modulée par des facteurs locaux et généraux qui sont innés ou acquis.

La réponse inflammatoire va générer la libération de cytokines pro-inflammatoires, engendrant une destruction clinique du parodonte.

Dans les années 80, la plupart des modèles établis montrent que des bactéries spécifiques activaient des réponses de l'hôte qui pouvaient être soit bénéfiques, soit destructrices (dans le cas des parodontites). On sait aujourd'hui que de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation sont impliqués dans ces réponses, comme par exemple l'interleukine 1 (IL1) et le Tumor Necrosing Factor α (TNF α), qui vont déclencher la libération d'enzymes telles que les métalloprotéinases (MMP), perturbant la régulation du métabolisme osseux. Cela va aboutir à la dégradation du tissu osseux et conjonctif (56).

La Figure 7 montre un résumé de modèle étiopathogénique des maladies parodontales.

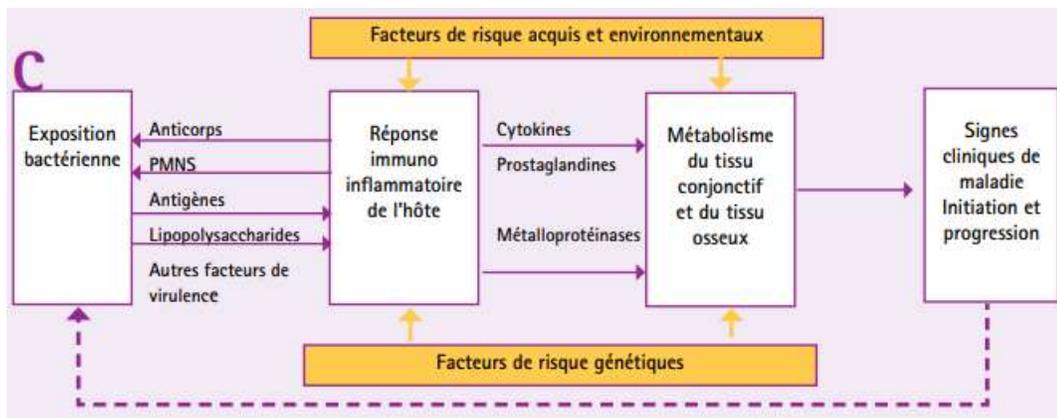


Figure 7 Modèle étiopathogénique des maladies parodontales selon Kornman, 2008 (57)

La régulation du métabolisme osseux a un rôle très important ; en effet certaines protéines jouent un rôle important dans celle-ci :

- RANK-L : Produite par les ostéoblastes, les fibroblastes ainsi que les lymphocytes L et B. Elle favorise l'action des ostéoclastes (cellules qui détruisent le tissu osseux.)
- OPG : Inhibe l'action des ostéoclastes.
- RANK : récepteur de RANK-L, exprimé par les cellules précurseurs des ostéoclastes.

Si RANK-L se lie à RANK, les cellules précurseurs se différencient en ostéoclastes ou en macrophages.

A l'inverse, si OPG se lie à RANK-L, le processus de différenciation est stoppé, comme on peut le voir sur la Figure 8.

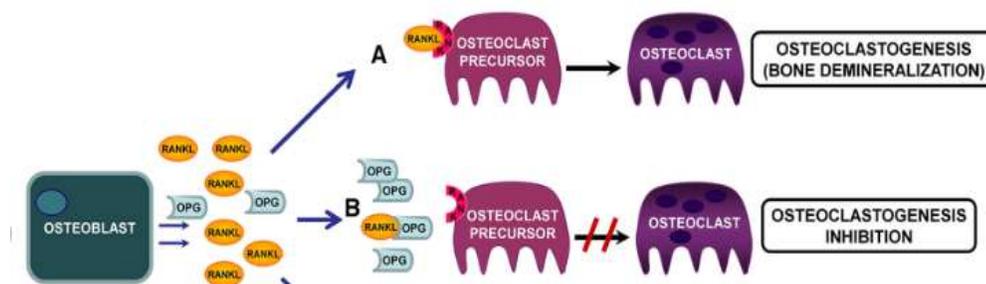


Figure 8 mécanisme d'action de RANK/RANK-L/OPG selon Carillo et al. 2021

Une diminution de la concentration d'OPG, une augmentation de celle de RANK-L ou une augmentation du ratio RANK-L/OPG sont associées à une résorption osseuse pathologique.

Ainsi, plusieurs études ont montré que le ratio RANK-L/OPG était plus élevé chez des patients atteints de parodontite que chez des patients sains. (57)

Comme vu précédemment, on note des variations dans la réponse de l'hôte et dans les manifestations cliniques de la maladie. On a découvert certains facteurs modificateurs comme le tabac, le diabète ou encore des facteurs génétiques. (58) En raison du polymorphisme génétique, cette réponse immunitaire est propre à chaque individu et peut parfois avoir un caractère nocif, entraînant une lyse des tissus de soutien de la dent, se traduisant par une perte d'attache.

2.3.2 Stratégies thérapeutiques des parodontites : du traitement conventionnel aux adjuvants

Une prise en charge globale du patient atteint de parodontite est nécessaire. Une action mécanique (l'assainissement parodontal supra et sous gingival non chirurgical) va être associée à un contrôle des facteurs de risque locaux et généraux, ainsi que l'optimisation du contrôle de plaque par le patient. Ce traitement initial s'avère globalement

particulièrement efficace puisqu'il permet la fermeture d'environ 75% des poches parodontales. (59)

La persistance de site actifs (poches parodontales résiduelles) après le traitement initial peut être expliquée par la sévérité de la parodontite, l'accessibilité des lésions initiales et la présence de facteurs de risque généraux comme le tabac. Pour traiter les sites persistants, le praticien a le choix entre la ré-instrumentation non chirurgicale, avec ou sans adjuvant, et les thérapeutiques chirurgicales.

On peut classer les adjuvants en adjuvants chimiques et adjuvants mécaniques/physiques. (50)

Dans les adjuvants mécaniques/physiques, on peut retrouver par exemple la thérapie photodynamique, l'aéropolissage ou le laser. Leur but est la réduction de la profondeur de poche ainsi que l'élimination du biofilm.

On retrouve plus d'adjuvants chimiques. On peut les diviser en 3 sous-groupes : les antiseptiques, les antibiotiques et les autres molécules.

- **Les antiseptiques** : on y retrouve par exemple la Chlorhexidine, que l'on utilise principalement en bain de bouche pour ses propriétés antibactériennes et sa rémanence. La povidone iodée est, quant à elle, plus souvent utilisée lors de l'irrigation en complément du traitement mécanique et est appréciée pour son spectre antibactérien complet (60).

Nous pouvons également citer les agents oxygénés, tel que le peroxyde d'hydrogène (utilisé par exemple dans le traitement des maladies ulcéro-nécrotiques). Nous pouvons aussi considérer comme adjuvant les molécules contenues dans certains dentifrices comme par exemple le triclosan ou le fluorure d'étain.

- **Les antibiotiques** : Ils peuvent être administrés par voie locale ou systémique. L'avantage de la voie locale est que cela permet d'administrer des concentrations très élevées de la molécule au niveau du site à traiter. Par contre, à cause du faible volume de la poche parodontale et du renouvellement du fluide gingival, la concentration efficace de l'agent antibiotique ne sera que trop brève. Ils sont peu utilisés au quotidien. La voie systémique doit être préférée, afin de potentialiser l'effet de l'assainissement parodontal ; celle-ci peut-être recommandée à l'heure

actuelle en seconde intention en complément de la ré-instrumentation en cas de lésions parodontales actives persistantes ou en complément du traitement parodontal initial dans le cas des parodontites à évolution rapide chez le sujet jeune.

- **Les autres molécules :**

- Les immunomodulateurs (utilisés pour leur propriétés anti-inflammatoires.)
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (non utilisés car la balance bénéfique/risque est défavorable.)
- Les probiotiques (intéressants de par leurs propriétés antibactériennes et leur régulation de la réponse immunitaire. (61))
- L'apport de certains micro ou macro-nutriments.

Bien que cette liste soit loin d'être exhaustive, on peut également y ajouter l'AH, son implication dans les mécanismes de l'inflammation et de la cicatrisation rend son utilisation très intéressante en parodontologie.

2.3.3 Action de l'AH sur les modèles inflammatoire et bactérien et sur la cicatrisation du parodonte

Comme vu précédemment, selon la taille de ses fragments, l'AH va jouer un rôle important dans la réponse inflammatoire :

- Les petits fragments vont se lier à CD-44, ce qui va conduire à la production de substances pro-inflammatoires. Dans ce cas, c'est un médiateur du déclenchement de la réaction inflammatoire.
- A l'inverse, les formes plus volumineuses d'AH, en se liant aux LT via CD-44, vont entraîner une tolérance immunitaire ainsi qu'un arrêt de la réaction inflammatoire. (6)

L'AH joue donc un rôle dans l'induction et l'arrêt de la réaction inflammatoire. C'est cette deuxième fonction qui va être intéressante en parodontologie non chirurgicale. (62)

De plus, certains auteurs ont rapporté des propriétés antibactériennes.(63) Certaines espèces bactériennes, par exemple *Treponema denticola*, ont une action de « hyaluronidase ». De ce fait, la saturation des hyaluronidases bactériennes par l'application d'AH dans les poches pourrait réduire la propagation bactérienne.

Enfin, l'AH a un rôle important dans la cicatrisation, comme vu dans la partie 1.2.2. Il pourrait donc jouer un rôle important dans la fermeture des poches parodontales.

2.3.4 Protocole clinique de l'utilisation de l'AH en tant qu'adjuvant au traitement parodontal non chirurgical

Aucun protocole fixe officiel n'a été rédigé et publié. Cependant, on retrouve souvent la même séquence dans les différentes études traitant du sujet :

- Anesthésie
- Débridement supra et sous-gingival de la zone à traiter
- Hémostase
- Application d'acide hyaluronique sous forme de gel (en général Gengigel® 0,8% de Ricerfarma) à l'aide d'une seringue de 1 mL
- Parfois, application d'un pansement parodontal (Coe-pak®) afin de conserver le matériau dans la poche parodontale comme nous pouvons voir sur la Figure 9
- Selon les études, on répète la procédure une à deux fois à une semaine d'intervalle
- Conseils d'hygiène orale donnés aux patients.



Figure 9 : (a) sondage de poche à l'aide d'un guide de reproductibilité pour l'étude, (b) application de gengigel, (c) application de coe-pack. Selon Shah et al. (68)

L'AH peut également être utilisé dans d'autres protocoles spécifiques, notamment dans le protocole « clean and seal » qui associe l'application dans la poche d'un gel de nettoyage à base d'hypochlorite de sodium et d'un gel d'AH. (64)

3 Intérêt de l'acide hyaluronique dans le traitement non chirurgical de la maladie parodontale – Revue systématique de la littérature et méta-analyse

3.1 Introduction – Objectif de l'étude

Nous avons précédemment vu que l'AH était un acteur important dans les processus cicatriciels et inflammatoires. Il est déjà beaucoup utilisé dans plusieurs domaines médicaux et dentaires, mais est encore assez peu utilisé en parodontologie non chirurgicale. Cette revue systématique de la littérature a donc été réalisée dans le but d'étudier l'intérêt de l'utilisation de l'acide hyaluronique (appliqué sous forme de gel au sein de la poche parodontale) en tant qu'adjuvant au traitement parodontal conventionnel non chirurgical.

3.2 Matériel et méthode

3.2.1 Protocoles et critères d'éligibilité

Le protocole de cette revue de littérature est basé sur les lignes directrices du modèle PRISMA (« Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses »). (65)

Pour effectuer cette recherche, les éléments suivants ont été utilisés selon le modèle PICO :

- P (Patient) : Patients atteints d'une parodontite (présentant au moins une poche parodontale (> 4mm)).
- I (Intervention) : Insertion de gel d'acide hyaluronique dans les poches parodontales comme traitement adjuvant du traitement parodontal non chirurgical.
- C (Comparaison) : Comparaison entre l'assainissement parodontal conventionnel non chirurgical (SRP seul) et l'assainissement conventionnel associé à l'insertion d'acide hyaluronique dans les poches parodontales (SRP + AH).
- O (Outcome = Critère de jugement) :
 - o Principal : Réduction de la profondeur de poche parodontale et gain d'attache clinique
 - o Secondaire : Amélioration d'autres paramètres parodontaux cliniques (Indice de plaque, Bleeding on probing (BOP) et indice gingival)

Ainsi, la question posée est : « L'utilisation de l'acide hyaluronique comme adjuvant au traitement parodontal non chirurgical peut-elle être bénéfique chez des patients présentant au moins une poche parodontale en le comparant à l'assainissement parodontal seul ? »

3.2.2 Sources d'information et de recherche

Une recherche électronique a été réalisée dans 3 bases de données :

- Pubmed (Medline)
- Cochrane central register of controlled trials (Cochrane Library)
- Science Direct (Elsevier)

La recherche a été effectuée avec les mots clés suivants : *Hyaluronic Acid, Hyaluronan, Periodontitis, Periodontal disease, pocket et non surgical.*

Chaque recherche résulte de la combinaison de 3 mots clés : le premier concernant l'acide hyaluronique, le second concernant la parodontite et le dernier concernait l'acte effectué. Chaque combinaison a été recherchée dans chaque base de données.

Seuls les articles rédigés en anglais ont été inclus. La dernière recherche date du 16/05/2022.

La recherche électronique n'a pas été complétée par une recherche manuelle.

3.2.3 Sélection des études et extraction des données

Dans un premier temps, les titres des études obtenus par la recherche ont été examinés.

Lorsque les publications ne répondaient pas aux critères d'inclusion, elles ont été exclues.

Le Tableau 3 présente les critères d'inclusion et de non inclusion.

Tableau 3: critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une parodontite - Patients humains - Traitement non chirurgical - Essais cliniques contrôlés et randomisés 	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes sur des patients non humains et in vitro - Etudes n'étant pas des essais cliniques contrôlés randomisés - Traitement parodontal chirurgical - Acide hyaluronique associé à un autre adjuvant - Acide hyaluronique utilisé sous une autre forme qu'un gel

Les données contenues dans les essais cliniques ont été recopiées sur un tableur établi personnellement, disponible en Annexe 1.

Plusieurs données ont été retenues dans chaque étude, telles que :

- La durée de l'étude, le nombre de patients, les critères d'inclusion propres à l'article
- La présence de patients fumeurs, diabétiques ou présentant des traitements médicamenteux
- Les traitements effectués et conseils donnés
- Les mesures cliniques et résultats

3.2.4 Analyse des données

Les variables analysées sont les suivantes :

- Paramètres cliniques et chirurgicaux :
 - Profondeur de poche au sondage (Probing Pocket Depth, PPD)
 - Gain d'attache clinique (Clinical Attachment Level, CAL)
 - Saignement au sondage (Bleed on probing, BOP)
 - Score de plaque selon Silness et Løe (plaque score, PS)
 - Indice gingival selon Løe et Silness (Gingival Index, GI)

Pour chaque variable, les valeurs moyennes et écart-types (SD) ont été extraites lorsque cela était possible. Toutes les données ont été regroupées pour réaliser une comparaison inter-groupe. Une méta-analyse a également été réalisée étudiant spécifiquement le PPD et le CAL.

3.2.5 Risques de biais inhérents à chacune des études

Pour connaître les différents risques de biais, différents critères de qualité sont vérifiés pour chacune des études en utilisant les données Cochrane (RoB 2 : A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials). Un risque faible est considéré si tous les critères sont réunis, un risque modéré si un critère ou plus ne sont pas clairs. Un risque élevé est attribué si un critère ou plus sont absents. Le tableau des risques de biais se trouve en Annexe 2.

3.2.5.1 Randomisation

La plupart des études présentent un risque de biais modéré de par leur utilisation d'un processus de randomisation. Cependant, celles-ci n'explicitent pas la méthode utilisée. Seuls Lobato et al. (66) et Sharma et al. (67) font part d'une méthode de randomisation (en jetant une pièce de monnaie par exemple.) Au contraire, Polepalle et al. (68) et Shah et al. (69) ne parlent pas du tout de randomisation.

3.2.5.2 Aveuglement des participants, opérateurs (étude en double-aveugle)

Il est considéré que le risque est faible si les patients et/ou opérateurs sont en aveugle ou s'ils ne sont pas en aveugle et que le résultat n'est pas susceptible d'être influencé par ce manque. Etant donné que 10 études sont réalisées en split-mouth, les patients et opérateurs ne sont pas en aveugle, cependant le résultat n'est pas influencé par ceci. Seule une étude n'a pas utilisé cette méthode mais est un essai clinique contrôlé randomisé en triple aveugle. Tous les essais présentent donc un risque faible.

3.2.5.3 Aveuglement des examinateurs analysant les résultats

Aucune étude ne présente des informations suffisantes concernant l'examineur. On considère donc que chaque étude présente un risque modéré.

3.2.5.4 Données de résultats incomplètes et sélection des résultats

Chaque étude donne les résultats des mesures réalisées. Elles présentent donc toutes un risque de biais faible.

3.2.5.5 Autres biais

Nous considérons que toutes les études présentent un risque modéré concernant d'autres biais (comme un biais de suivi ou un biais d'attrition). Cette affirmation est étayée par le fait qu'aucune information indiquant un risque de biais élevé n'a été trouvée.

3.2.5.6 Risques de biais relatif aux études.

Les études de Shah et al. (69) et Polepalle et al. (68) présentent un risque élevé de biais car au moins un critère, ici la randomisation, présente un risque élevé.

Toutes les autres études présentent un risque de biais modéré.

3.3 Résultats

3.3.1 Sélection des études

D'après les recherches électroniques, 3279 articles ont été identifiés et 1066 références ont été retenues après suppression des doublons, comme nous pouvons le voir sur la Figure 10.

41 articles ont été inclus après lecture de leur titre et résumé. 1025 références ont été exclues.

17 articles ont été lus en intégralité, et 24 études ont été exclues car elles traitaient de la parodontologie chirurgicale.

Au final, 11 études randomisées et contrôlées ont été retenues. L'utilisation d'AH sous une autre forme que sous forme de gel, ou l'utilisation de plusieurs adjuvants simultanément expliquent les 6 études non incluses dans la synthèse.

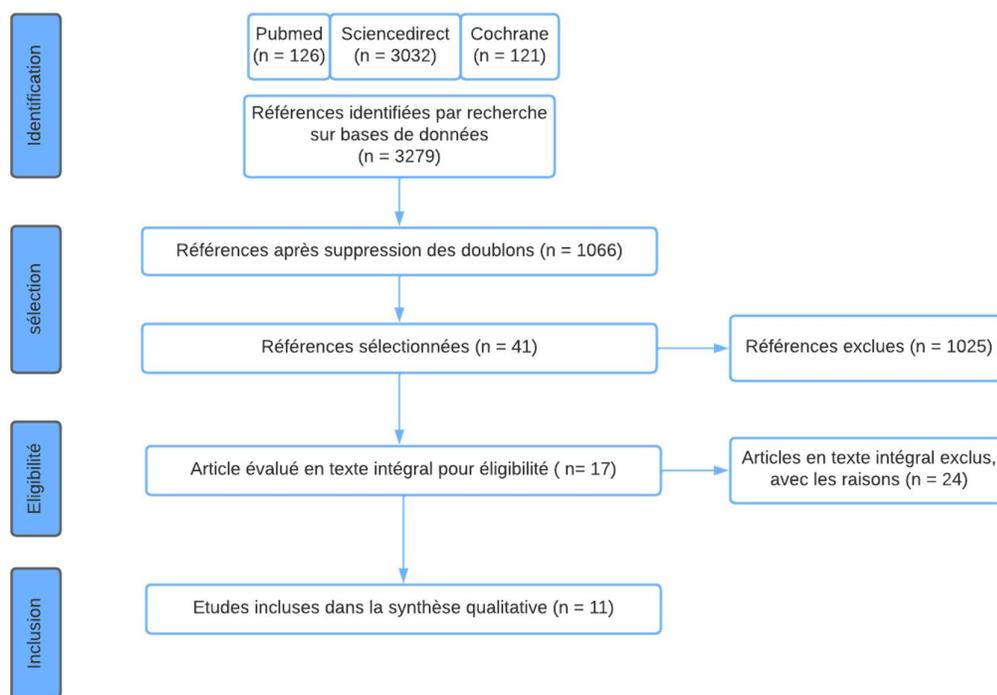


Figure 10 : Diagramme de flux

3.3.2 Caractéristiques des études incluses

Toutes les études sont des essais cliniques contrôlés et randomisés, publiées entre 2009 et 2021. 10 études sont basées sur le modèle « split-mouth » permettant de comparer deux interventions sur un même sujet au sein d'une héli-arcade. Au total, 366 patients ont été inclus dans la revue systématique, tous atteints de parodontite. La période de suivi varie entre 2 et 12 mois.

Pour chaque étude, au moins deux groupes ont été décrits :

- Un groupe témoin, où le protocole varie très peu et inclus forcément un assainissement parodontal non chirurgical.
- Un groupe test, avec plusieurs variations de protocole, comme le nombre d'injection d'AH ou encore l'utilisation de pansement gingival ou non (répertoriés sur l'Annexe 3), mais dans lequel on retrouve toujours au moins une injection d'AH sous forme de gel dans la poche parodontale.

Parfois, un troisième groupe est présent, comme dans l'article de Sharma et al. (67), afin de tester un autre produit comme le coenzyme Q10. Ces groupes supplémentaires n'ont pas été pris en compte pour ce travail.

Chaque étude présente des résultats intra-groupes ainsi que des résultats inter-groupes.

3.3.3 Résultats des différents paramètres

3.3.3.1 Score de plaque (PS)

5 études ont étudié ce paramètre. Dans les résultats intra-groupes, Shah et al. (69), Johannsen et al. (70), Sharma et al. (67) et Al-Shammari et al. (71) ont observé une réduction significative du score de plaque dans le groupe témoin et dans le groupe test, et ce malgré la différence de durée de l'étude, allant de 2 à 4 mois selon l'essai clinique. Ils n'ont cependant pas observé de réduction significativement plus importante dans le groupe test par rapport au groupe témoin. Seul Polepalle et al. (68) ont eu des résultats différents avec une réduction significative du PS pour le groupe test (0.40 ± 0.11 , $p < 0.001$) comparé au groupe témoin (1.90 ± 0.25 , $p < 0.001$).

Les 6 autres essais cliniques n'ont pas évalué ce critère.

3.3.3.2 Indice gingival (GI)

Concernant l'indice gingival, 5 études ont étudié ce paramètre. Deux types de résultats ont été décrits :

- 5 études ont montré qu'il existe une différence significative entre le début et la fin de l'étude (qui varie entre 2 et 4 mois.) et ce, dans le groupe témoin et dans le groupe test. (67,71-74)
- 3 auteurs ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau de l'indice gingival à 1 mois pour le groupe test par rapport au groupe témoin. (69,71,75). Deux autres auteurs ont, quant à eux, trouvé une différence significative à 1 et 2 mois pour le groupe test par rapport au groupe témoin. (66,67)

3.3.3.3 Saignement au sondage (BOP)

8 études ont étudié ce paramètre.

- On observe dans le groupe test et dans le groupe témoin une diminution significative du saignement au sondage entre la mesure à M0 et celle réalisée à la fin de l'essai (entre 2 mois et un an après la 1^{ère} mesure). (66,67,70,71,74,75)
- Pour la comparaison groupe témoin/groupe test, les résultats divergent selon les études. Pour 5 auteurs, le groupe test présente une réduction significative du BOP par rapport au groupe témoin à 3 et 6 mois. (66,68,70,71,76). L'essai clinique de 2021 de Pilloni et al. (74) montre que les différentes mesures du BOP entre le groupe témoin et le groupe test sont comparables dans le temps. Pour Gontiya et al. (75), il n'y a pas de différence significative à la 4^{ème} semaine. Mais ensuite, le groupe test montre une différence significative à la 6^{ème} et 12^{ème} semaine par rapport au groupe témoin. Enfin, L'étude de Sharma et al. (67) décrit des résultats qui ne présentent pas de différence significative.

3.3.3.4 Profondeur de sondage (PPD)

10 études ont analysé ce paramètre.

- Sept auteurs ayant mesuré ce paramètre s'accordent à dire qu'il y a une diminution significative de la profondeur de sondage entre le début et la fin de l'étude (qui varie entre 1 mois et 12 mois) dans le groupe test et dans le groupe témoin. (66,67,69,71,72,74,76)
- Six auteurs ont décrit une diminution de la profondeur de sondage significativement plus importante dans le groupe test par rapport au groupe témoin à la fin de leur étude (à 1 ou 3 mois).(68–72,76). Cependant 4 autres auteurs n'ont pas trouvé de différence significative (66,67,74,75).

3.3.3.5 Hauteur d'attache (CAL)

10 études ont étudié ce paramètre. La majorité des auteurs ayant mesuré ce paramètre au début et à la fin de leur étude (entre un mois et un an), s'accordent à dire qu'il y a une augmentation significative du gain d'attache dans le groupe test et dans le groupe témoin (66,67,68,70,71,72,74,76). Un seul article ne décrit pas d'amélioration significative entre le début et la fin de l'étude (69).

Sept articles rapportent qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe test et le groupe témoin en ce qui concerne le gain d'attache (à 1 ou 3 mois). (66,67,69–72,75) Seuls 2 articles montrent un gain d'attache significativement plus important dans le groupe test par rapport au groupe témoin. (68,76)

3.3.4 Meta analyse

Afin de réaliser la méta-analyse, seuls deux paramètres ont été pris en compte : la diminution de la profondeur de sondage (PPD) et le gain d'attache clinique (CAL) du groupe test par rapport au groupe témoin.

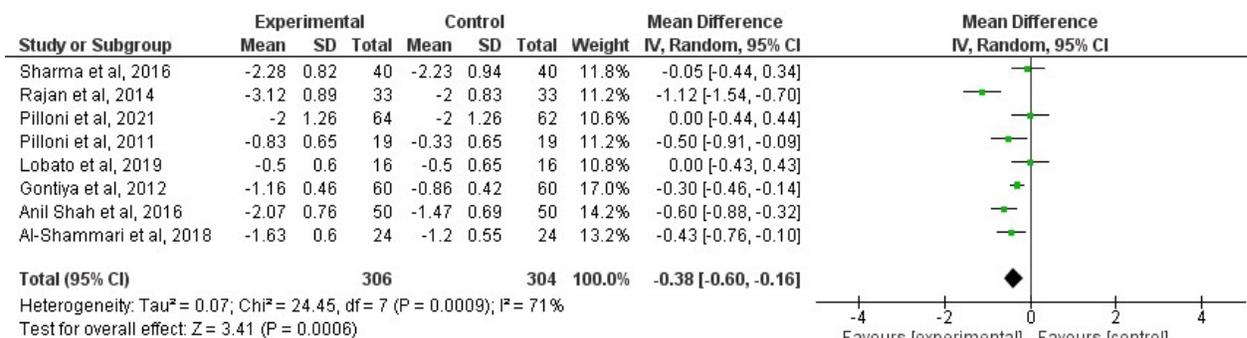
Ils ont été sélectionnés pour deux raisons :

- Ce sont les deux paramètres les plus analysés dans les études sélectionnées.
- Ils reflètent bien l'amélioration des paramètres cliniques parodontaux et la stabilisation de la maladie parodontale.

La diminution de la profondeur de sondage et le gain d'attache clinique ont été mesurés à 1 mois et à 3 mois, afin de voir s'il existe une différence significative à court et moyen terme.

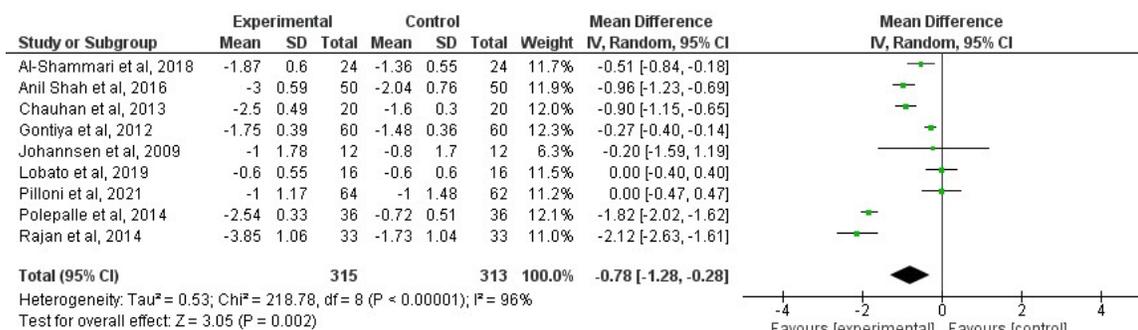
Le tableau d'extraction de données disponible en Annexe 3 a été envoyé au service de biostatistiques du CHU de Lille. Les prochains tableaux et figures sont le résultat du travail de Julien Labreuche, coordinateur biostatisticien au CHU de Lille. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du processus de *DerSimonian and Laird*.

3.3.4.1 PPD à 1 mois



Les mesures sont tirées de 8 études. Nous constatons grâce à cette analyse statistique à 1 mois, une amélioration de la réduction de la profondeur de poche parodontale (-0.38 mm [-0.60, -0.16] p<0.001) dans le groupe avec utilisation d'acide hyaluronique par rapport au groupe témoin.

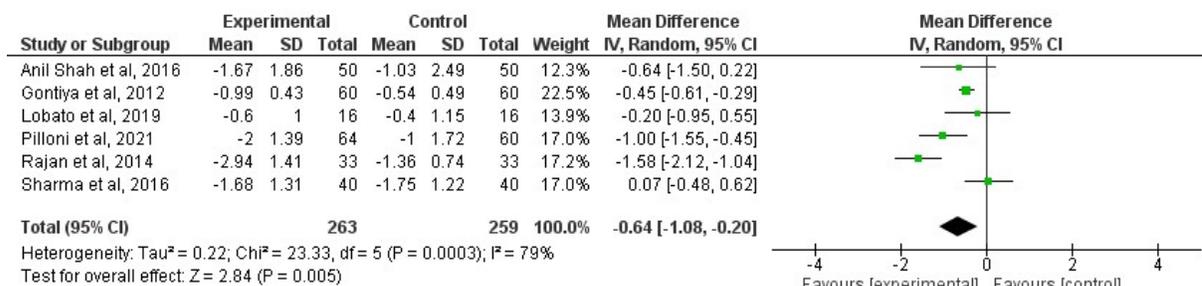
3.3.4.2 PPD à 3 mois



Pour la profondeur de sondage à 3 mois, 9 essais cliniques ont été inclus.

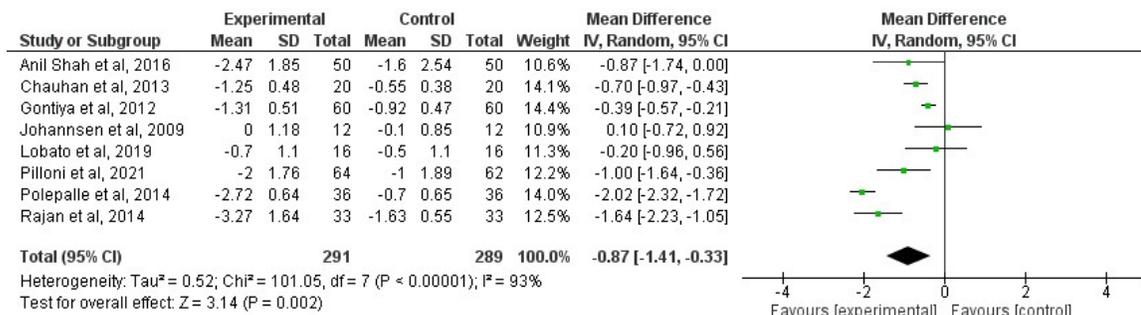
En moyenne, on observe à 3 mois une amélioration de la réduction de la poche parodontale (-0.78 mm [-1.28, -0.28] p=0.02) dans le groupe test par rapport au groupe témoin. On peut donc dire qu'il y a une amélioration significative, mais relativement faible, de la profondeur de sondage parodontal à court et moyen terme lorsqu'on utilise de l'acide hyaluronique après débridement par rapport au débridement seul.

3.3.4.3 CAL à 1 mois



Les mesures sont tirées de 6 études. Les résultats statistiques à 1 mois ont montré un gain d'attache moyen significativement supérieur (0.64 mm [-1.08, -0.20] p=0.005) dans le groupe test par rapport au groupe témoin.

3.3.4.4 CAL à 3 mois



Les mesures sont tirées de 8 études. Les résultats statistiques à 3 mois ont montré un gain d'attache moyen significativement supérieur (0.87mm [-1.41, -0.33] p= 0.002) dans le groupe test par rapport au groupe témoin.

On peut donc supposer que l'application d'acide hyaluronique dans les poches parodontales en parodontologie non chirurgicale a un effet bénéfique sur les paramètres cliniques parodontaux et donc sur la stabilisation de la maladie parodontale.

3.4 Discussion

3.4.1 Analyse des critères de réalisation de la revue et de la méta-analyse

Cette revue a été réalisée selon le protocole d'une revue systématique pour tendre vers l'exhaustivité des données et éviter la subjectivité dans la sélection des articles. Seuls des articles avec un bon niveau de preuve, soit des essais contrôlés randomisés ont été inclus. Cependant, il n'y a pas eu de date de début de recherche, ni de recherche manuelle. Il a été décidé de réaliser une méta-analyse en plus du travail prévu.

3.4.2 Synthèse et analyse des résultats

3.4.2.1 Protocole

Seuls Lobato et al. (66) ont utilisé un protocole avec une seule application de gel d'AH sans protection de la poche. Chauhan et al. (72) et Sharma et al. (67) ont, quant à eux, protégé le site avec un coepack®, pansement gingival utilisé pour éviter l'infiltration de fluide dans les poches parodontales.

Pour la plupart des auteurs, le protocole doit être répété une semaine après, pour la majorité sans application de pansement gingival.

Seuls Gontyia et al. (75) ont réalisé 4 applications d'AH à 1 semaine d'intervalle. Cependant, aucune amélioration des résultats n'a été remarquée par rapport à d'autres articles.

Lobato et al. (66) et Rajan et al. (76) suggèrent qu'augmenter la fréquence d'administration d'AH pourrait améliorer les résultats cliniques. A contrario, pour Pilloni et al. (74), la deuxième administration d'AH n'a pas amélioré les résultats de façon significative.

Enfin, Shah et al. (69) proposent qu'augmenter la concentration du gel d'AH injecté pourrait améliorer les différents paramètres cliniques.

Nous pouvons donc en déduire qu'il n'existe pas encore de protocole fixe, et que des recherches sont encore à effectuer à la fois sur les produits à utiliser, ainsi que leur méthode et leur fréquence d'application.

3.4.2.2 Mécanisme d'action de l'AH

Plusieurs pistes sont évoquées dans les articles pour expliquer l'efficacité de l'AH dans les poches parodontales.

Par exemple, Shah et al. (69) expliquent que l'AH accélère la régénération osseuse par le biais de la chimiotaxie, de la prolifération et de la différenciation des cellules mésenchymateuses. Comme d'autres substances ostéogéniques telles que la protéine morphogénétique osseuse-2 et l'ostéopontine, l'AH a des capacité d'induction de la régénération osseuse.

Polepalle et al (68) disent que certaines espèces bactériennes, par exemple *Treponema denticola*, ont une action de « hyaluronidase ». Par conséquent, la saturation des hyaluronidases bactériennes par l'application d'AH dans les poches pourrait empêcher la propagation bactérienne, et améliorer ainsi les paramètres cliniques.

Rajan et al. (76) ainsi que Sharma et al. (67) parlent du fait que le gel d'AH réduit la prolifération cellulaire des cellules épithéliales gingivales, des fibroblastes et des lymphocytes. L'effet anti-inflammatoire de l'AH peut être dû au fait qu'il piège les prostaglandines, les métalloprotéinases et autres molécules pro-inflammatoires en les drainant.

3.4.2.3 Résultats

Seuls deux auteurs ont montré que la plupart des paramètres cliniques sont améliorés avec l'utilisation d'AH. En effet, Polepalle et al. (68) ont constaté une amélioration à 3 mois du gain d'attache clinique (2.68 ± 0.57 pour le groupe test et 4.71 ± 0.64 pour le groupe témoin), de la profondeur de sondage (2.45 ± 0.31 pour le groupe test et 4.49 ± 0.47 pour le groupe témoin) et du saignement au sondage (0.22 ± 0.07 pour le groupe test et 0.80 ± 0.11 pour le groupe témoin). Rajan et al. (76) ont des résultats similaires : à 3 mois, ils ont noté une amélioration du gain d'attache clinique (6.91 ± 1.16 pour le groupe test et 7.48 ± 1.51 pour le groupe témoin), du profondeur de sondage (2.49 ± 0.51 pour le groupe test et 4.36 ± 1.29 pour le groupe témoin) et du saignement au sondage (0.06 ± 0.24 pour le groupe test et 0.48 ± 0.51 pour le groupe témoin).

Pour tous les autres articles, seuls un ou plusieurs paramètres ont été améliorés, alors qu'au moins un paramètre n'a pas montré de différence significative entre le groupe test et le groupe témoin.

Ces nombreuses différences ont plusieurs explications possibles. Comme nous avons vu précédemment, il existe plusieurs protocoles selon les essais cliniques. Il existe également des différences de durée des études, allant de 3 semaines (Pilloni et al. (77) en 2011) à 1 an (Gontiya et al. (75) et Pilloni et al. (74) en 2021). On peut également se demander si la profondeur de poche influe sur les résultats. En effet, Sharma et al. (67) disent que nous ne savons pas si le gel d'AH peut atteindre le fond des poches profondes, ce qui pourrait modifier les résultats. De plus, la cinétique d'absorption de l'AH au sein de la poche parodontale est un processus mal connu, bien que l'on sait que celui-ci ne se lie pas aux tissus parodontaux (75). Kirtiloglu et al. (78) ont montré que la demi-vie au sein de la poche parodontale d'un irrigant est seulement de 20 minutes. Le fait d'appliquer l'AH sous forme de gel (et non sous forme de liquide) augmente probablement le temps d'action dans la poche parodontale, mais aucune donnée ne prouve que le contact est suffisamment long.

Selon Pilloni et al. (74), la plaque fausse les résultats. Celle-ci va localement entretenir l'inflammation, et donc réduire l'efficacité du traitement. L'hygiène orale personnelle des patients inclus dans les études influence donc les résultats. Sachant que certains auteurs ont donné des conseils d'hygiène stricts (comme Lobato et al. (66)) alors que d'autres ont demandé aux patients de conserver leur hygiène habituelle (comme Johannsenn et al. (70)). Enfin, Shah et al. (69) rapportent l'existence potentielle de l'effet Hawthorne : les patients se sachant inclus dans une étude, sont plus observants pour leur hygiène orale. (79)

3.4.3 Limite des études

A ce jour, il n'existe pas de protocole standard pour l'utilisation de l'AH dans les poches parodontales. Comme vu précédemment, il y a de nombreuses variations du nombre d'applications, d'utilisation ou non de pansement gingival. Afin d'éviter un risque de biais, il serait préférable de réaliser les études en utilisant un unique protocole bien défini, ainsi que des conseils d'hygiène bucco-dentaires précis.

Dans certaines études, des patients fumeurs ont été sélectionnés, ce qui peut engendrer un biais dans les résultats, dans la mesure où il a été démontré que le tabagisme perturbe la cicatrisation des tissus parodontaux. (80)

Chacune des études présente des limites. Par exemple, le manque de données concernant les habitudes alimentaires des patients, leur activité physique, ou encore le fait de ne pas considérer les poches résiduelles à distance des sites ayant reçu une injection. Il est nécessaire de réaliser des études multicentriques à plus grande échelle, avec une période de suivi assez longue.

Concernant la méta-analyse réalisée, les résultats significatifs (concernant la diminution de la profondeur de poche et le gain d'attache clinique) sont cependant à prendre avec précaution puisqu'un nombre relativement faible d'études cliniques ont été incluses et que l'analyse statistique montre une hétérogénéité des données ($i^2 > 50\%$).

3.4.4 Autres recherches

A ce jour, de nombreuses recherches sont faites sur l'acide hyaluronique. Récemment, une revue systématique de la littérature concernant l'utilisation de l'AH en parodontologie (chirurgicale, non chirurgicale ainsi que dans le traitement des papilles) a été publiée.(81) De plus, beaucoup de travaux sont effectués pour évaluer l'intérêt de l'acide hyaluronique en association avec une autre molécule, comme avec de l'HCl. (82). Cette association est prometteuse car elle présente de meilleures améliorations des paramètres cliniques, notamment le saignement au sondage, le gain d'attache clinique et la profondeur de poche, dans le groupe test par rapport au groupe témoin. Il y a également des études faites pour étudier les bénéfices de l'AH sous forme de bain de bouche. (83) Associé à l'eau oxygénée, ce bain de bouche réduit considérablement les signes cliniques de la gingivite. L'acide hyaluronique est donc très étudié actuellement et présente des résultats prometteurs.

Conclusion

L'objectif de cette thèse était d'analyser l'intérêt de l'utilisation de l'acide hyaluronique en tant qu'adjuvant dans le traitement non chirurgical des poches parodontales. En effet, celui-ci est utilisé pour ses propriétés intéressantes dans de nombreux domaines médicaux, odontologiques et plus particulièrement en parodontologie, que ce soit en complément d'une chirurgie parodontale, dans la gestion des papilles inter-dentaires ou même, plus récemment, introduit dans la poche parodontale sans abord chirurgical. Son usage sous forme de gel, comme adjuvant au traitement parodontal non chirurgical, s'inscrit dans la lignée d'approches non chirurgicales mini-invasives, très étudiées à l'heure actuelle, dont le but est de maximiser les résultats du traitement parodontal non chirurgical.

L'acide hyaluronique est intéressant en parodontologie pour ses nombreuses implications dans la cicatrisation et l'inflammation. En effet, selon la taille de ses fragments, il est capable d'induire une réponse inflammatoire ou de permettre de la réduire. Mais il permettrait également d'empêcher la propagation bactérienne de *Treponema denticola*, bactérie du complexe rouge, ce qui en fait une molécule à inclure dans l'arsenal thérapeutique en parodontologie.

Selon la littérature, ce traitement adjuvant semble avoir un effet bénéfique. Plus précisément, il permettrait de réduire la profondeur de sondage et d'améliorer le gain d'attache clinique dans le temps. En effet, dans la méta-analyse réalisée, nous retrouvons en moyenne une augmentation de la réduction de la profondeur de sondage de 0.78 mm [-1.28, -0.28] et du gain d'attache clinique de 0.87 mm [-1.41, -0.33] à 3 mois en ajoutant de l'acide hyaluronique dans les poches parodontales au cours du traitement parodontal non chirurgical.

Ces résultats encourageants suggèrent que cette approche non invasive, rapide et simple à mettre en place pourrait, dans certaines situations, réduire le recours à la chirurgie. Néanmoins l'amélioration clinique reste modeste et l'ajout de ce biomatériau implique un coût supplémentaire non négligeable. L'application d'AH ne remplace pas un traitement parodontal non chirurgical bien mené, en contrôlant bien les facteurs de risque et ne se substitue pas, dans certaines situations indiquées, à l'abord chirurgical. Il est

évident que d'autres études sont nécessaires, notamment pour clarifier le temps de maintien du matériau au sein de la poche parodontale et pour définir un protocole précis et reproductible. En effet, de nombreuses variations de protocoles ont été observées, notamment concernant le nombre et la fréquence d'applications, l'utilisation de pansements gingivaux et les conseils d'hygiène orale donnés.

D'autres études étudient actuellement d'autres adjuvants qui, associés à l'acide hyaluronique, pourraient potentialiser les résultats.

Bibliographie

1. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. août 2008;35(8):685-95.
2. Kogan G, Šoltés L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett*. 8 déc 2006;29(1):17-25.
3. Meyer J, Palmer J. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem*. 1934;107:629-34.
4. Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol*. mars 2008;26(2):123-59.
5. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinární Medicína*. 5 sept 2008;53(No. 8):397-411.
6. Gall Y. Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. *Ann Dermatol Vénéréologie*. avr 2010;137:S30-9.
7. Laurent T. *Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix*. Academic Press. 1970;703-32.
8. Taweechat P, Pandey RB, Sompornpisut P. Conformation, flexibility and hydration of hyaluronic acid by molecular dynamics simulations. *Carbohydr Res*. juill 2020;493:108026.
9. Lukashev ME, Werb Z. ECM signalling: orchestrating cell behaviour and misbehaviour. *Trends Cell Biol*. 1 nov 1998;8(11):437-41.
10. Nusgens BV. Acide hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. avr 2010;137:S3-8.
11. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltés L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem*. 2009;16(14):1718-45.
12. Caon I, Bartolini B, Parnigoni A, Caravà E, Moretto P, Viola M, et al. Revisiting the hallmarks of cancer: The role of hyaluronan. *Semin Cancer Biol*. mai 2020;62:9-19.

13. Tammi R, Pasonen-Seppänen S, Kolehmainen E, Tammi M. Hyaluronan Synthase Induction and Hyaluronan Accumulation in Mouse Epidermis Following Skin Injury. *J Invest Dermatol*. 1 mai 2005;124(5):898-905.
14. Pardue EL, Ibrahim S, Ramamurthi A. Role of hyaluronan in angiogenesis and its utility to angiogenic tissue engineering. *Organogenesis*. oct 2008;4(4):203-14.
15. Orian-Rousseau V. CD44, un régulateur de la croissance et de l'invasion cellulaire. *médecine/sciences*. avr 2003;19(4):405-7.
16. Bouchard P. *Parodontologie & dentisterie implantaire : Volume 1 : médecine parodontale (Coll. Dentaire)*. Lavoisier; 2014.
17. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. juill 2003;83(3):835-70.
18. Pesteil F, Vignaud L, Bonté F, Desmoulière A. Rôles primordiaux des fibroblastes dermiques dans la cicatrisation cutanée. *Rev Francoph Cicatrisation*. juill 2017;1(3):45-9.
19. Schwartz K. *Inflammation et maladies : Clés de la compréhension*. 2012.
20. Devalaraja RM, Nanney LB, Du J, Qian Q, Yu Y, Devalaraja MN, et al. Delayed wound healing in CXCR2 knockout mice. *J Invest Dermatol*. août 2000;115(2):234-44.
21. Crigger M, Bogle G, Nilvéus R, Egelberg J, Selvig KA. The effect of topical citric acid application on the healing of experimental furcation defects in dogs. *J Periodontal Res*. nov 1978;13(6):538-49.
22. Melcher AH. On the Repair Potential of Periodontal Tissues. *J Periodontol*. mai 1976;47(5):256-60.
23. Laurell L, Bose M, Graziani F, Tonetti M, Berglundh T. The structure of periodontal tissues formed following guided tissue regeneration therapy of intra-bony defects in the monkey. *J Clin Periodontol*. août 2006;33(8):596-603.
24. Karvinen S, Pasonen-Seppänen S, Hyttinen JMT, Pienimäki JP, Törrönen K, Jokela TA, et al. Keratinocyte growth factor stimulates migration and hyaluronan synthesis in the epidermis by activation of keratinocyte hyaluronan synthases 2 and 3. *J Biol Chem*. 5 déc 2003;278(49):49495-504.
25. Szczepanek K, Kieda C, Cichy J. Differential binding of hyaluronan on the surface of tissue-specific endothelial cell lines. *Acta Biochim Pol*. 2008;55(1):35-42.

26. Peattie RA, Nayate AP, Firpo MA, Shelby J, Fisher RJ, Prestwich GD. Stimulation of in vivo angiogenesis by cytokine-loaded hyaluronic acid hydrogel implants. *Biomaterials*. 1 juin 2004;25(14):2789-98.
27. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*. 1 janv 2003;60(1):107-14.
28. Ghosh K, Pan Z, Guan E, Ge S, Liu Y, Nakamura T, et al. Cell adaptation to a physiologically relevant ECM mimic with different viscoelastic properties. *Biomaterials*. févr 2007;28(4):671-9.
29. Kultti A, Li X, Jiang P, Thompson CB, Frost GI, Shepard HM. Therapeutic targeting of hyaluronan in the tumor stroma. *Cancers*. 6 sept 2012;4(3):873-903.
30. Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. déc 2016;15(4):520-6.
31. Barbucci R, Lamponi S, Borzacchiello A, Ambrosio L, Fini M, Torricelli P, et al. Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of osteoarthritis. *Biomaterials*. déc 2002;23(23):4503-13.
32. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67.
33. Andre P. New trends in face rejuvenation by hyaluronic acid injections. *J Cosmet Dermatol*. déc 2008;7(4):251-8.
34. 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.
35. Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H, Yaltirik M, et al. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*. nov 2014;43(11):1399-403.
36. 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.
37. L'acide hyaluronique : intérêts et perspectives au niveau de la sphère buccale. Thèse d'exercice du Dr Elise Choukroun 2013.

38. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* sept 2006;35(8):461-5.
39. Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* mars 2009;38(3):299-303.
40. Park MS, Chang JY, Kang JH, Park KP, Kho HS. Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida. *Oral Dis.* 2010;16(4):382-7.
41. Albert C. Intérêt de l'acide hyaluronique en parodontologie: revue systématique de la littérature. :64.
42. Monnet-Corti V, Antezack A, Pignoly M. Comment parfaire l'esthétique du sourire : toujours en rose ! *Orthod Fr.* mars 2018;89(1):71-80.
43. Jain R, Mohan R. Hyaluronic acid – a novel non-invasive technique for interdental papilla reconstruction. :2.
44. Awartani FA, Tatakis DN. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. *Clin Oral Investig.* sept 2016;20(7):1775-80.
45. Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 1 août 2012;16(4):1229-36.
46. Dubus M. S2RM - Nouvelles matrices pour la régénération tissulaire [These de doctorat]. Reims; 2018
47. Kumar R, Srinivas M, Pai J, Suragimath G, Prasad K, Polepalle T. Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(6):746-50.
48. 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 Investig.* mars 2019;23(3):1133-41.

49. Boschin F, Boutigny H, Delcourt-Debruyne E. Maladies gingivales induites par la plaque. *EMC - Dent.* 1 nov 2004;1(4):462-80.
50. Bouchard P, al. Parodontologie et dentisterie implantaire . Volume 1 - Médecine parodontale. Lavoisier Médecine. 2014.
51. Genco RJ. Clinical Innovations in Managing Inflammation and Periodontal Diseases: The Workshop on Inflammation and Periodontal Diseases. *J Periodontol.* août 2008;79(8s):1609-11.
52. Colombo APV, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, et al. Comparisons of Subgingival Microbial Profiles of Refractory Periodontitis, Severe Periodontitis, and Periodontal Health Using the Human Oral Microbe Identification Microarray. *J Periodontol.* sept 2009;80(9):1421-32.
53. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Potentiel pathogénique de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*, le complexe bactérien rouge associé à la parodontite. *Pathol Biol.* avr 2007;55(3-4):154-62.
54. Fine DH, Patil AG, Velusamy SK. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Front Immunol.* 16 avr 2019;10:728.
55. Wang GP. Defining functional signatures of dysbiosis in periodontitis progression. *Genome Med.* 27 avr 2015;7(1):40.
56. Graves DT. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mars 1999;28(3):482-90.
57. Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MYP. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* août 2006;41(4):354-60.
58. Mattout C. Reconsidérer l'apparition et l'évolution des maladies parodontales. 2009;6.
59. Citterio F, Gualini G, Chang M, Piccoli GM, Giraudi M, Manavella V, et al. Pocket closure and residual pockets after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* janv 2022;49(1):2-14.

60. Sahrman P, Puhon MA, Attin T, Schmidlin PR. Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *J Periodontal Res.* 2010;45(2):153-64.
61. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol.* 2011;38(s11):159-77.
62. Dereure O. Acide hyaluronique et immunité. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 avr 2010;137:S26-9.
63. An extracellular enzyme with hyaluronidase and chondroitinase activities from some oral anaerobic spirochaetes - PubMed [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8828225/>
64. Megally A, Zekeridou A, Cancela J, Giannopoulou C, Mombelli A. Short ultrasonic debridement with adjunctive low-concentrated hypochlorite/amino acid gel during periodontal maintenance: randomized clinical trial of 12 months. *Clin Oral Investig.* janv 2020;24(1):201-9.
65. PRISMA-P Group, Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* déc 2015;4(1):1.
66. 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.* déc 2019;23(6):545-8.
67. Sharma V, Gupta R, Dahiya P, Kumar M. Comparative evaluation of coenzyme Q10-based gel and 0.8% hyaluronic acid gel in treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* août 2016;20(4):374-80.
68. 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.* févr 2015;19(1):37-42.
69. Shah SA, Vijayakar HN, Rodrigues SV, Mehta CJ, Mitra DK, Shah RA. To compare the effect of the local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root

- planing versus scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* oct 2016;20(5):549-56.
70. Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* sept 2009;80(9):1493-7.
71. 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.* mai 2018;19(5):527-34.
72. Chauhan AS, Bains VK, Gupta V, Singh GP. Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study. *Contemp Clin Dent.* janv 2013;4(1):54-61.
73. Lobato J, Sardinha, S, Vilhena, MS, Nemesio, M, Izidoro, C, Alves R. Coadjuvant application of hyaluronic acid in non-surgical treatment of periodontitis-a split mouth study. *Ann Med.* 2018;50(Suppl 1):S72.
74. 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. *Antibiot Basel Switz.* 30 juill 2021;10(8):924.
75. Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol.* avr 2012;16(2):184-92.
76. 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 trail. *J Clin Diagn Res JCDR.* déc 2014;8(12):ZC11-14.
77. Pilloni A, Annibali S, Dominici F, Di Paolo C, Papa M, Cassini MA, et al. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. *Ann Stomatol (Roma).* mars 2011;2(3-4):3-9.
78. Kirtiloglu T, Keskiner I, Sahin M, Kirtiloglu B, Aygul S, Sakallioğlu U, et al. Assessment of the half-life of cationic periodontal pocket irrigation. *BMC Oral Health.* 8 janv 2020;20(1):10.

79. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ*. 4 sept 2015;h4672.
80. Buyle-Bodin Y. Tabac et implantologie : aspects actuels, prise en charge du patient tabagique. *Implantodontie*. 1 juill 2005;14(3):110-5.
81. Karakostas P, Davidopoulou S, Kalfas S. Use of Hyaluronic Acid in Periodontal Disease Treatment: A Systematic Review. *J Contemp Dent Pract*. 1 mars 2022;23(3):355-70.
82. Ariel H, Kahn A, Hila ZO, Anton S, Natan G, Kolerman R. A thermosensitive gel with an active hyaluronic acid ingredient that contains an octenidine preservation system as an adjunct to scaling and root planning: a randomized prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. avr 2022;26(4):3721-33.
83. 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. *Clin Exp Dent Res*. juin 2022;8(3):673-9.

Annexe 1: caractéristiques des études incluses

<u>Etude :</u> <u>Auteurs</u> <u>Année</u> <u>Référence</u>	<u>Type d'étude</u> <u>Durée du suivi</u>	<u>Caractéristiques de la population</u>	<u>Protocole opératoire</u>	<u>Critères de jugement</u>	<u>Principaux résultats</u>
Ansofi Johannsen 2009	Essai clinique En splith mouth 3 mois	Nombre de patients : 12 Age : 42 - 63 Santé : Plus de 5 sites avec poches > 5mm Fumeur: oui	<u>Groupe test</u> : DSR puis application De gel 0,8% d'AH dans la même séance et à J+7 <u>Groupe témoin</u> : DSR	Score de plaque (PS) Saignement au sondage (BOP) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL)	<u>Intra-groupe</u> : Différence significative dans les deux groupes pour PS et BOP <u>Inter-groupe</u> : Pas de différence significative pour PS et CAL. Différence significative pour BOP et PPD
Gauri Gontiya 2012	Etude contrôlée, randomisée, en split mouth 1 an	Nombre de patients : 26 Age : 25 - 55 Santé : Patients avec au moins une poche > 5mm Fumeurs : ?	<u>Groupe test</u> : DSR, application de gel 0,8% d'AH à J0, J7, J14, J21. Biopsie de la gencive marginale la 4ème semaine <u>Groupe témoin</u> : DSR et biopsie de la gencive marginale la 4ème semaine	Index gingival (GI) Saignement au sondage (BOP) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL)	<u>Intra-groupe</u> : Différence significative pour GI, BOP, PPD et CAL dans les deux groupes <u>Inter-groupe</u> : Différence significative pour GI et BOP Pas de différence significative
Avinash Singh Chauhan 2013	Etude clinique randomisée en split mouth 3 mois	Nombre de patients : 60 Age : 30-65 Santé : Patient avec au moins 8 poches entre 4-8 mm Fumeurs : ?	<u>Groupe test</u> : DSR puis application De gel 0,8% d'AH puis application de coepack (retiré à J+10) <u>Groupe témoin</u> : DSR	Index gingival (GI) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL)	<u>Intra groupe</u> : Différence significative dans les deux groupes pour GI, PPD et CAL <u>Inter-groupe</u> : Différence significative entre groupe témoin et les deux groupes tests (CHX et AH) pour GI, PPD et CAL. Pas de différence significative entre groupe CHX et groupe AH.
Padma Rajan 2014	Essai clinique contrôlé randomisé en split-mouth 3 mois	Nombre de patients : 33 Age : ? Santé: Pas de pathologie sauf parodontite Fumeurs : non	<u>Groupe test</u> : DSR puis application De gel 0,8% d'AH dans la même séance et à J+7 <u>Groupe témoin</u> : DSR	Saignement au sondage (BOP) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL)	<u>Intra-groupe</u> : différence significative pour BOP <u>Inter-groupe</u> : Différence significative pour POB, PPD, CAL
Tejaswin Polepalle 2014	Essai clinique contrôlé randomisé en split-mouth 3 mois	Nombre de patients : 18 Age : 30-60 Santé: Plus de 5 sites avec poches > 5mm Fumeurs : ?	<u>Groupe test</u> : DSR puis application De gel 0,8% d'AH dans la même séance et à J+7 <u>Groupe témoin</u> : DSR	Score de plaque (PS) Saignement au sondage (BOP) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL) Evaluation microbienne	<u>Intra-groupe</u> : <u>Inter-groupe</u> : Différence significative pour PS, BOP, PPD, CAL.

Varun Sharma 2016	Essai clinique randomisé en split mouth 2 mois	<p>Nombre de patients : 24 Age : 25-55 Santé: Patient porteur de parodontite avec une poche >5mm Fumeurs : ?</p>	<p><u>Groupe test</u> : DSR puis application de gengigel jusque léger dépassement de la poche puis protection avec un coe pack <u>Groupe témoin</u> : DSR</p>	<p>Index de saignement (GI) Score de plaque (PS) Saignement au sondage (POB) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL)</p>	<p><u>Intra-groupe</u> : Différence significative pour GI, PS, POB, PPD, CAL dans les 2 groupes <u>Inter-groupe</u> : Pas de différence significative pour GI, PS, POB, PPD, CAL</p>
Srishti Anil Shah 2016	Essai clinique contrôlé randomisé en split-mouth 3 mois	<p>Nombre de patients : 9 patients; 100 sites étudiés Age : 30-60 Santé: Patient porteur de parodontite avec une poche >5mm Fumeurs : non</p>	<p><u>Groupe test</u> : DSR, application 0,2ml de 0,8% HA, application de coepack pour la rétention du matériau. Même procédure 1 semaine après <u>Groupe témoin</u> : DSR</p>	<p>Score de plaque (PS) Indes gingival (GI) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL)</p>	<p><u>Intra-groupe</u> : différence significative dans les deux groupes pour PS et GI Pas de différence significative dans les deux groupes pour PPD et CAL <u>Inter-groupe</u> : Pas de différence significative pour PS, GI et CAL. Différence significative pour PPD <u>Intra-groupe</u> :</p>
Nour M Al-Shammari 2018	Essai clinique randomisé en split mouth 3 mois	<p>Nombre de patients : 24 patients Age : 24-57 Santé: Patient porteur de parodontite avec au moins 4 poches >= 5mm Fumeurs : non</p>	<p><u>Groupe test</u> : DSR, application de gel 0,8% d'AH à J0 et J7 <u>Groupe témoin</u> : DSR</p>	<p>Index de saignement (GI) Score de plaque (PS) Saignement au sondage (POB) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL)</p>	<p>Différence significative pour GI, PS, POB, PPD, CAL dans les 2 groupes <u>Inter-groupe</u> : Pas de différence significative pour PS,CAL Différence significative pour GI, POB ,PPD <u>Intra-groupe</u> :</p>
Joana Cristina Rico Farto Lobato 2019	Essai clinique contrôlé randomisé en split-mouth 7 mois	<p>Nombre de patients : 16 Age : 40-70 Santé: patient porteur de parodontite Fumeurs : non</p>	<p><u>Groupe test</u> : Anesthésie, DSR, application de gel 0,8% d'AH <u>Groupe témoin</u> : Anesthésie, DSR</p>	<p>Index de saignement (GI) Saignement au sondage (POB) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL)</p>	<p><u>Intra-groupe</u> : différence significative dans les 2 groupes pour GI, POB, PPD, CAL <u>Inter-groupe</u> : Différence significative pour GI et POB Pas de différence significative pour PPD et CAL <u>Intra-groupe</u> :</p>
Andrea Pilloni 2021	Essai clinique contrôlé randomisé en triple aveugle 12 mois	<p>Nombre de patients : 144 Age : 18 ans minimum Santé: Patient porteur de parodontite avec poche résiduelle entre 5 et 9 mm Fumeurs : - 10 cigarettes/j</p>	<p>Groupe test : Anesthésie, DSR puis application d'AH réticulé (1.6%) et naturel (0.2%) Groupe témoin : DSR</p>	<p>Saignement au sondage (POB) Profondeur de sondage (PPD) Hauteur d'attache (CAL) Poches résiduelles Evaluation microbienne</p>	<p><u>Intra-groupe</u> : Différence significative pour BOP, PPD, CAL (p <0,001) <u>Inter-groupe</u> : Pas de différence significative pour PPD, poches résiduelles Comparable pour POB Tendance à la diminution du nombre de bactéries</p>

Annexe 2 : Différents risques de biais selon les données de la Cochrane

Articles	Randomisation	Dissimulation de l'allocation	Participants et opérateurs en aveugle	Examineurs en aveugle	Données de résultats incomplètes	Sélection des résultats reportées	Autres biais	Risque de biais
Johannsen et al.	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Gontiya et al.	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Chauhan et al.	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Rajan et al.	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Polepalle et al	Élevé	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Élevé
Sharma et al.	Faible	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Shah.	Élevé	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Élevé
Al-Shammari et al.	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Lobato et al.	Faible	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Pilloni et al.	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Pilloni et al.	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré

Légende	
	Risque faible
	Risque modéré
	Risque élevé

Annexe 3 Tableau d'extraction des données pour méta-analyse

Numero	type	NB DEFAUT	PD BL	SD PD BL	PD M1	SD PD M1	PD 3M	SD PD 3M	CL GAIN BL	CL GAIN BL	GAIN M1	GAIN M1	GAIN 3M	GAIN 3M
1	0	16	3.9	0.6	3.4	0.7	3.3	0.6	4.8	1.2	4.4	1.1	4.3	1.0
	1	16	3.8	0.6	3.3	0.6	3.2	0.5	4.9	1.1	4.3	0.9	4.2	1.1
2	0	62	6	1	4	1	5	1	6	1	5	1	5	1
	1	64	6	1	4	1	5	1	7	1	5	1.3	5	1.3
3	0	50	5.37	0.56	3.90	0.80	3.33	0.92	9.10	2.5	8.07	2.48	7.5	2.58
	1	50	5.37	0.56	3.30	0.91	2.37	0.61	9.17	2.04	7.50	1.66	6.70	1.64
4	0	12	4.2	0.5	/	/	3.4	0.5	4.5	0.3	/	/	4.4	0.3
	1	12	4.2	0.5	/	/	3.2	0.6	4.4	0.3	/	/	4.4	0.3
5	0	36	5.21	0.54	/	/	4.49	0.47	5.41	0.65	/	/	5.4	0.71
	1	36	4.99	0.34	/	/	2.45	0.31	5.4	0.71	/	/	2.68	0.57
6	0	33	6.09	1.26	4.09	1.38	4.36	1.26	9.12	1.67	7.76	1.80	7.48	1.51
	1	33	6.33	0.99	3.21	0.65	2.49	0.51	10.18	2.08	7.24	1.25	6.91	1.16
7	0	60	6.42	0.44	5.56	0.40	4.94	0.26	8.56	0.41	8.02	0.56	7.64	0.53
	1	60	6.57	0.45	5.41	0.46	4.82	0.32	8.91	0.41	7.92	0.44	7.60	0.59
8	0	19	3.33	0.6	3	0.7	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	19	3.33	0.6	2.5	0.7	/	/	/	/	/	/	/	/
9	0	20	5.90	0.27	/	/	4.30	0.33	6.10	0.38	/	/	5.55	0.37
	1	20	5.93	0.60	/	/	3.43	0.35	6.13	0.54	/	/	4.88	0.40
10	0	40	5.60	0.87	3.37	1.00	/	/	4.50	1.01	2.75	1.40	/	/
	1	40	5.80	0.79	3.52	0.85	/	/	4.83	1.23	3.15	1.37	/	/
11	0	24	4.86	/	3.66	/	3.5	/	3.34	/	2.68	/	2.69	/
	1	24	4.92	/	3.29	/	3.05	/	3.78	/	2.62	/	2.36	/
Références														
Auteur	Date	Numéro	DOI	PMID	Lien vers l'article									
Lobato et al	2019	1	10.4103/jisp.jisp_674_18	PMC6906898	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/318494									
Pilloni et al	2021	2	/antibiotics1	PMC8388804	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/344389									
Unil Shah et al	2016	3	3/0972-124X.	PMC5676338	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/292426									
Jhannsen et al	2009	4	02/jop.2009.0		library-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr									
Bolepal et al	2014	5	3/0972-124X.145807	https://www.jisponline.com/temp/JIndianSocPeriodontol191										
Rajan et al	2014	6	JCDR/2014/8	25654021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/256540									
Gontiya et al	2012	7	3/0972-124X.	23055583	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/230555									
Pilloni et al	2011	8		22545183	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/225451									
Chauhan	2013	9	3/0976-237X.	23853453	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/238534									
Sharma et al	2016	10	3/0972-124X.	28298817	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/282988									
Shammari et al	2018	11	p-journals-10	29807962	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/298079									
Groupes	DSR seul			0										
	DSR + Acide			1										
Variable	Signification										Unité			
PD_BL	Probing depth at baseline										mm	millimètres		
SD_PD_BL	Standard deviation of probing depth at baseline										mm	millimètres		
PD_1M	Probing depth at 1 month										mm	millimètres		
SD_PD_1M	Standard deviation of probing depth at 1 month										mm	millimètres		
PD_3M	Probing depth at 3 months										mm	millimètres		
SD_PD_3M	Standard deviation of probing depth at 3 months										mm	millimètres		
CAL_GAIN_BL	Clinical attachment level at baseline										mm	millimètres		
SD_CAL_GAIN_BL	Standard deviation of clinical attachment level at baseline										mm	millimètres		
CAL_GAIN_1M	Clinical attachment level at 1 month										mm	millimètres		
SD_CAL_GAIN_1M	Standard deviation of clinical attachment level at 1 month										mm	millimètres		
CAL_GAIN_3M	Clinical attachment level at 3 months										mm	millimètres		
SD_CAL_GAIN_3M	Standard deviation of clinical attachment level at 3 months										mm	millimètres		
NB_DEFAUT	Effectives of groups (group 1 or group 0)													

Intérêt de l'acide hyaluronique dans le traitement non chirurgical des parodontites : revue systématique de la littérature et méta-analyse. / **Florian SALADIN**. - p. 70 ; ill.17 ; réf. 83.

Domaines : PARODONTOLOGIE

Mots clés Libres : Acide hyaluronique - Parodontologie non chirurgicale - Cicatrisation - Adjuvant

La parodontite est une maladie parodontale qui touche une grande partie de la population. L'objectif de la parodontologie va être la stabilisation de la maladie parodontale en contrôlant le facteur bactérien, en maîtrisant l'inflammation et en réduisant les poches parodontales. Le traitement initial de la parodontite consiste en un traitement parodontal non chirurgical comprenant le contrôle du facteur bactérien par le patient, une instrumentation mécanique par le praticien ainsi qu'un contrôle des facteurs de risque locaux et généraux.

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'effet de l'acide hyaluronique en tant qu'adjuvant au traitement parodontal initial.

Une revue systématique de la littérature ainsi qu'une méta-analyse ont été réalisées.

11 études ont été incluses sur une période de recherche de 2009 à mai 2022, correspondant à 366 patients inclus. La profondeur de poche au sondage, le gain d'attache clinique, le saignement au sondage ainsi que le score de plaque ont été étudiés. Dans l'ensemble, les auteurs rapportent une amélioration des paramètres cliniques parodontaux

Grâce à la méta-analyse, nous avons pu montrer un gain d'attache clinique à 3 mois supérieur d'en moyenne 0.87mm [-1.41, -0.33] dans le groupe test par rapport au groupe témoin ainsi qu'une diminution de la profondeur de poche à 3 mois d'en moyenne -0.78 mm [-1.28, -0.28 dans le groupe test par rapport au groupe témoin]. Ces résultats sont encourageants et l'acide hyaluronique peut être envisagé en tant qu'adjuvant au traitement parodontal initial.

Cependant, les mécanismes d'action de l'acide hyaluronique au sein de la poche parodontale ne sont pas encore très bien connus, malgré les connaissances que nous avons sur son implication dans les mécanismes de la cicatrisation et de l'inflammation. De plus, aucun protocole strict concernant l'utilisation de cette molécule en parodontologie n'a été publié. Bien que les résultats montrent un réel intérêt à inclure l'acide hyaluronique dans l'arsenal thérapeutique du chirurgien-dentiste, des recherches sont encore à effectuer dans ce domaine.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Kevimy Agossa

Asseseurs : Mme le Docteur Marie Dubar

Mme le Docteur Cécile Olejnik

Mr le Docteur Grégoire Lemaire