



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 13 DECEMBRE 2023

Par Angélique DELEPIERRE

Née le 29 Décembre 1993 à Béthune – France

APPLICATION SOUS-GINGIVALE DE SYSTEMES
INJECTABLES ANTIMICROBIENS LOCAUX COMME
ADJUVANTS DE L'INSTRUMENTATION MECANIQUE
DES POCHEs PARODONTALES

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX
Assesseurs :	Madame le Docteur Mathilde SAVIGNAT Madame le Docteur Marie DUBAR <u>Monsieur le Professeur Kévimy AGOSSA</u>
Membre invité :	Madame le Professeur Florence SIEPMANN



Président de l'Université	:	Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université	:	A-V. CHIRIS-FABRE
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	:	N. RICHARD
Responsable de la Scolarité	:	G. DUPONT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BOITELLE	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
M. BEDEZ	Chirurgie orale, Parodontologie, Biologie orale
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie

C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
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

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

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Section de Réhabilitation Orale

Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur en sciences odontologiques

Docteur en odontologie de l'Université de Lille 2

Habilitation à Diriger des Recherches

Doyen honoraire de la faculté de chirurgie dentaire de Lille

Ancien membre associé national de l'Académie nationale de chirurgie dentaire

Ancien président de la Société française d'endodontie

Chevalier dans l'Ordre des palmes académiques

Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

Chargé de mission Relations Institutionnelles avec le CHU

En tant que doyen de la faculté, vous avez marqué le cursus universitaire de vos étudiants. Membre du jury des admissions en odontologie il y a quelques années, vous avez rendu possible mon entrée dans votre faculté et, par conséquent, mon épanouissement dans la pratique de la chirurgie-dentaire. Je vous remercie sincèrement de votre bienveillance constante à mon égard et de m'avoir fait l'immense honneur d'accepter la présidence de cette thèse. J'espère que vous trouverez en ce manuscrit, l'expression de mon infinie gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Kévimy AGOSSA,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

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)

C.E.S de Parodontologie

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

Chargé de mission Relations Internationales

Il est difficile, en quelques lignes, de mesurer et résumer l'impact que vous avez eu sur mon parcours universitaire. Du laboratoire de microbiologie, à la direction de cette thèse, vous m'avez accompagnée à chaque étape. Merci de votre implication, votre soutien et votre disponibilité. J'admire en vous la pugnacité et la force de travail qui appuient votre ambition. Je vous souhaite la réussite dans chacun de vos projets.

Initialement, cette thèse portait sur la suite d'un travail de recherche mené ensemble auparavant. Si cette idée n'a pu aboutir, je me réjouis d'avoir pu travailler à nouveau avec vous. J'espère que ce mémoire aura su atteindre vos attentes et témoignera de ma profonde estime et de ma plus sincère amitié.

Madame le Docteur Mathilde SAVIGNAT,

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section de Réhabilitation Orale

Département Sciences Anatomiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille2

Master Recherche Biologie Santé - Spécialité Physiopathologie et Neurosciences

Responsable du Département des Sciences Anatomiques

Chargée de mission PASS - LAS

Votre présence dans mon jury de thèse est un plaisir immense. Depuis les bancs des amphithéâtres jusqu'à prochainement vous rejoindre dans le corps enseignant, j'ai été le témoin de votre investissement permanent auprès des étudiants. Votre dynamisme et votre réactivité sont la source de toute mon admiration. Je suis touchée de la confiance que vous avez placée en moi et vous remercie immensément pour votre aide et votre accueil dans le département des sciences anatomiques. Je mettrai alors tout en œuvre pour me montrer à la hauteur de vos espérances.

Madame le Docteur Marie DUBAR,

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

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

Pédagogue, rigoureuse, empathique, vos qualités d'enseignante et de clinicienne sont nombreuses et expliquent que j'ai toujours apprécié échanger, travailler et apprendre à vos côtés. À l'aube de devenir CCU-AH, j'aspire à devenir une professionnelle de santé telle que vous. Ces quelques lignes témoignent de toute la déférence et du profond respect que je vous porte. En souhaitant que vous apprécierez le contenu de ce travail, recevez tous mes remerciements d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.

Madame la Professeure Florence SIEPMANN,

Professeure des Universités – Maître de Conférences des Universités

Section 85 – Sciences physico-chimiques et Ingénierie appliquée à la Santé

Faculté de Pharmacie

Docteur en Pharmacie

Docteur en Technologies Pharmaceutiques

Habilitation à Diriger des Recherches

Master Qualité totale et Bioproduits

Master Pharmacie galénique industrielle

Avant la faculté d'odontologie, j'ai eu la chance de travailler à plusieurs reprises au sein du laboratoire Inserm U1008. Je garde d'excellents souvenirs des travaux réalisés avec vous et vos équipes. Merci pour votre accueil, votre confiance et votre présence dans ce jury de soutenance. La thèse, qui devait être la suite du projet IMPERIO, nous aura permis de se revoir et d'échanger avec le laboratoire de microbiologie, notamment madame le docteur Chrystel Neut. Nourrissant l'espoir sincère que nos chemins se croisent encore, veuillez trouver dans ces écrits, l'expression de ma plus vive considération.

Je dédie cette thèse...

Liste des abréviations

ATB	Antibiotique
ATS	Antiseptique
BOP	Saignement au sondage (Bleeding On Probing)
CTRL	Groupe contrôle
CAL	Niveau d'attache clinique (Clinical Attachment Level)
ECR	Essai clinique randomisé
F	Population de femmes
H	Population d'hommes
LIO	Lésion infra-osseuse
LIR	Lésion inter-radiculaire
GI	Index gingival (Gingival Index)
GM	Gencive marginale (Gingival Margin)
GR	Récession gingivale (Gingival Recession)
ISFI	Implant se formant <i>in-situ</i>
MI	Marqueurs inflammatoires
MP	Maladie parodontale
MS	Microsphères
NR	Non renseigné
PI	Indice de plaque (Plaque Index)
PPD	Profondeur de sondage parodontal (Periodontal Probing Depth)
RCT	Essai contrôlé randomisé (Randomized Clinical Trial)
RR	Revue rapide
SRP	Détartrage surfaçage radiculaire (Scaling Root Planning)
TC	Traitement complémentaire
TI	Traitement initial
TPS	Thérapeutique parodontale de soutien

Table des matières

I – Introduction.....	1
I.1 – La parodontite	1
I.2 – Diagnostic et traitement parodontal.....	2
I.3 – Limites de l’instrumentation mécanique seule et intérêt des agents antimicrobiens pour le traitement des poches parodontales	5
I.4 – Les adjuvants à libération locale pour le traitement parodontal non chirurgical.....	7
I.5 – Problématique : recommandations cliniques d’utilisation des antimicrobiens locaux à libération lente pour le traitement parodontal	12
II – Matériels & Méthodes	13
II.1 – Objectifs de la revue.....	13
II.2 – Type de revue.....	14
II.3 – Questions de recherche	14
II.4 – Critères d’éligibilité des études.....	14
II.5 – Sources d’informations et stratégie de recherche.....	16
II.6 – Sélection des études	16
II.7 – Collecte des données et synthèse des résultats	17
III - Résultats.....	18
III.1 – Sélection des articles.....	18
III.2 – Caractéristiques des études	25
III.3 – Efficacité des antimicrobiens locaux	29
III.4 – Analyse exploratoire des facteurs associés à l’effet du traitement.....	30
IV – Discussion.....	35
V – Conclusion & Perspectives	37
Références bibliographiques.....	38
Table des illustrations	45
Table des tableaux	47
ANNEXES	48

I – Introduction

I.1 – La parodontite

La parodontite est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse qui atteint et détruit les tissus de soutien de la dent (figure 1). Elle est associée à un déséquilibre (dysbiose) au sein du microbiote oral et se manifeste par une inflammation gingivale (érythème, œdème, saignements spontanés ou provoqués), associée à une perte d'attache clinique, une alvéolyse et la formation de poches parodontales [96]. La prévalence de la parodontite en population générale dans les pays industrialisés est estimée à 1 adulte sur 2 et en France, 27% des adultes de 35 à 65 ans en sont atteints (enquête nationale NPASES I, 2007). En l'absence de traitement, la parodontite peut conduire à l'édentement par destruction complète du système d'attache. Elle est considérée comme la première cause de perte dentaire chez l'adulte [9]. Le tabagisme et le diabète sont les deux principaux facteurs de risque avérés de la parodontite. Des associations avec de nombreuses pathologies systémiques ont également été mises en évidence et les plus hauts niveaux de preuve concernent les relations entre la parodontite et le diabète, certaines maladies cardiovasculaires, ostéoarticulaires ou complications obstétricales [27,37,50,71,82].

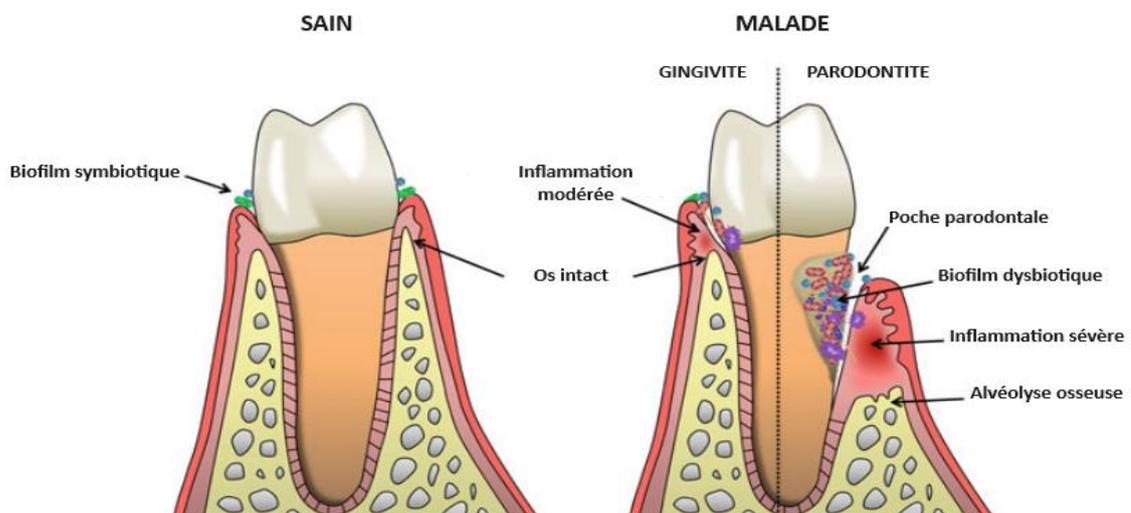


Figure 1 - Schéma de l'évolution d'un parodonte sain vers la parodontite (adapté d'après Hajishengallis et col., 2015).

I.2 – Diagnostic et traitement parodontal

La santé parodontale est définie par l'absence d'érythème, d'œdème, de symptômes décrits par le patient et d'un saignement au sondage < 10% avec une profondeur de sondage ≤ 3 mm ou ≤ 4 mm dans le cas d'un parodonte traité [13,85]. En pratique, le diagnostic parodontal est basé sur l'interrogatoire médical du patient, l'examen endobuccal avec un sondage parodontal et l'examen radiologique. D'après la classification actuelle des maladies parodontales (tableaux 1 et 2), la gingivite, qui est réversible et limitée au tissu gingival, se distingue de la parodontite qui est une atteinte irréversible. La parodontite, en particulier, est une atteinte de l'ensemble des tissus parodontaux et est caractérisée en fonction de stades (I à IV) et de grades (A à C) qui correspondent à la sévérité et l'évolutivité de la pathologie [12].

Tableau 1 - Les différents stades de la parodontite (classification de Chicago)

		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Sévérité	Perte d'attache interdentaire	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	
	Alvéolyse radiographique	< 15 %	15 à 33 %	≥ 50 %	
	Dents absentes pour raisons parodontales	0		≤ 4	≥ 5
Complexité	Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	
	Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement		Verticale ≥ 3 mm	
	Lésions inter-radiculaires	Non ou classe I		Classes II ou III	
	Défaut crestal	Non ou léger		Modéré	Sévère
	Besoin en réhabilitation complexe	Non			Oui
Étendue	Localisée si moins de 30 % des dents touchées, généralisée si touche plus de 30 %				

Tableau 2 - Les différents grades de la parodontite (classification de Chicago)

		Grade A – Faible	Grade B- Modéré	Grade C – Sévère
Critères	Perte d'attache, alvéolyse radiographique sur les 5 dernières années	Non	< 2 mm	≥ 2 mm
	Ratio alvéolyse/âge	< 0,25	0,25 à 1	> 1
	Ratio plaque/destruction parodontale	Importante/faible	Normal	Faible/importante
Facteurs modifiants	Consommation de cigarettes	Non	< 10	≥ 10
	Diabète	Non	Oui- HbA1c < 7%	Oui- HbA1c ≥ 7%

Les objectifs du traitement parodontal sont l'arrêt de la progression de la maladie, la correction des séquelles éventuelles et le maintien de la santé parodontale. Le succès du traitement parodontal est défini cliniquement par la réduction du nombre et de la profondeur des poches parodontales, notamment des valeurs de PPD \leq 4 mm, sans saignement au sondage, une fermeture des poches profondes (\geq 6mm) et un score BOP < 10% [78].

La thérapeutique parodontale comprend 4 étapes [40,92] :

- **le contrôle des facteurs de risque (étape 1)** : cette étape inclut la motivation à l'hygiène orale, l'élimination du biofilm supragingival, la prescription du matériel adapté, la diminution ou le sevrage complet de la consommation tabagique, le contrôle métabolique du diabète, les mesures hygiéno-diététiques et l'élimination des facteurs de rétention de plaque,
- **le traitement initial (étape 2)** : cette étape inclut une instrumentation mécanique en sous gingival, réalisée en une ou plusieurs séances pour éliminer le biofilm et le tartre dans les poches. Ces deux premières phases de traitement sont indiquées chez tous les patients, quel que soit le stade ou le grade de la parodontite. La réponse au traitement initial doit être évaluée après une période de cicatrisation parodontale de 3 à 6 mois, lors de la séance de ré-évaluation. Si les objectifs précités ont été atteints, le patient entre dans une phase de suivi et de soins parodontaux de soutien (étape 4). En revanche, si les résultats ne sont pas concluants, la troisième étape est envisagée,

- **le traitement complémentaire (étape 3)** : cette étape inclut le traitement des sites persistants avec une ré-instrumentation sous-gingivale répétée, associée ou non à des adjuvants, ou une approche chirurgicale,
- **la maintenance parodontale (étape 4)** : le principe de cette étape est de stabiliser les résultats obtenus. Le patient est reçu en consultation selon une fréquence adaptée à ses besoins. Le praticien entretient la motivation à l'hygiène orale, combine des interventions de prévention ou thérapeutiques selon la situation clinique. En cas de récurrence de la parodontite, une reprise du traitement parodontal peut être envisagée.

Un patient atteint de parodontite le reste à vie, même après le succès du traitement et nécessite des soins de soutien pour prévenir la récurrence de la maladie (figure 2).

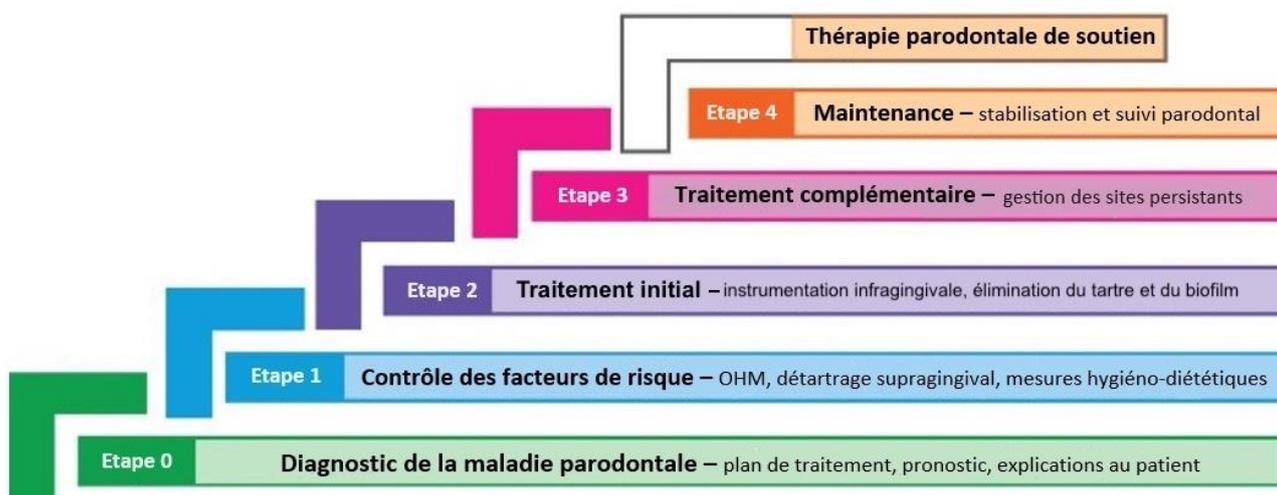


Figure 2 - Les étapes du traitement parodontal (adaptée d'après Kebschull and Chapple, 2020).

Le traitement parodontal non chirurgical (étapes 1 et 2) est efficace chez la plupart des patients [19,80,90] et permet jusqu'à 63,9% de fermeture des poches parodontales [15]. C'est pourquoi il est considéré comme le traitement de référence des parodontites. Cependant, l'instrumentation mécanique seule présente certaines limites et il est estimé qu'environ un tiers des poches traitées mécaniquement n'atteignent pas les objectifs finaux de succès après le traitement parodontal non chirurgical [105].

1.3 – Limites de l'instrumentation mécanique seule et intérêt des agents antimicrobiens pour le traitement des poches parodontales

Les limites de l'instrumentation sous gingivale sont essentiellement liées à un manque d'accessibilité dans les poches profondes et dans les secteurs postérieurs notamment (figure 3) [107]. Les surfaces cémentaires irrégulières et la présence de zones anatomiques complexes telles que les lésions infraosseuses (LIO) et les lésions interradiculaires (LIR) empêchent également une instrumentation mécanique optimale [51]. De plus, la parodontite est liée à la présence de bactéries parodontopathogènes souvent difficiles à éradiquer complètement et pouvant réinfecter le site [32]. Le mauvais contrôle des facteurs de risque (tabac notamment) est un facteur important d'échec du traitement parodontal non chirurgical [62,104,108].

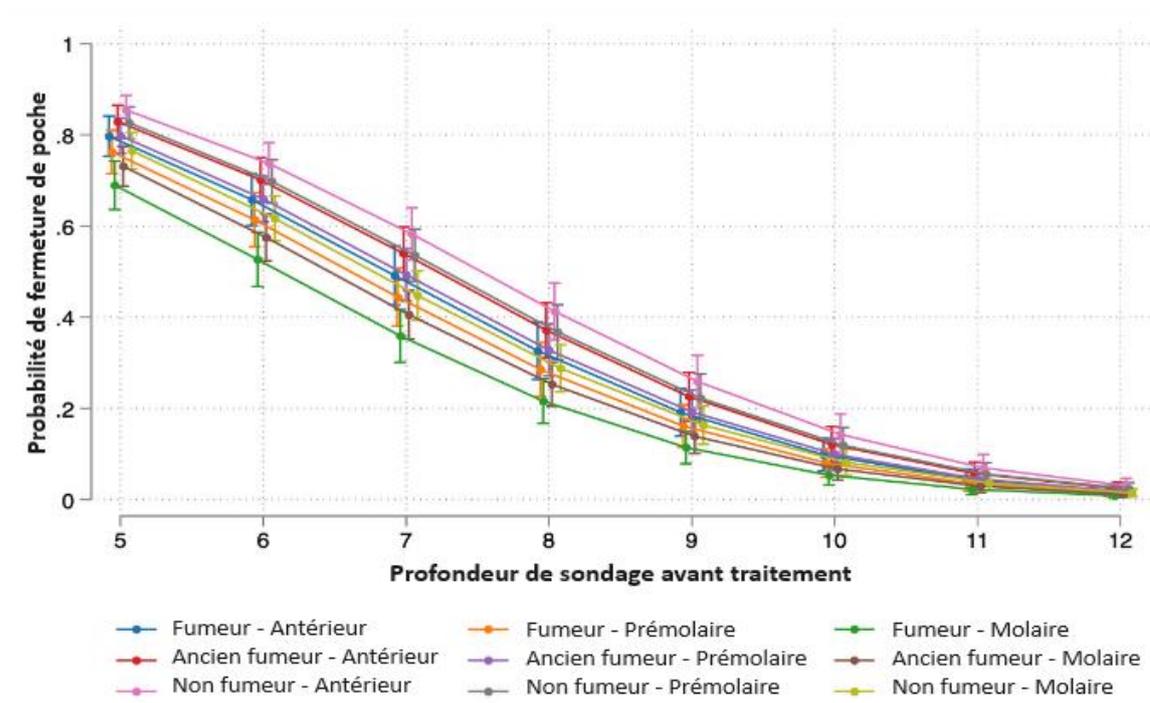


Figure 3 - Influence de la profondeur initiale de la poche parodontale sur sa probabilité de fermeture. Impact de la localisation de la dent et du statut tabagique du patient (adapté de Tomasi et col., 2022).

Du fait du caractère infectieux des maladies parodontales et en complément du traitement parodontal non chirurgical, l'utilisation d'agents antimicrobiens par voie systémique ou locale a été proposée [95]. Étant donné la faible affinité des médicaments administrés par voie orale pour le site d'action, une force antibiotique 500 fois supérieure à la dose thérapeutique systémique peut être nécessaire pour être efficace contre les bactéries du biofilm infragingival [55]. De plus, le risque d'effets indésirables, tels que les hypersensibilités, résistances acquises, intolérances gastro-intestinales, étant considérablement augmenté par de fortes concentrations plasmatiques [8,84,94,115], l'administration *per os* des antimicrobiens reste réservée au traitement des formes sévères et évolutives de parodontite [40,49,92].

L'administration directe dans la poche parodontale par le praticien apparaît donc comme une alternative intéressante mais sa faisabilité et son efficacité sont conditionnées par les conditions anatomiques, physico-chimiques, histologiques et biologiques de la poche parodontale (figure 4) [21]. Les formulations topiques comme les bains de bouche, ou les dentifrices sont efficaces pour améliorer le contrôle de la plaque mais sont rapidement dilués et éliminés par la salive [25]. Leur action reste limitée à la zone supra-gingivale. En revanche, l'administration locale d'antimicrobiens en sous gingival est indépendante de l'observance du patient, évite les effets secondaires systémiques et permet d'obtenir des concentrations locales élevées directement sur la zone à traiter et qui ne peuvent être atteintes par voie systémique pendant une période suffisamment longue [3,24,43].

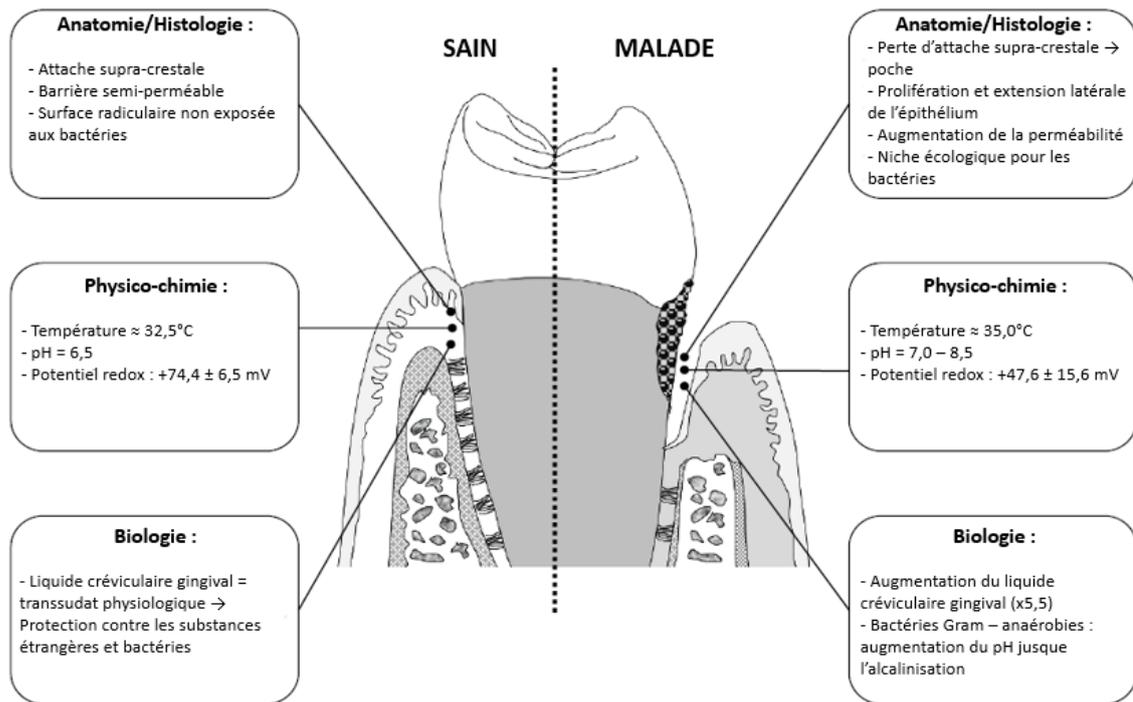


Figure 4 - Modifications des caractéristiques anatomiques, histologiques, physico-chimiques et biologiques d'un parodonte sain à la parodontite (adaptée de Dubar et col., 2021).

1.4 – Les adjuvants à libération locale pour le traitement parodontal non chirurgical

Pour pallier aux limites de l'instrumentation mécanique seule et en tenant compte des caractéristiques anatomiques et biologiques de la poche, les systèmes à administration locale d'antimicrobiens devraient remplir 3 conditions [41] :

- atteindre les zones d'infection profondes et peu accessibles,
- délivrer une concentration supérieure à la dose efficace,
- éviter la recolonisation bactérienne par un temps de contact suffisant.

Leur concept repose sur l'utilisation de différents supports placés dans la poche parodontale, servant de véhicule au principe actif. Ces dispositifs se distinguent par le temps de résidence dans la poche, la résorbabilité, la nature du principe actif et du support (figure 5) [25].

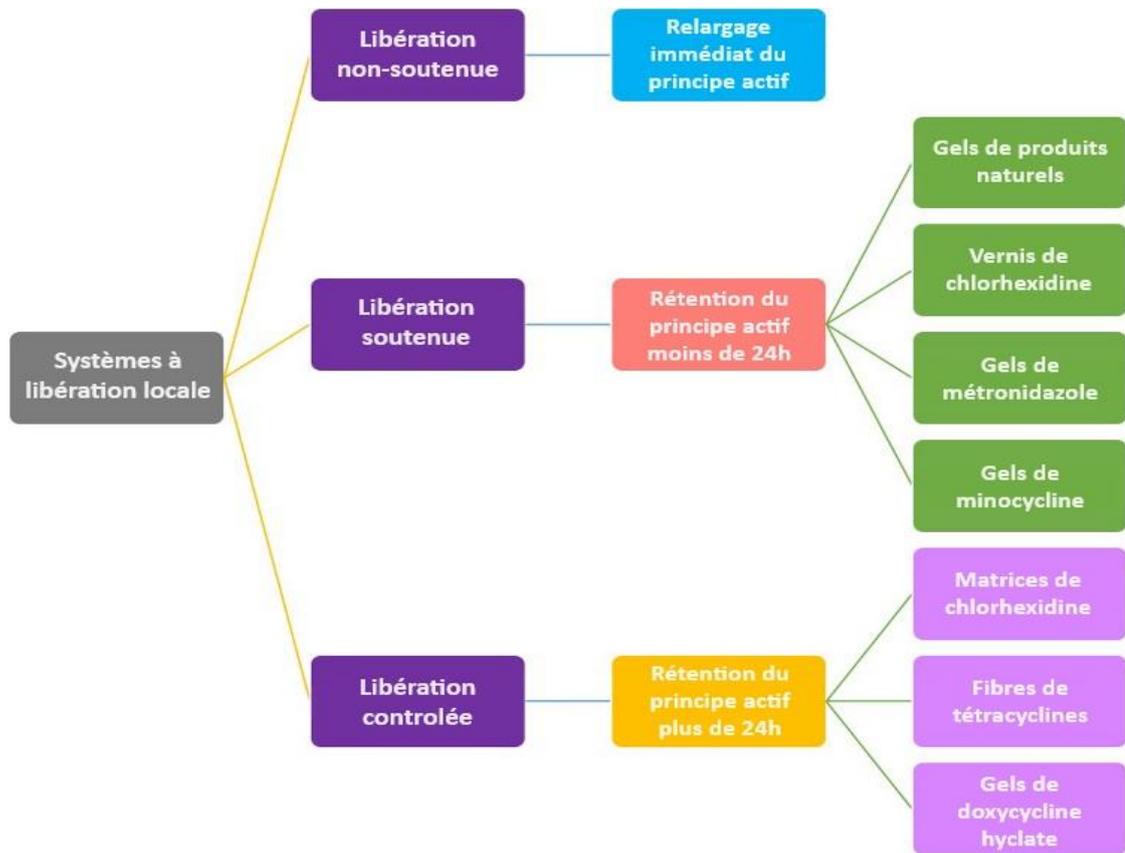


Figure 5 - Terminologie et classification de différents systèmes à libération locale pour le traitement des poches parodontales selon leur profil de libération (adapté de Figuero et col., 2023)

L'utilisation de dispositifs à libération locale de médicaments en thérapie parodontale remonte à 1979, mais la technologie a progressé depuis : différents types de systèmes sous forme de fibres, bandelettes, films, gels, microparticules et nanoparticules, biorésorbables ou non, ont été développés ces 50 dernières années (figure 6) [10,69,100,117]. Les produits disponibles sur le marché peuvent être classés en 2 grandes catégories de supports : les systèmes solides destinés à être insérés dans la poche et les systèmes injectables.

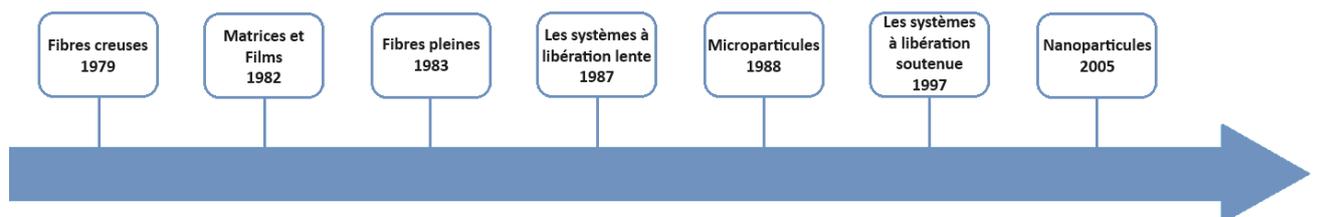


Figure 6 - Evolution des systèmes à libération locale pour le traitement parodontal (iconographie personnelle inspirée d'après les travaux de Figuero et col., 2023)

Les fibres

Ce sont les premiers dispositifs à être apparus sur le marché [26,73,89]. Le traitement par fibres en complément du traitement mécanique a montré une réduction significative de la récurrence de la maladie parodontale (4% des sites traités) en comparaison au traitement mécanique seul (9%) [70]. Elles doivent être placées dans les poches à l'aide d'un applicateur fourni puis fixées par une colle cyanoacrylate pendant 10 jours. L'élasticité et la longueur des fibres rend leur mise en place longue (10 min) et fastidieuse [64]. De plus, les patients décrivent des signes d'inconfort à la pose : 21% des sujets présentent une irritation mécanique avec une rougeur transitoire et 19% se plaignent de douleurs [93].

Les matrices : bandelettes/films/puces

Il s'agit de matrices de polymères dans lesquelles le principe actif est piégé ou incorporé. Elles sont destinées à être insérées dans la poche parodontale où la libération du médicament se produit par l'érosion, la dissolution de la matrice ou par simple diffusion de la substance active lorsqu'ils ne sont pas résorbables [97,98]. Si une amélioration clinique limitée de la PPD et du CAL a été rapportée [48,97], aucun effet clinique ou microbiologique au-delà de 9 mois n'a été observé [11,35]. L'usage des films reste peu pratique pour le praticien à cause de la difficulté à le fixer ou à l'adapter à la forme et à la taille de la poche parodontale [113].

Pour faciliter l'adaptation des dispositifs à l'anatomie de la lésion et simplifier leur mise en place, des systèmes injectables ont été développés.

Les microsphères et nanoparticules

Les microsphères sont des structures polymères sphériques solides d'un diamètre compris entre 1 et 1 000 μm contenant un principe actif encapsulé dans le polymère ou dispersé dans la matrice polymérique (figure 7) [61,117]. Les microparticules présentent de nombreux avantages, comme la protection des principes actifs instables lors de leur administration, leur libération prolongée, l'amélioration de l'observance du patient et de la biodisponibilité [25]. Elles se présentent sous la forme de pâtes ou de gels injectables dans la poche parodontale [23,45,111]. Cette forme galénique a permis d'obtenir une amélioration significative des paramètres cliniques et microbiologiques jusqu'à 3 mois par rapport à un gel préformé de doxycycline [72]. Les avantages de ce système sont la facilité de mise en place, l'adaptation à la morphologie de la lésion et la biorésorbabilité [114].

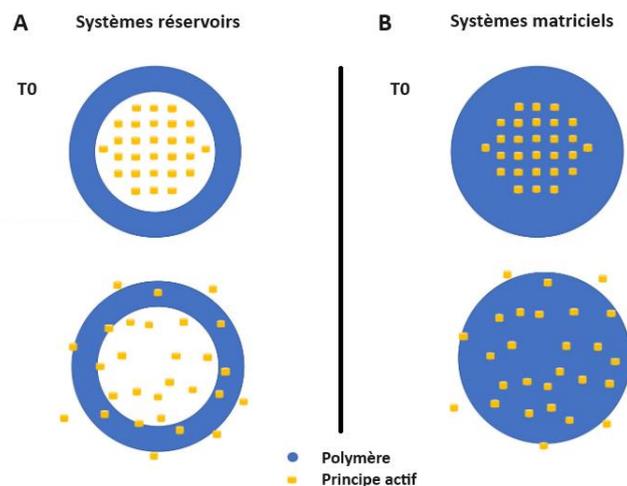


Figure 7 - Les deux exemples de microsphères : A – Les systèmes réservoirs : le principe actif est encapsulé dans la membrane polymère et doit diffuser au travers, B – Les systèmes matriciels : le principe actif est dispersé dans la matrice (adapté de Figuro et coll., 2023)

Les nanoparticules sont plus récentes, ont une dimension inférieure à 100 nm et sont développées pour augmenter leur absorption et leur biodisponibilité. Elles sont biocompatibles, généralement biodégradables et peuvent facilement être modifiées ou combinées pour le chargement du médicament [86]. Cependant, leur utilisation pour le traitement des maladies parodontales est encore trop récente et il n'y a pas suffisamment de recul sur leur efficacité [25].

Les gels préformés

Les gels préformés prêts à l'emploi pour application locale sont d'utilisation aisée. Contrairement aux formes solides, leur viscosité leur permet d'être injectés directement et rapidement dans la poche parodontale, ils s'adaptent ainsi à la configuration de la poche [33]. Généralement, l'agent actif est dispersé dans la matrice et de nombreuses molécules antimicrobiennes ont été envisagées en application parodontale : nitroimidazoles, tétracyclines, macrolides, lincosamides, quinolones, uréidopénicines [25,52,77,81,87]. Des produits naturels et synthétiques sans propriétés antimicrobiennes ont également été testés comme le curcuma, le thé vert, la simvastatine [4,14,38], ce qui rend cette catégorie de dispositifs la plus hétérogène en terme de composition. À cause de leurs faibles propriétés mécaniques, leur expulsion hors du site peut avoir lieu rapidement après la mise en place et il est difficile d'évaluer ou maîtriser le temps de résidence dans la poche parodontale [1,74].

Les implants se formant in situ (ISFI)

Afin d'optimiser le potentiel des gels, une forme galénique innovante possédant les avantages de l'injectabilité, la capacité de solidification *in situ* et l'adhésion aux tissus environnants a fait l'objet de nombreux travaux au sein d'une équipe de recherche locale (INSERM U1008) [6,18]. Ces systèmes appelés implants se formant *in situ* (ISFI) trouvent des applications dans de nombreuses disciplines médicales comme l'ingénierie tissulaire 3D, la transplantation cellulaire ou en médecine orthopédique [57]. Leur administration simple, rapide, indolore et leur faible coût en font d'excellents candidats pour une administration locale en parodontologie. Cette technologie repose sur le passage d'un fluide visqueux ou semi-solide à l'état solide directement *in situ* selon 3 mécanismes distincts (figure 8) [21,57].

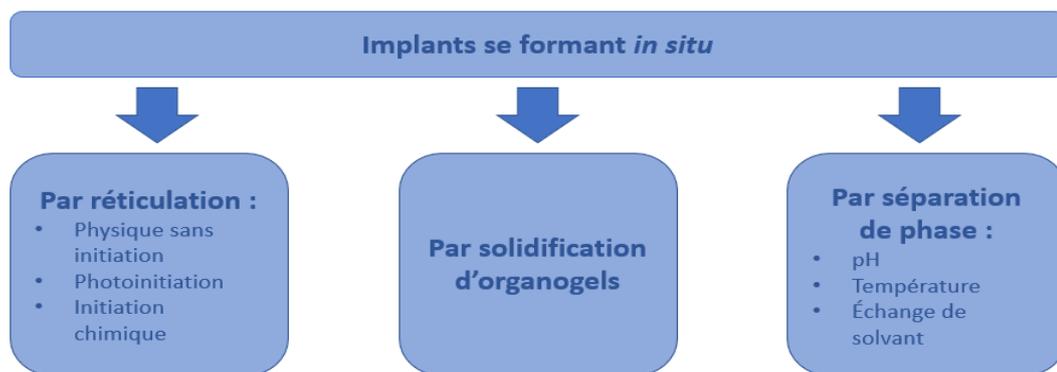


Figure 8 - Les différents types d'ISFI et leur amorçage de prise en masse

Seuls les ISFI formés par échange de solvant sont disponibles sur le marché en application parodontale actuellement [28,116]. Le principe est de solubiliser le polymère et le principe actif dans un solvant organique commun pour obtenir une formulation liquide facile à injecter. Une fois en place chez le patient, le solvant diffuse dans les tissus et l'eau contenue dans les tissus environnants pénètre dans le système, ce qui permet la formation *in situ* d'un implant semi-solide résorbable, adapté à la forme et aux dimensions du site [6,21,112].

1.5 – Problématique : recommandations cliniques d'utilisation des antimicrobiens locaux à libération lente pour le traitement parodontal

De récentes recommandations sur l'utilisation d'antimicrobiens à libération prolongée, administrés localement, les « envisagent » comme adjuvants de l'instrumentation sous gingivale chez les patients atteints de maladie parodontale (Grade 0-, attribué aux interventions dont le bénéfice est incertain ou soutenu par des preuves insuffisantes) (tableau 3) [40,92]. Cette recommandation s'appuie sur des revues systématiques qui montrent un effet certes significatif, mais potentiellement non pertinent du point de vue clinique de ces systèmes par rapport au traitement mécanique seul et une très forte hétérogénéité des résultats [40]. Cette hétérogénéité serait en partie liée à la grande variabilité des vecteurs utilisés, des schémas d'étude et des protocoles d'application. Compte tenu de leur facilité d'utilisation, les formes injectables apparaissent comme les plus prometteuses pour une utilisation en pratique

courante. Le but de ce travail est d'évaluer l'effet de l'application d'antimicrobiens à libération contrôlée, sous forme injectable, comme adjuvants du traitement mécanique, dans des essais contrôlés randomisés et d'explorer les facteurs potentiels qui influencent cet effet.

Tableau 3 - Echelle de référence des recommandations d'après Herrera et col., 2022

Grade de recommandation	Description	Syntaxe utilisée
A	Recommandation forte	« Il est recommandé » « Il n'est pas recommandé »
B	Recommandation	« Il est suggéré » « Il n'est pas suggéré »
O	Recommandation ouverte	« Il peut être considéré »

II – Matériels & Méthodes

II.1 – Objectifs de la revue

Les objectifs de cette revue de littérature sont :

- donner un aperçu global de l'efficacité clinique des gels/systèmes injectables antimicrobiens appliqués dans la poche parodontale comme adjuvants de l'instrumentation mécanique,
- identifier de potentiels facteurs, liés au patient ou au traitement, associés à l'efficacité de ces systèmes,
- proposer des perspectives pour l'optimisation de la performance de ces systèmes.

II.2 – Type de revue

Cette revue de littérature a été menée conformément aux lignes directrices pour la réalisation de « Revues Rapides » (RR) [29,60]. Les RR utilisent une version simplifiée de la méthodologie des revues systématiques pour accélérer le processus tout en conservant un protocole transparent et reproductible [29].

II.3 – Questions de recherche

La question de recherche principale se formulait comme ci-après :

« Chez les patients atteints de parodontite, quelle est l'efficacité clinique de l'administration locale d'adjuvants antimicrobiens, à libération prolongée, sous la forme de gels ou autres formulations injectables par rapport à l'instrumentation mécanique seule ? »

La question de recherche secondaire suivante a aussi été posée :

« Quels sont les facteurs généraux ou locaux qui pourraient influencer l'efficacité de ces dispositifs ? »

II.4 – Critères d'éligibilité des études

Les critères d'inclusion ont été définis à l'aide du modèle « **PICOS** » [65,88] :

- **P**opulation : patients adultes (≥ 18 ans) atteints de parodontite non traitée ou nécessitant des traitements complémentaires ou en maintenance, quel que soit le type de parodontite.
- **I**ntervention : groupe test, comprenant des patients ayant reçu une instrumentation mécanique des poches (manuelle et/ou mécanisée) combinée à l'application unique ou répétée d'antimicrobiens (antibiotiques et antiseptiques) sous forme de gels/formes injectables sur un ou plusieurs sites.

- **Comparaison** : groupe contrôle, comprenant des patients ayant reçu une instrumentation mécanique des poches (manuelle et/ou mécanisée) selon les mêmes modalités que le groupe test, comme traitement seul, ou combinée à un placebo ou un contrôle négatif.

- **Critères d'évaluation (Outcomes)** : Le critère de jugement principal est la variation de la profondeur de sondage (PPD) sur la durée de l'étude. D'autres paramètres cliniques tels que le niveau d'attache clinique (CAL), la proportion de poches fermées ou la proportion de poches de différentes profondeurs, le saignement au sondage (BOP), l'indice gingival (GI) et l'indice de plaque (PI) ont été considérés comme critères secondaires.

- **Durée de Suivi et Schéma d'étude** : essais cliniques contrôlés randomisés en bras parallèles ou en bouche divisée (split-mouth) avec une durée de suivi de 6 mois minimum.

La présence d'au moins un des critères suivants est un motif d'exclusion de l'étude :

- (i) L'administration d'antibiotiques par voie systémique,
- (ii) L'utilisation de bains de bouche ou de solutions antimicrobiennes d'irrigation des poches,
- (iii) L'utilisation de traitements parodontaux chirurgicaux (par exemple lambeaux d'assainissement),
- (iv) Un type d'étude ou de design inapproprié (par exemple les études en cross-over),
- (v) Non disponibilité du résumé et/ou du texte intégral en anglais de l'article,
- (vi) Population exclusivement de patients atteints de pathologies systémiques ou inflammatoires (diabète, polyarthrite rhumatoïde, ...), femmes enceintes ou fumeurs,
- (vii) Données concernant le critère principal (PPD) non fournies ou inexploitable.

II.5 – Sources d'informations et stratégie de recherche

II.5.1 – Recherche à partir de bases de données électroniques

La base de données électroniques PubMed/Medline a été consultée et interrogée jusque mai 2023 inclus en utilisant une combinaison de termes MeSH et de mots-clés libres :

- (1) Pathologies : « Periodontal Diseases » OR « Periodontitis » OR « Periodontal pocket » OR « Peri implantitis » OR « Peri implant disease » OR « Peri implant pocket » « Dental implant » OR « Mucositis »,
- (2) Traitements : « Anti-infective agents » OR « Antibiotic » OR « Anti-bacterial agent »,
- (3) Voie d'administration : « Local » OR « Slow release » OR « Topic »

L'équation de recherche a été formulée en combinant (1) AND (2) AND (3).

II.5.2 – Recherche à partir de revues de littérature antérieures

Les références bibliographiques de revues systématiques récentes (≤ 3 ans) [30,39,67] sur le sujet ont été consultées pour tester la performance de l'équation de recherche. Les articles éligibles identifiés par ce moyen et qui n'apparaissaient pas dans la recherche électronique initiale ont été ajoutés.

II.6 – Sélection des études

La sélection des articles s'est déroulée en 2 étapes :

- (1) La lecture des titres et des résumés de toutes les références identifiées par la recherche documentaire afin de présélectionner les articles potentiellement éligibles.

- (2) L'analyse du texte intégral des articles présélectionnés ; ceux conformes aux critères d'éligibilité ont été inclus et les autres ont été exclus avec mention des motifs d'exclusion.

Deux examinateurs (A.D. et K.A.) ont examiné de façon indépendante les titres et les résumés de chaque référence issue de la recherche documentaire. Lorsque les informations contenues dans le titre et le résumé étaient insuffisantes, le texte intégral a été consulté pour prendre une décision. Tout article considéré comme potentiellement éligible par au moins un examinateur a été présélectionné pour l'analyse du texte intégral. La vérification des critères d'inclusion à partir du texte intégral a été réalisée par un examinateur (A.D) puis contrôlée par le deuxième examinateur (K.A). Tout désaccord a été résolu par discussion.

II.7 – Collecte des données et synthèse des résultats

Les données suivantes ont été extraites et consignées dans un tableur Excel dédié : Nom du premier auteur, date de publication, lieu géographique de l'étude (pays), type et nombre de centres investigateurs, schéma d'étude (groupes parallèles ou en bouche séparée), caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée (âge, sexe), critères de diagnostic de la maladie parodontale et critères de sélection des sites traités, étape du traitement parodontal (étape 1-4), formulation et posologie du dispositif testé (matrice, solvant, principe(s) actif(s), nombre d'applications et délai entre les applications le cas échéant), paramètres cliniques mesurés (PPD, CAL, PI, GI, BOP) et les principaux résultats.

Les résultats ont été synthétisés sous forme narrative :

- **si les résultats sont statistiquement significatifs** : l'amélioration du critère principal d'efficacité (PPD) par rapport au groupe test a été démontrée, les résultats seront caractérisés comme PROBANTS (supériorité Test/Ctrl : « OUI »),
- **si les résultats sont combinés** : l'amélioration significative du PPD ne s'est pas maintenue au cours du suivi et/ou une amélioration significative d'un autre

critère de jugement a été démontrée, les résultats de l'étude seront catégorisés comme INCERTAINS (supériorité Test/Ctrl : «INCERTAIN»),

- **si les résultats ne sont pas statistiquement significatifs** : aucune différence entre le groupe test ou le contrôle n'a pu être objectivée, les résultats seront donc considérés comme NON PROBANTS (supériorité Test/Ctrl : «NON»).

L'évaluation systématique de la qualité des études et une compilation des données quantitatives sous forme de méta-analyse n'ont pas été réalisées.

III - Résultats

III.1 – Sélection des articles

Le processus de sélection des publications à inclure dans la revue est résumé dans le diagramme de flux (figure 9). La recherche documentaire dans la base de données Medline (Pubmed) a fourni 1506 résultats. Après un premier filtrage des essais cliniques chez l'Homme publiés en anglais, 276 titres et résumés ont été passés en revue. Cinquante-sept articles ont été lus intégralement parmi lesquels 19 ont été inclus. En parallèle, la recherche manuelle a permis d'identifier 9 articles supplémentaires, à partir de 192 publications issues de 3 revues systématiques récentes [30,39,67]. Au total, 28 publications rapportant les résultats de 25 essais cliniques ont été inclus dans cette revue (tableau 4).

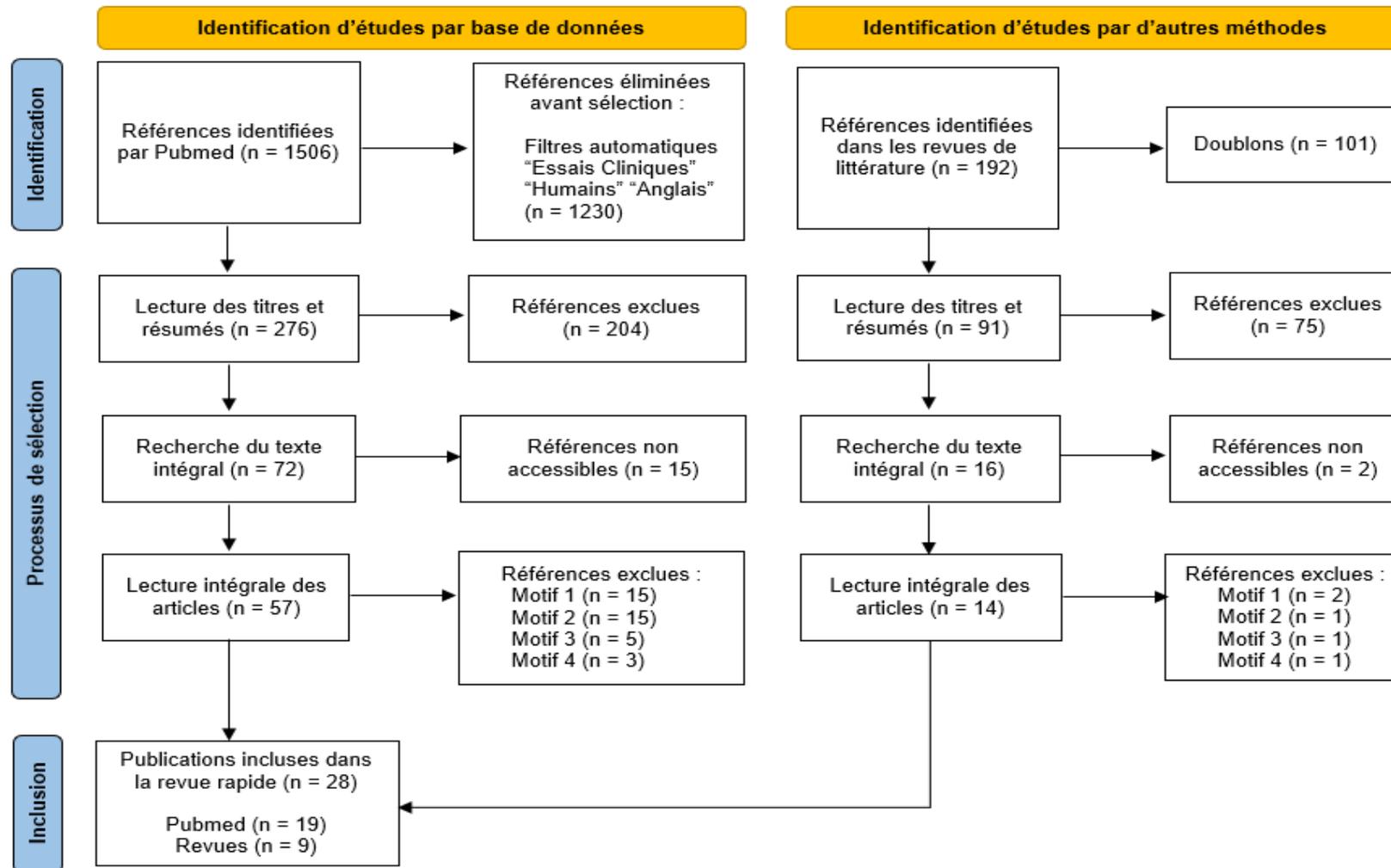


Figure 9 - Diagramme de flux de la recherche bibliographique (d'après - McKenzie et col – The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews). « Motif 1 » pour durée de suivi insuffisant, « Motif 2 » pour type d'étude ou méthodologie inappropriée ou incohérente, « Motif 3 » pour données manquantes, « Motif 4 » pour présence d'un ou plusieurs critères d'exclusions. Les exclusions à la lecture intégrale des articles sont justifiées dans les tableaux en Annexe.

Tableau 4 - Principales caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

Auteur (année)	Centre (Pays)	Type d'étude	Durée du suivi	Population	Critères d'inclusion	Timing (étape)	Thérapeutique(s) étudiée(s)	Mesure	Supériorité Test/Ctrl
Akincişbay et col. (2007) [2]	Hôpital universitaire (Turquie)	RCT Monocentrique Aveugle NR Parallèle (3)	6 mois	N = 15 31 - 47 ans 8F / 7H Non-fumeurs	MP modérée à sévère Poche 5 - 7mm + BOP 4 sites non-adjacents monoradiculés	TI (2)	Test : Gel 15% métronidazole expérimental 2 applications (T0, 1 semaine) Ctrl 1 : SRP seul Ctrl 2 : SRP + gel placebo	PI, GI, BOP, PPD, CAL, GR	INCERTAIN
Bogren et col. (2008) [7]	Hôpital universitaire (Etats-Unis, Suède)	RCT Multicentrique (3) Simple aveugle Parallèle (2)	3 ans	N = 128 (124) 34 - 82 ans 75F / 53H Fumeurs 59 %	MP modérée à sévère 4 sites avec poches ≥5 mm Minimum 15 dents	TPS (4)	Test : Gel 8,8 % doxycycline (Atridox) 3 applications (T0, 1 an, 2 ans) Ctrl : SRP seul	PI, BOP, PPD, RAL	NON
Cortelli et col. (2006) [17]	Hôpital universitaire (Brésil)	RCT Monocentrique Double aveugle Parallèle (2)	2 ans	N = 59 (26) 26 - 69 ans 12F / 14H Non-fumeurs	MP chronique avancée Poches ≥ 6 mm 2 sites monoradiculés	TI (2)	Test : MS 1mg minocycline (Arestin) 4 applications (T0, 3, 6 et 9 mois) Ctrl : SRP + placebo	PD, PI, GI	INCERTAIN
Eickholz et col. (2002) [22]	Hôpital universitaire (Allemagne, Pays-Bas)	RCT Multicentrique (3) Double aveugle Bouche séparée (3)	6 mois	N = 133 (110) 23 - 71 ans 69F / 42H Fumeurs < 50%	MP modérée à sévère non traitée ou récurrente 3 dents monoradiculées Poches ≥ 5 mm + BOP ou Poches ≥ 6 mm	TI (2), TC (3)	Test : Gel 15 % doxycycline (Ligosan) 1 application à T0 Ctrl 1 : SRP seul Ctrl 2 : SRP + placebo	PI, PPD, RAL, GI	OUI
Griffiths et col. (2000) [34]	Hôpitaux universitaire et militaire (Royaume-Uni)	RCT Multicentrique (2) Simple aveugle Bouche séparée (2)	9 mois	N = 88 (84) 34 - 71 ans 46F / 42H Fumeurs (34)	Poches ≥ 5 mm 2 sites par quadrants Mono/pluriradiculés	TI (2)	Test : Gel 25 % métronidazole (Elyzol) 2 applications (T0, 1 semaine) Ctrl : SRP seul	PPD, BOP, CAL	OUI

Auteur (année)	Centre (Pays)	Type d'étude	Durée du suivi	Population	Critères d'inclusion	Timing (étape)	Thérapeutique(s) étudiée(s)	Mesure	Supériorité Test/Ctrl
Ilyes et col. (2023) [42]	Hôpital universitaire (Roumanie, Allemagne)	RCT Monocentrique Double aveugle Parallèle (3)	6 mois	N = 99 ≥ 23 ans 26F / 38H Fumeurs 26	PPD ≥ 5 mm + BOP CAL ≥ 5 mm	TI (2)	Test 1 : Gel 500mg pipéracilline tazobactam (Gelicide) Test 2 : Gel 14% doxyxycine (Ligosan) 1 application (T0) Ctrl : SRP + placebo à T0	PI, PPD, BOP, CAL, LIR	NON
Jain et col. (2013) [44]	Hôpital universitaire (Inde)	RCT Monocentrique Simple aveugle Bouche divisée (2)	6 mois	N = 30 30 - 60 ans 13F / 17H Non-fumeurs	PPD 5 - 7 mm 2 sites par quadrant	TI (2)	Test : Gel 1,5% chlorhexidine (Chlo-Site) 1 application T0 + pansement Ctrl : SRP seul	PPD, CAL, PI, BOP, GI	OUI
Jain et col. (2012) [46]	Hôpital universitaire (Inde)	RCT Monocentrique Aveugle NR Bouche divisée (2)	9 mois	N = 22 Age NR Sexe NR Non-fumeurs	CAL ≥ 4mm	NR	Test : Gel 2% minocycline (Dentomycin) 3 applications (T0, 2, 4 semaines) + pansement Ctrl : SRP seul	PPD, RAL, PI, BOP	OUI
Jalaluddin (2013) [47]	Hôpital universitaire (Inde)	RCT Monocentrique Aveugle NR Parallèle (2)	6 mois	N = 12 25 - 55 ans 5F / 7H Fumeurs NR	PPD ≥ 5 mm 5 sites non-adjacents	TI (2)	Test : Gel 10% doxycycline (Atridox) 1 application T0 Ctrl : SRP seul	PPD, PI, GI, BOP	OUI
Jones et col. (1994) [53]	Hôpital universitaire (Etats-Unis)	RCT Monocentrique Double aveugle Parallèle (2)	6 mois	N = 51 28 - 68 ans Sexe NR Fumeurs NR	2 sites PPD ≥ 7mm Mono/pluriradiculés	TI (2)	Test : Gel minocycline (Minocin) 1 application T0 Ctrl : SRP seul et aucun traitement	PPD, PI, CAL, GI, BOP	NON
Killeen et col. (2018) [58]	Hôpital universitaire (Etats-Unis)	RCT Monocentrique Simple aveugle Parallèle (2)	2 ans	N = 60 40 - 85 ans 17F / 38H Fumeurs 12	PPD ≥ 5 mm + BOP	TPS (4)	Test : MS 1 mg minocycline (Arestin) 4 applications (T0, 6, 12, 18 mois) Ctrl : SRP seul	RX, PPD, CAL, BOP, MI	NON

Auteur (année)	Centre (Pays)	Type d'étude	Durée du suivi	Population	Critères d'inclusion	Timing (étape)	Thérapeutique(s) étudiée(s)	Mesure	Supériorité Test/Ctrl
Kinane et Radvar (1999) [59]	Hôpital universitaire (Ecosse)	RCT Monocentrique Double aveugle Parallèle (3)	6 mois	N = 79 45 ans +/-6,4 50F / 29H Fumeurs NR	PPD ≥ 5 mm + BOP 4 sites non-adjacents	TC (3)	Test 1 : Gel 25% métronidazole (Elyzol) 2 applications (T0, 1 semaine) Test 2 : Gel 2% minocycline (Dentomycine) 3 applications (T0, 2, 4 semaines) Ctrl : SRP seul	PPD, GI, CAL, BOP, suppuration	NON
Lie et col. (1998) [63]	Hôpital universitaire (Norvège)	RCT Monocentrique Double aveugle Bouche divisée (3)	6 mois	N = 18 36 - 77 ans Sexe NR Fumeurs NR	PPD ≥ 5 mm + BOP 3 sites interproximaux comparables	TI (2)	Test 1 : Gel 25% métronidazole (Elyzol) 2 applications (T0, 1 semaine) Test 2 : Pommade 3% tétracycline (Aureomycin) 2 applications (T0, 1 semaine) Ctrl : SRP seul	PPD, RAL, BOP	NON
Matesanz et col. (2013) [66]	Hôpital universitaire (Espagne)	RCT Monocentrique Double aveugle Parallèle (2)	6 mois	N = 24 36 - 71 ans 14 F/8 H Fumeurs 5	PPD ≥ 4 mm + BOP Alvéolyse généralisée	TC (3), TPS (4)	Test : Gel 1,5% chlorhexidine (Chlo-Site) 1 application à T0 + pansement Ctrl : SRP + placebo	PI, BOP, PPD, CAL, REC, LIR, MOB	NON
Oosterwaal et col. (1991) [75]	Hôpital universitaire (Pays-Bas)	RCT Monocentrique Double aveugle Parallèle (4)	8 mois	N = 10 32 - 62 ans 6F / 4H Fumeurs NR	MP sévère 4 poches proximales Monoradiculées	TI (2)	Test 1 : Gel méthylcellulose + Chx 2% expérimental Test 2 : Gel 1,25% fluorure d'amine (Elmex) Test 3 : Gel 4% fluorure d'étain expérimental 1 application en 3 fois à T0 Ctrl : SRP + placebo	PPD, BOP, PI	NON
Palmer et col. (1999) [76]	Hôpital universitaire (Royaume-Uni)	RCT Monocentrique Simple aveugle Parallèle (3)	6 mois	N = 90 35 - 65 ans 47F / 43H Fumeurs 28	MP modérée à sévères PPD ≥ 5 mm	TI (2)	Test 1 : Gel 25% métronidazole (Elyzol) 2 applications (T0, 1 semaine) Test 2 : Métronidazole per os 600mg/j - 7j Ctrl : SRP seul	PPD, BOP, PI, CAL, REC	NON

Auteur (année)	Centre (Pays)	Type d'étude	Durée du suivi	Population	Critères d'inclusion	Timing (étape)	Thérapeutique(s) étudiée(s)	Mesure	Supériorité Test/Ctrl
Paolantonio et col. (2009) [77]	Hôpital universitaire (Italie)	RCT Multicentrique (4) Simple aveugle Bouche divisée (2)	6 mois	N = 98 24 - 58 ans 59F / 39M Non-fumeurs	MP modérée à sévère Minimum 10 dents PPD ≥ 5 mm sur 2 sites minimum	TI (2)	Test : Gel 1,5% chlorhexidine (Chlo-Site) 1 application à T0 Ctrl : SRP + placebo	PPD, PI, GI, GR, CAL	OUI
Pejčić et col. (2015) [79]	Hôpital universitaire (Serbie)	RCT Centre NR Pas d'aveugle Parallèle (2)	6 mois	N = 50 Moy 47,6 ans 23F/27H Non-fumeurs	PPD 5 - 7 mm	TI (2)	Test : Gel 2% clindamycine expérimental 1 application à T0 Ctrl : SRP seul	PPD, CAL, PI, BOP	OUI
Priyanka et col. (2015) [83]	Hôpital universitaire (Inde)	RCT Monocentrique Double aveugle Parallèle (2)	6 mois	N = 78 30 - 50 ans 33F / 37H Non-fumeurs	MP chronique PPD ≥ 5 mm et/ou CAL ≥ 4 mm et alvéolyse verticale ≥ 3 mm	TI (2)	Test : Gel 3% satranidazole expérimental 1 application à T0 Ctrl : SRP + placebo	CAL, PI, GI, PPD	OUI
Srirangarajan et col. (2011) [99]	Hôpital universitaire (Inde)	RCT Monocentrique Simple aveugle Bouche divisée (3)	9 mois	N = 50 35 - 55 ans 23F / 27H Non-fumeurs	MP modérée à sévère PPD de 4 - 6 mm	TI (2)	Test 1 : MS 60% doxycycline expérimentales Test 2 : Gel 10% doxycycline (Atridox) 1 application à T0 Ctrl : SRP seul	PI, GI, PPD, RAL	NON
Stelzel et Florès-de-Jacoby (2000)[101] (1997)[102] (1996)[103]	Hôpital universitaire (Allemagne)	RCT Monocentrique Simple aveugle Bouche divisée (2)	9 mois	N = 64 23 - 70 ans Sexe NR Fumeurs 25	MP de l'adulte	TI (2), TC (3), TPS (4)	Test : Gel 25 % métronidazole (Elyzol) 2 applications (T0, 1 semaine) Ctrl : SRP seul	PPD, CAL, BOP	OUI

Auteur (année)	Centre (Pays)	Type d'étude	Durée du suivi	Population	Critères d'inclusion	Timing (étape)	Thérapeutique(s) étudiée(s)	Mesure	Supériorité Test/Ctrl
Timmerman et col. (1996) [106]	Hôpital universitaire (Pays-Bas)	RCT Centre NR Double aveugle Parallèle (2)	18 mois	N = 20 39 - 59 ans 13F / 7H Fumeurs NR	MP chronique modérée à sévère PPD ≥ 5 mm + CAL ≥ 3 mm Alvéolyse radiographique	TI (2)	Test : Gel 2 % minocycline hydrochloride expérimental 7 applications (T0, 2 semaines, 1, 3, 6, 9 mois et 1 an) Ctrl : SRP + placebo	GI, PI, PPD, BOP, CAL	NON
Tomasi et col. (2008) [108] Tomasi et Wennström (2011) [109]	Hôpital universitaire (Suède)	RCT Monocentrique Simple aveugle Parallèle (2)	1 an	N = 32 25 - 75 ans 17F / 15H Fumeurs 15	MP modérée à avancée Min 20 dents dont 10 dents avec PPD ≥ 5 mm + BOP, 2 dents avec PPD ≥ 7 mm et 2 dents avec PPD = 6 mm	TC (3)	Test : Gel 8,8 % doxycycline (Atridox), Pas de pansement 1 application à T0 Ctrl : SRP seul	PI, PPD, BOL, RAL, GM	NON
Tonetti et col. (2012) [110]	Pratique de ville (Italie, Allemagne, Suisse, Grèce, Pays-bas)	RCT Multicentrique (NR) Simple aveugle Parallèle (2)	1 an	N = 202 ≥ 35 ans 122F / 80H Fumeurs 37%	MP en récurrence ou persistante malgré une hygiène acceptable en maintenance Poche ≥ 4 mm + BOP	TC (3), TPS (4)	Test : Gel doxycycline (Ligosan) 1 application à T0 Ctrl : SRP seul	PPD, CAL, BOP	INCERTAIN
Williams et col. (2001) [114]	Hôpitaux universitaires (Etats-Unis, Royaume-Uni)	RCT Multicentrique (18) Double aveugle Parallèle (3)	9 mois	N = 748 29 - 79 ans 338F / 410H Fumeurs 271 (36,2%)	MP modérée à avancée 4 dents avec Poches 6 - 9 mm + BOP	TI (2)	Test : MS 1 mg minocycline (Arestin) 3 applications (T0, 3 et 6 mois) Ctrl 1 : SRP seul Ctrl 2 : SRP + placebo 3 applications (T0, 3 et 6 mois)	PPD, CAL, BOP	OUI

RCT : essai contrôlé randomisé, MP : maladie parodontale, SRP : instrumentation des poches, NR : non renseigné, F : femmes, H : hommes, TI : traitement initial, TC : traitement complémentaire, TPS : thérapeutique parodontale de soutien ou maintenance, MS : microsphères, PPD : profondeur de sondage parodontal, BOP : saignement au sondage, CAL : niveau d'attache clinique, PI : indice de plaque, GI : index gingival, LIR : lésion interradiculaire, MI : marqueurs inflammatoires, Ctrl : groupe contrôle

III.2 – Caractéristiques des études

III.2.1 – Bibliométrie, lieu d'étude et durée de suivi

La majorité des études (17) date de plus de 10 ans [2,7,17,22,34,46,53,59,63,75-77,99,101-103,106,108-110,114]. Six publications ont entre 5 et 10 ans [44,47,58,66,79,83] et seulement 2 datent de 5 ans ou moins [42,58] (figure 10). Les essais cliniques ont été menés dans 33 pays différents (6 études étaient multicentriques) notamment en Inde, aux États-Unis et en Allemagne (figure 11). La durée de suivi varie entre 6 mois (13 ECR) et 3 ans (1 ECR) (figure 12).

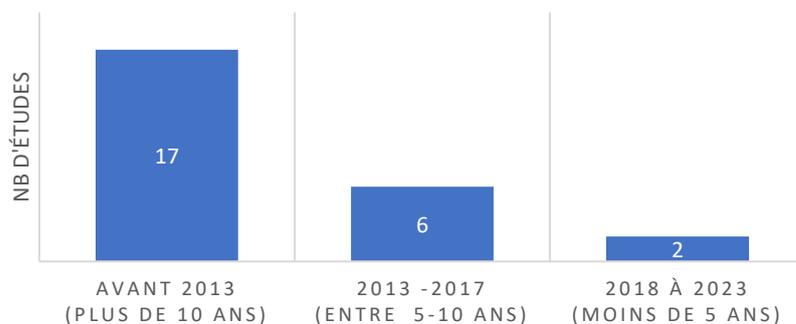


Figure 10 - Dates de publication des études incluses dans la revue rapide

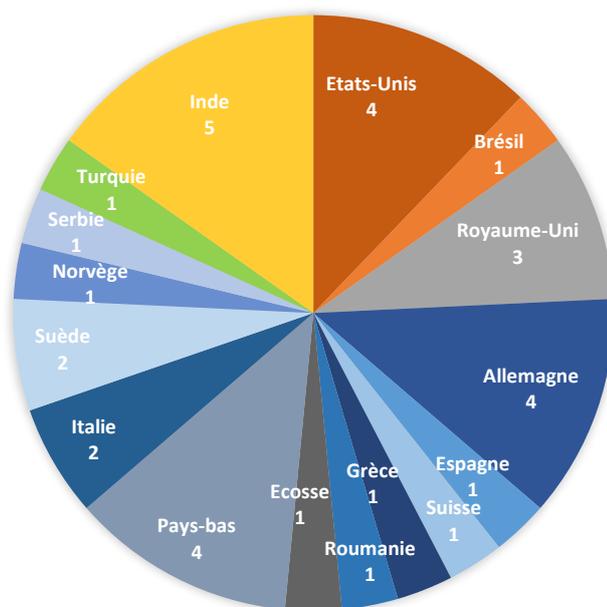


Figure 11 - Pays investigateurs des études incluses dans la revue de littérature

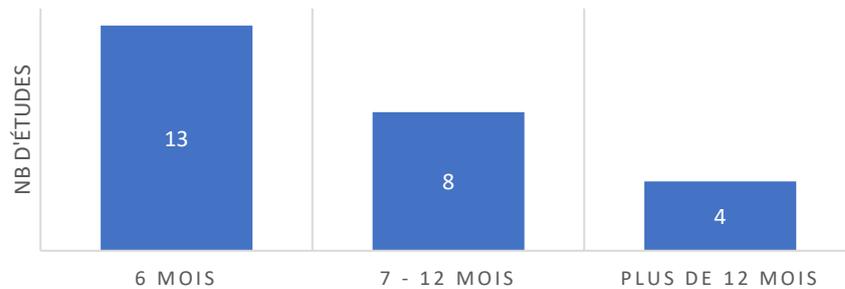


Figure 12 - Durée de suivi des études incluses dans la revue de littérature

III.2.2 – Population étudiée

Les participants inclus dans les ECR sont en général des adultes atteints de parodontite, en bonne santé générale et n'ayant pas reçu d'antibiotiques dans les 6 mois qui précèdent l'inclusion. Huit ECR ont exclu les patients fumeurs [2,17,44,46,77,79, 83,99]. La parodontite est généralement modérée à sévère, définie par une profondeur de poche (PPD) supérieure à 5 mm avec un saignement au sondage parodontal.

III.2.3 – Formulations étudiées et utilisation au cours du traitement parodontal

Trois types de systèmes injectables ont été étudiés : les microsphères, les gels préformés et les implants se formant *in situ* (ISFI). Au total, dans les 25 ECR, 31 groupes tests ont été étudiés, 6 ECR ont testé plus d'un produit test [42,59,63,75,76,83]. Vingt-trois groupes tests concernent des gels préformés, quatre concernent des implants se formant *in situ* et quatre des microsphères. Le traitement est administré en une seule application (55% des groupes) ou en plusieurs applications (2 à 7 applications espacées de 1 semaine à 12 mois). La majorité des dispositifs testés (78%) sont des spécialités commerciales (tableau 5). Seuls quelques ECR testent des formulations expérimentales [2,75,79,83,99,106] (tableau 6). Les antimicrobiens contenus dans ces dispositifs sont des antiseptiques ou des antibiotiques. Les systèmes contenant des antiseptiques représentent 20% des dispositifs testés, uniquement sous forme de gels préformés [44,66,75,77], contre 80% de systèmes contenant des antibiotiques administrés sous forme de microsphères, de gels préformés ou formés *in situ* [2,7,17,22,34,42,46-47,53,58,59,63,76,79,83,99,101-103,106,108-110,114] (figure 13).

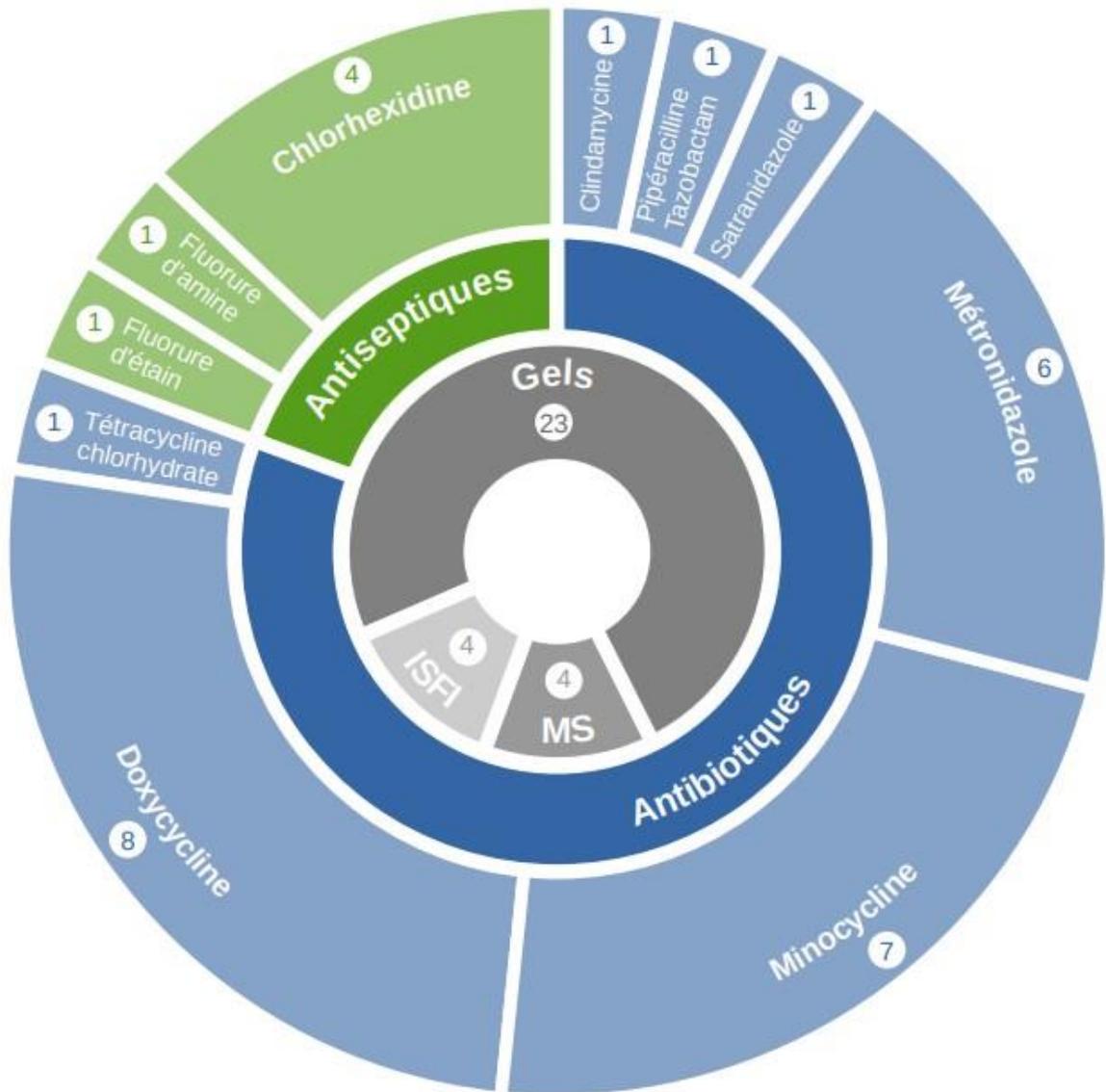


Figure 13 - Les différents systèmes testés, les types et les molécules utilisées (iconographie personnelle réalisée avec l'aide du Dr Malycha)

Tableau 5 - Spécialités commerciales étudiées, fabricants et compositions

Nom	Fabricant	Composition
Arestin	OraPharma, Warminster, Etats-Unis	Microsphères poly(glycolide-co-DL-lactide), minocycline encapsulée 1 mg
Atridox	Block Drug, Jersey City, Etats-Unis	ISFI polymère liquide biodégradable poly (DL-lactide), N-méthyl-2 pyrrolidone, doxycycline hyclate 8,8-10 %
Aureomycin	Lederle, Royaume-Uni	Pommade paraffine liquide, vaseline, lanoline, chlortétracycline chlorhydrate 3%
Chlo-Site	Ghimas, Casalecchio di Reno, Italy	Gel xanthane, chlorhexidine dihydrochloride 1,5 % : 0,5 % de chlorhexidine digluconate, 1 % de chlorhexidine dihydrochloride
Dentomycin	Atrix laboratories, Allemagne	Gel ammonio méthacrylate copolymère, triacetin, hyetellose, magnesium chloride hexahydrate, glycerol, minocycline hydrochloride dihydrate 2 %
Elmex gelée	Elmex, Gaba, Basel, Suisse	Gel propylène glycol, eau purifiée, hyétellose, saccharine, arômes, fluorures aminés Dectaflur 0,287g, Olaflur 3,032g, fluorure de sodium 2,210g (1,25 % de fluorure)
Elyzol	Dumex, Copenhagen, Danemark	Gel glycérol mono-oléate, huile de sésame, métronidazole 25%
Gelcide	MedTechDental, Allschwill, Suisse	Gel polymère liquide biodégradable, doxycycline hyclate 8,8-10 %
Ligosan	Kulzer, Allemagne	Gel copolymère glycolactide/glycolide, doxycycline hyclate 15 %
Minocin/Minym	Glenmark Pharmaceuticals Ltd, Mumbai, Inde	Gel minocycline 4 %, excipients non renseignés

Tableau 6 - Formulations expérimentales étudiées, auteurs et compositions

Système expérimental	Auteur de l'étude	Composition
Gel métronidazole 15%	Akincıbay et al.	1 % (p/v) de chitosan, 1 % d'acide lactique, 15 % (p/v) de benzoate de métronidazole
Gel chlorhexidine 2%	Oosterwal et al.	4 % p/p de méthylcellulose, 12,75 % p/p de glycérol, 0,2 % p/p de parahydroxybenzoate de méthyle, 0,006 % v/p d'huile de menthe poivrée, 2 % p/p de digluconate de chlorhexidine
Gel fluorure d'étain 4 %	Oosterwal et al.	4 % p/p de méthylcellulose, 12,75 % p/p de glycérol, 0,2 % p/p de parahydroxybenzoate de méthyle, 0,006 % v/p d'huile de menthe poivrée, 4 % de fluorure stanneux
Gel clindamycine 2%	Pejčić et al.	10 mg clindamycine hydrochloride pour 500 mg de gel (composition non renseignée)
Gel satranidazole 3%	Priyanka et al.	Carbopol 934P, tampon McIlvaine pH 6,6, carboxyméthylcellulose de sodium, 3 % satranidazole
Microsphères doxycycline 60%	Srirangarajan et al.	Eau distillée, dichlorométhane (DCM), PLGA : PCL, alcool polyvinylique (PVA), 4 % de chlorure de sodium, 0,18 g de doxycycline
Gel minocycline hydrochloride 2 %	Timmerman et al.	2 % de minocycline dans un gel (composition non renseignée)

Les antimicrobiens locaux sont utilisés majoritairement pendant le traitement initial (64 % des études) [2,17,34,42,44,47,53,63,75,76,77,79,83,106,114] et plus occasionnellement pour traiter les sites persistants (8%) [59] ou en maintenance (8%) [7,58]. Dans 4 ECR, l'adjuvant est appliqué à plusieurs étapes sans distinction [22,66,101-103,110] et dans une étude, le moment du traitement n'est pas indiqué [46] (figure 14).

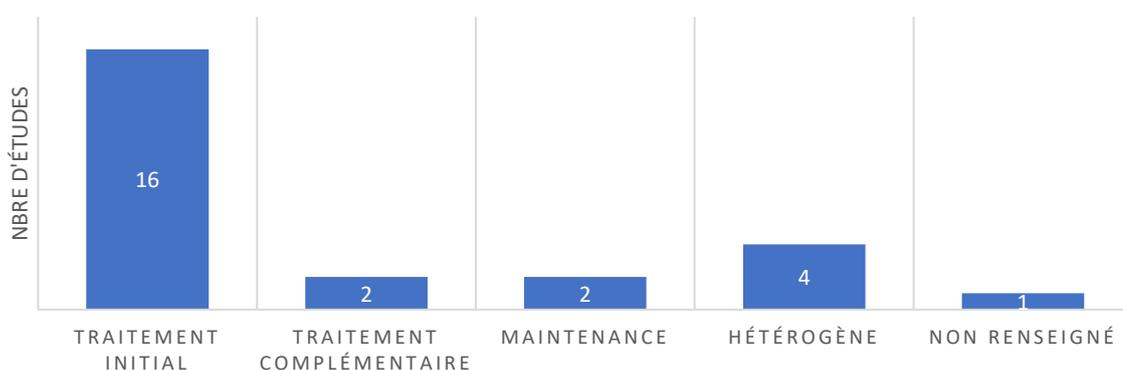


Figure 14 - Indications cliniques de l'utilisation des antimicrobiens injectables dans les études incluses (étape du traitement parodontal). La catégorie « Hétérogène » désigne les études où les étapes d'administration sont confondues.

III.3 – Efficacité des antimicrobiens locaux

Dans 10 études (40% des études, 32% des systèmes testés), l'application locale d'antimicrobiens locaux comme adjuvant de l'instrumentation améliore significativement au moins la profondeur de poche par rapport à l'instrumentation mécanique seule (catégorie « OUI ») [22,34,44,46,47,77,79,83,101-103,114].

Une étude rapporte une amélioration de certains paramètres cliniques mais pas de la profondeur de sondage, deux études rapportent une amélioration à 6 mois ou plus mais qui ne se maintient pas jusque la fin de l'étude (catégorie « INCERTAIN ») [2,17,110] et 12 études ne montrent aucune différence (catégorie « NON ») [7,42,53,58,59,63,66,75,76,99,106,108,109]. Cinq études ont testé plusieurs systèmes injectables, les résultats dans chacune de ces études se sont avérés non probants [42,59,63,75,99] (figure 15).

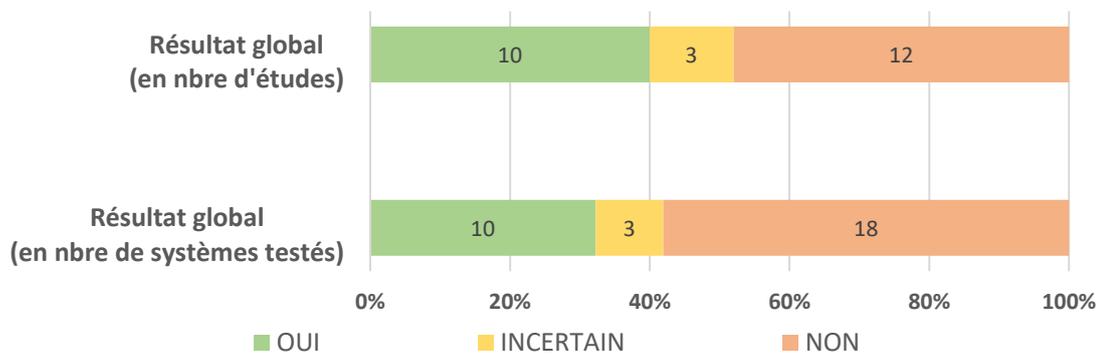


Figure 15 - Efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en proportion du nombre d'essais cliniques et de dispositifs testés

III.4 – Analyse exploratoire des facteurs associés à l'effet du traitement

III.4.1 – Design de l'étude

Les essais cliniques en bouche divisée affichent une proportion plus importante de résultats en faveur du groupe test par rapport aux essais en bras parallèles (75% contre 23%) (figure 16). Aucune étude avec plus d'un an de suivi ne montre un effet significatif des antimicrobiens locaux [7,17,58,106]. Les études avec un suivi de 6 mois ou de 6-12 mois sont dans des proportions comparables en faveur des antimicrobiens locaux (46 et 57% respectivement) (figure 17).

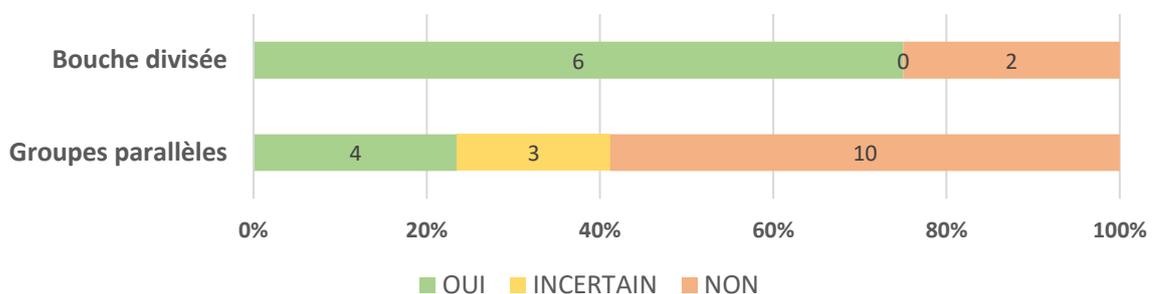


Figure 16 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction du design de l'essai clinique

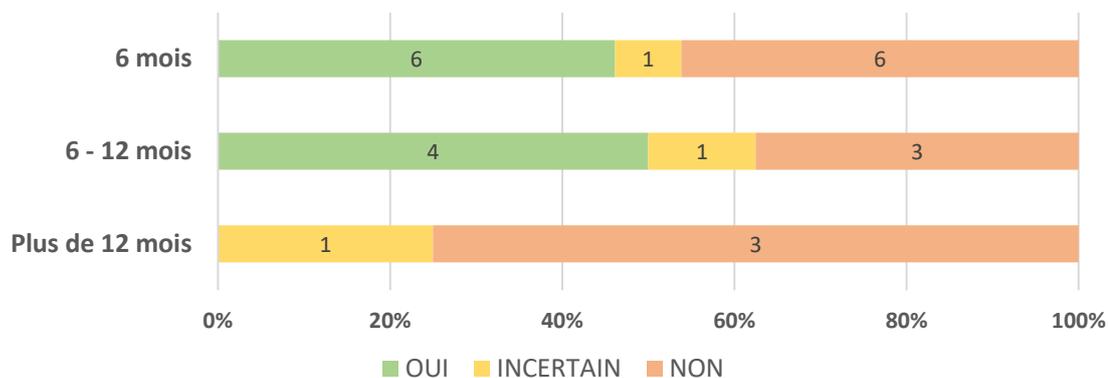


Figure 17 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de la durée du suivi

III.4.2 – Etape du traitement

La plupart des études concerne l'administration d'antimicrobiens locaux pendant le traitement initial. Moins de la moitié (44%) montre un effet adjuvant significatif [34,44,47,77,79,83,114]. Aucune étude n'a montré un bénéfice clinique à l'utilisation des antimicrobiens locaux pour le traitement complémentaire des sites persistants ou pendant la maintenance [7,58,59,108,109]. Quatre études concernent l'administration d'antimicrobiens dans des indications hétérogènes. Deux d'entre elles rapportent un effet significatif [22,101-103], tout comme l'étude n'ayant pas renseigné le moment d'application [44] (figure 18).

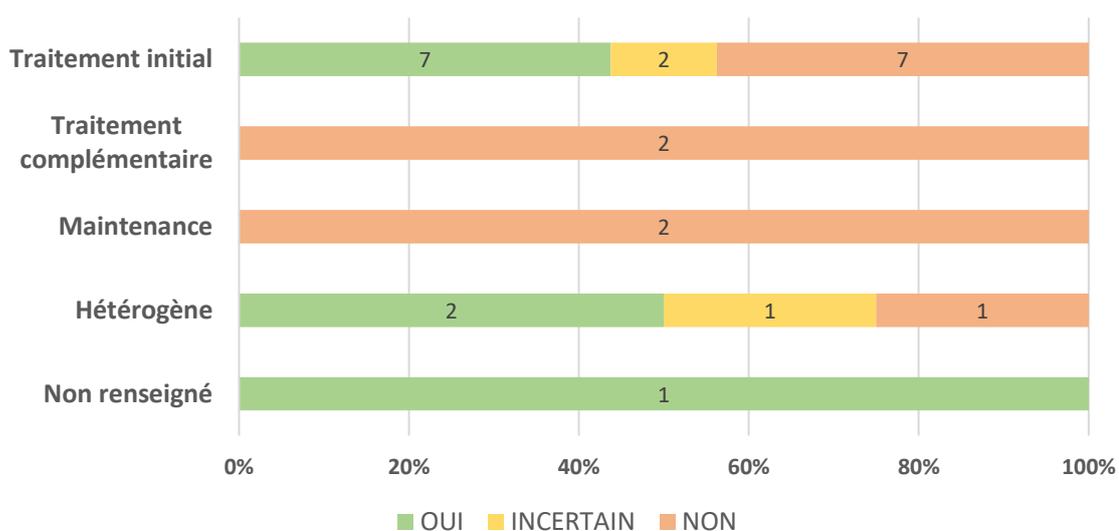


Figure 18 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de l'étape du traitement où les antimicrobiens sont utilisés. La catégorie « Hétérogène » désigne les études où les étapes d'administration sont confondues.

III.4.3 – Forme galénique et fréquence d’application

Parmi les études testant les antimicrobiens sous forme de gels préformés (18 études, 23 gels testés), de gels formés *in situ* (4 études, 4 tests) ou de microsphères (4 études, 4 tests), respectivement 25%, 35% et 25% montrent un bénéfice clinique significatif (figure 19). Les études avec une application unique ou répétée sont dans des proportions comparables en faveur des antimicrobiens locaux dans 35% et 29% des études respectivement (figure 20).

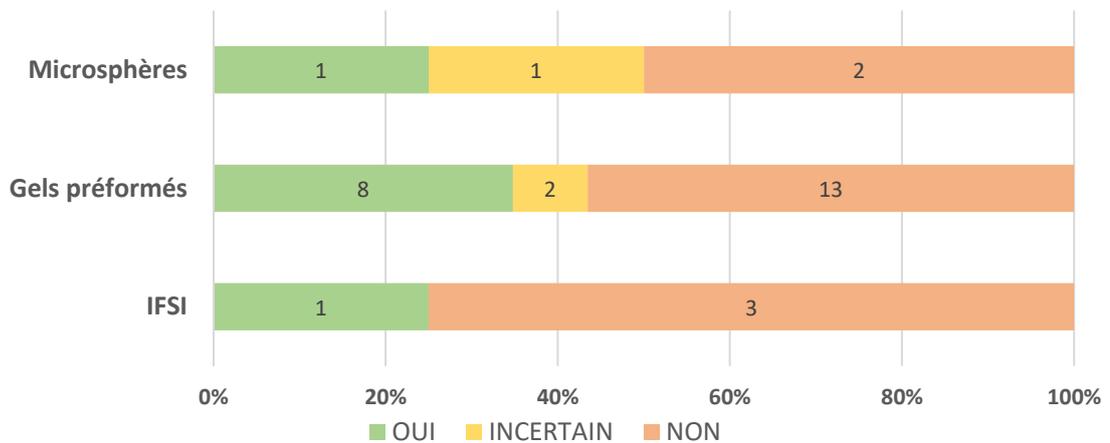


Figure 19 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de la forme galénique

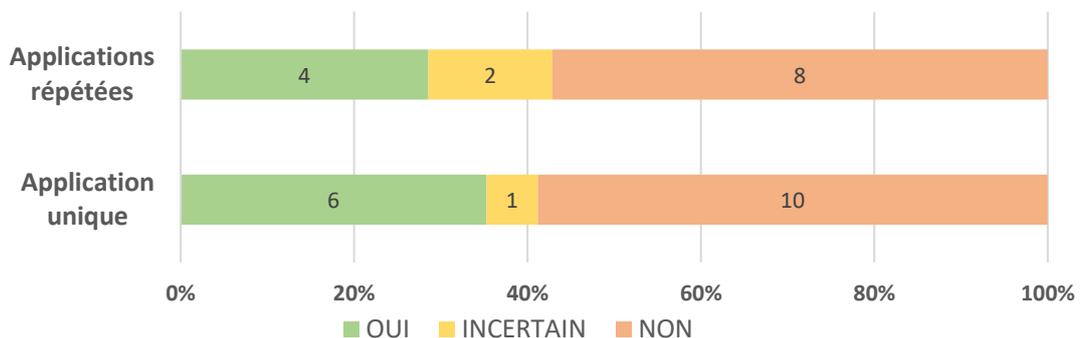


Figure 20 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de la fréquence d'application de l'adjuvant

III.4.5 – Principe actif

En ce qui concerne les agents antimicrobiens utilisés, les 7 molécules antibiotiques testées représentent 80% des tests d'adjuvants contre 6 tests réalisés sur 3 antiseptiques différents. Deux résultats en faveur de l'utilisation d'un antiseptique concernent une application unique de Chlo-Site, un gel de chlorhexidine [44,77]. Les résultats montrent des proportions d'efficacité comparables pour les antibiotiques, soit environ 36% des tests en faveur de leur utilisation (figure 21).

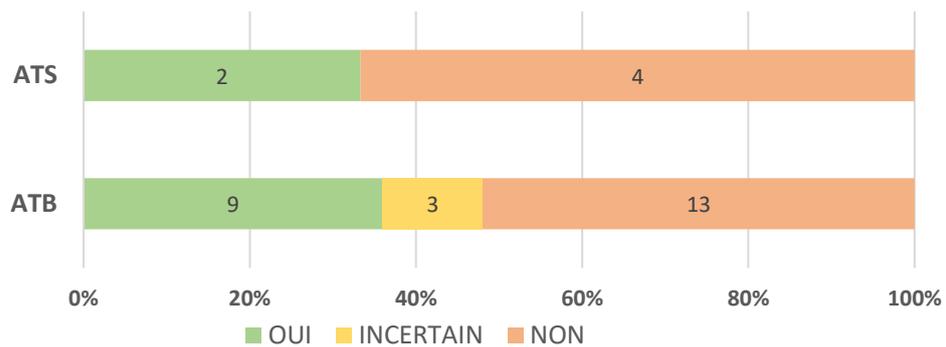


Figure 21 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction du type de l'antimicrobien.

En s'intéressant aux différentes classes d'antibiotiques, les molécules les plus représentées sont les cyclines (16 groupes tests concernent la doxycycline, minocycline ou tétracyclines). Elles montrent une efficacité significative dans 5 ECR soit 25% des essais réalisés avec des cyclines [22,46,47,79,114]. Les imidazolés sont en seconde place avec 7 tests réalisés sur le métronidazole et le satranidazole, 3 tests (43%) sont en faveur de leur utilisation [34,83,101-103]. Un seul test sur la clindamycine a été réalisé et s'est avéré concluant [79]. Le mélange pipéracilline tazobactam, quant à lui, n'a pas fait ses preuves dans l'unique étude l'ayant testé [42] (figure 22).

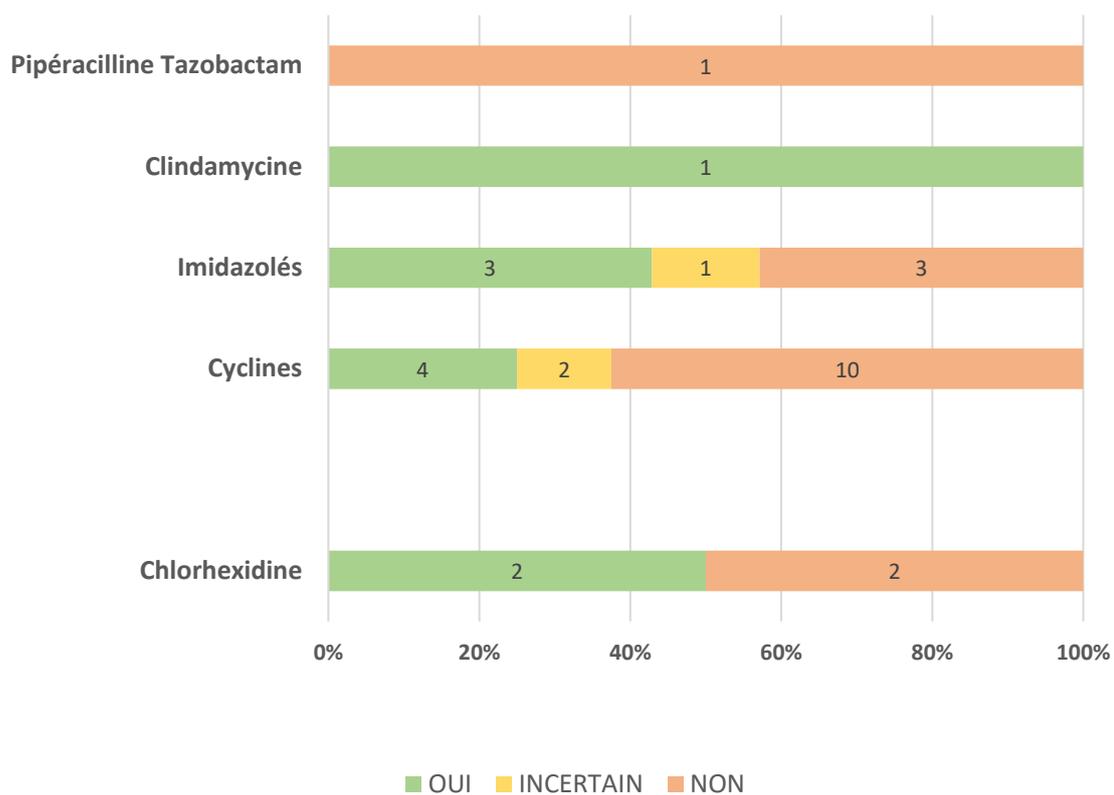


Figure 22 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») **en fonction de l'antibiotique utilisé**. La catégorie « imidazolés » concerne les études centrées sur le métronidazole et le satranidazole. La catégorie « cyclines » comprend la doxycycline, minocycline et les tétracyclines.

IV – Discussion

Cette revue rapide de la littérature a permis d'identifier 25 ECR (rapportées dans 28 publications) pour évaluer l'efficacité des antimicrobiens injectables comme adjuvants au traitement parodontal non chirurgical sur une période de 6 mois ou plus. Dix études ont montré une amélioration significative de la profondeur de sondage et 2 études ont constaté une réduction significative de la PPD au début de l'étude sans qu'elle ne se maintienne jusqu'à la fin du suivi [17,110]. La majorité des études s'arrête à 6 mois, puis à 1 an de suivi et les résultats semblent se situer dans des proportions similaires. En revanche, aucun essai n'a su démontrer une efficacité au-delà de 12 mois. Les études sur le très long terme sont peu nombreuses et très hétérogènes en termes de systèmes testés et de fréquence d'utilisation, allant de 6 mois à 1 an d'intervalle entre 2 applications. Les variations dans les protocoles d'application et dans l'espacement, parfois conséquent, entre les séances peuvent avoir une incidence sur l'efficacité clinique. À l'étude des facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens, le design de l'étude semble avoir un effet sur la capacité à obtenir des résultats significatifs : les tests menés en bouche divisée montrent un taux de résultats probants plus important (75 %) contre 24% dans les études menées en bras parallèles. Ces données amènent à penser que la randomisation ne suffirait pas à réduire suffisamment les biais de variations inter-individuelles et les mêmes conclusions avaient déjà été reportées dans deux revues systématiques précédentes [39,67]. L'étape de traitement où est administré l'adjuvant semble avoir une interaction avec son efficacité. En effet, seuls les essais réalisés au cours de l'étape de traitement initial ont donné des résultats satisfaisants. Trop peu d'études se sont intéressées au traitement des poches persistantes après le traitement initial (traitement complémentaire), ou aux poches récidivantes (maintenance) spécifiquement et aucune n'a prouvé un effet clinique spécifique. En pratique courante, l'utilisation de ce type de systèmes est généralement considérée comme plus pertinente dans les sites persistants ou réfractaires afin de limiter le recours aux antimicrobiens notamment aux antibiotiques, mais aussi de limiter le coût du traitement. Il est alors surprenant de constater non seulement que la grande majorité des études ont testé ces dispositifs dès le traitement initial mais aussi qu'aucune étude n'ait pu démontrer un effet probant dans les poches persistantes ou récidivantes.

Trois types de systèmes à libération locale ont été testés : les microsphères, les implants se formant *in situ* et les gels préformés. Si ces derniers paraissent légèrement supérieurs en termes d'efficacité, ils représentent la catégorie la plus testée et avec les principes actifs les plus variés. À l'échelle de cette revue rapide et étant donné l'hétérogénéité des groupes testés, il n'est pas possible de conclure en ce qui concerne l'impact de la forme galénique sur l'efficacité des adjuvants.

Dans les revues de littérature récentes, la profondeur de sondage est généralement le principal critère étudié. D'autres études ont notamment choisi comme critère principal le pourcentage de fermeture de poche [5,16,68] qui apparaît plus pertinent et plus facile à interpréter du point de vue clinique que les réductions moyennes de profondeurs de poche, souvent de l'ordre de quelques dixièmes de millimètres. Le délai de suivi apparaît comme un élément déterminant de l'efficacité de ces systèmes. En effet, une revue précédente [67] incluant des résultats à court terme (quelques semaines) a conclu à un effet global statistiquement significatif des systèmes à libération locale. Une autre revue [39] s'est, elle-aussi, intéressée à l'utilisation des systèmes à libération contrôlée mais à moyen terme (6 mois de suivi minimum). Elle a confirmé les bénéfices significatifs à l'utilisation de plusieurs spécialités disponibles sur le marché à 6-9 mois de suivi mais l'effet observé s'atténue fortement ou disparaît à 12 mois. Une tendance similaire est décrite pour les antibiotiques systémiques au-delà d'un an mais leur effet sur les paramètres cliniques reste supérieur à celui des systèmes locaux. Les antiseptiques semblent également moins efficaces que les antibiotiques.

Les résultats de cette revue de littérature ne permettent pas de conclure à une efficacité probante des systèmes à libération locale d'antimicrobiens pour le traitement des poches parodontales mais semble en adéquation avec les conclusions des revues de la littérature antérieures et des recommandations de prise en charge de la parodontite [91].

V – Conclusion & Perspectives

Cette revue de la littérature s'est intéressée à l'efficacité des antimicrobiens injectables (microsphères, gels et ISFI) pour le traitement parodontal non chirurgical sur le long terme. Si un nombre non négligeable d'études soutient l'utilisation des antimicrobiens locaux injectables dans le traitement non chirurgical de la parodontite, l'efficacité globale des dispositifs actuels est loin de faire consensus (moins d'une étude sur 2 en faveur de ces systèmes). Ce constat est cohérent avec les recommandations du guide clinique du traitement des maladies parodontales [91], qui considère que les adjuvants antimicrobiens peuvent être envisagés, mais que leur utilisation en routine n'est pas justifiée. La grande variabilité des protocoles, des systèmes testés, de leur composition et de leur fréquence d'application complique l'interprétation des résultats et la comparabilité des différents produits. Plusieurs facteurs pouvant influencer les résultats ont également été explorés mais seul le design de l'étude semble avoir un impact. Ceci suggère que des études en bouche divisée pourraient être le meilleur schéma pour tester l'efficacité de ces systèmes en contrôlant les nombreux biais inter-individuels. L'évaluation du temps de résidence dans la poche parodontale est également une réelle piste d'amélioration et une limite à la comparaison entre différents dispositifs.

Enfin une analyse systématique des biais et une méta-analyse sont envisagées comme la suite de ce travail pour estimer de façon globale les différences moyennes entre les groupes tests et contrôles en fonction de leurs caractéristiques. D'autres études supplémentaires sur l'évaluation des systèmes injectables pour le traitement parodontal sur le long terme sont donc nécessaires.

Références bibliographiques

- 1 - Abrishami M, Iramloo B, Eslami G, Akbarzadeh-Bagheban A. Effect of locally delivered xanthan-based CHLO-SITE gel along with scaling and root planning on reduction of gingival pocket microbial counts. *J Iran Dent Assoc* 2008;20:199–206.
- 2 - Akncbay H, Senel S, Ay ZY. Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007;80:290–6.
- 3 - Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 2004;303:1818–22.
- 4 - Anitha V, Rajesh P, Shanmugam M, Priya BM, Prabhu S, Shivakumar V. Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: a clinical and microbiological study. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res* 2015;26:53–6.
- 5 - Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1990;17:102–7.
- 6 - Batool F, Agossa K, Lizambard M, Petit C, Bugueno IM, Delcourt-Debruyne E, et al. In-situ forming implants loaded with chlorhexidine and ibuprofen for periodontal treatment: Proof of concept study in vivo. *Int J Pharm* 2019;569:118564.
- 7 - Bogren A, Teles RP, Torresyap G, Haffajee AD, Socransky SS, Wennström JL. Locally delivered doxycycline during supportive periodontal therapy: a 3-year study. *J Periodontol* 2008;79:827–35.
- 8 - Bollen CM, Quirynen M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *J Periodontol* 1996;67:1143–58.
- 9 - Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002–2003. *J Periodontal Res* 2007;42:219–27.
- 10 - Cafferata EA, Alvarez C, Diaz KT, Maureira M, Monasterio G, González FE, et al. Multifunctional nanocarriers for the treatment of periodontitis: Immunomodulatory, antimicrobial, and regenerative strategies. *Oral Dis* 2019;25:1866–78.
- 11 - Carvalho J, Novak MJ, Mota LF. Evaluation of the effect of subgingival placement of chlorhexidine chips as an adjunct to scaling and root planing. *J Periodontol* 2007;78:997–1001.
- 12 - Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* 2018;45 Suppl 20:S1–8.
- 13 - Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018;89:S74–84.
- 14 - Chava VK, Vedula BD. Thermo-reversible green tea catechin gel for local application in chronic periodontitis: a 4-week clinical trial. *J Periodontol* 2013;84:1290–6.
- 15 - 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* 2022;49:2–14.
- 16 - Claffey N, Egelberg J. Clinical indicators of probing attachment loss following initial periodontal treatment in advanced periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1995;22:690–6.

- 17 - Cortelli JR, Querido SMR, Aquino DR, Ricardo LH, Pallos D. Longitudinal clinical evaluation of adjunct minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006;77:161–6.
- 18 - Do MP, Neut C, Delcourt E, Seixas Certo T, Siepmann J, Siepmann F. In situ forming implants for periodontitis treatment with improved adhesive properties. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV* 2014;88:342–50.
- 19 - Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2001;25:77–88.
- 20 - Drisko CL. Periodontal debridement: still the treatment of choice. *J Evid-Based Dent Pract* 2014;14 Suppl:33-41.e1.
- 21 - Dubar M, Lizambard M, Delcourt-Debruyne E, Batool F, Huck O, Siepmann F, et al. In-situ forming drug-delivery systems for periodontal treatment: current knowledge and perspectives. *Biomed Mater* 2021;16:062003.
- 22 - Eickholz P, Kim T-S, Bürklin T, Schacher B, Renggli HH, Schaecken MT, et al. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. *J Clin Periodontol* 2002;29:108–17.
- 23 - Esposito E, Cortesi R, Cervellati F, Menegatti E, Nastruzzi C. Biodegradable microparticles for sustained delivery of tetracycline to the periodontal pocket: formulatory and drug release studies. *J Microencapsul* 1997;14:175–87.
- 24 - Fenton OS, Olafson KN, Pillai PS, Mitchell MJ, Langer R. Advances in Biomaterials for Drug Delivery. *Adv Mater Deerfield Beach Fla* 2018:e1705328.
- 25 - Figuero E, Serrano J, Arweiler NB, Ausschill TM, Gürkan A, Emingil G. Supra and subgingival application of antiseptics or antibiotics during periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2023;n/a.
- 26 - Flemmig TF, Weinacht S, Rüdiger S, Rumetsch M, Jung A, Klaiber B. Adjunctive controlled topical application of tetracycline HCl in the treatment of localized persistent or recurrent periodontitis. Effects on clinical parameters and elastase-alpha1-proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1996;23:914–21.
- 27 - Fletcher RL. The Association Between Periodontal Disease and C-Reactive Protein In Patients With a History Of Heart Attack 2004.
- 28 - Gad HA, El-Nabarawi MA, Abd El-Hady SS. Formulation and Evaluation of PLA and PLGA In Situ Implants Containing Secnidazole and/or Doxycycline for Treatment of Periodontitis. *AAPS PharmSciTech* 2008;9:878–84.
- 29 - Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane rapid reviews methods group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;130:13–22.
- 30 - Gegout P-Y, Stutz C, Huck O. Gels as adjuvant to non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2023;9:e17789.
- 31 - Goodson JM, Cugini MA, Kent RL, Armitage GC, Cobb CM, Fine D, et al. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response. *J Periodontal Res* 1991;26:371–9.
- 32 - Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000* 2017;75:152–88.
- 33 - Greenstein G, Tonetti M. The role of controlled drug delivery for periodontitis. The Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 2000;71:125–40.

- 34 - Griffiths GS, Smart GJ, Bulman JS, Weiss G, Shrowder J, Newman HN. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel. *J Clin Periodontol* 2000;27:910–7.
- 35 - Grisi DC, Salvador SL, Figueiredo LC, Souza SLS, Novaes AB, Grisi MFM. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. *J Clin Periodontol* 2002;29:875–81.
- 36 - Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* 2021;21:426–40.
- 37 - Hajishengallis G, Maekawa T, Abe T, Hajishengallis E, Lambris JD. Complement Involvement in Periodontitis: Molecular Mechanisms and Rational Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol* 2015;865:57–74.
- 38 - Hasan F, Ikram R, Simjee SU, Iftakhar K, Asadullah K. Effectiveness of Simvastatin 1% oral gel and mouthwash used as an adjunct treatment of scaling and root planing in the treatment of periodontal diseases. *Pak J Pharm Sci* 2019;32:2673–7.
- 39 - Herrera D, Matesanz P, Martín C, Oud V, Feres M, Teughels W. Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2020;47:239–56.
- 40 - Herrera D, Sanz M, Kerschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T, et al. Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2022;49:4–71.
- 41 - Hitzig C, Charbit Y, Bitton C, Fosse T, Teboul M, Hannoun L, et al. Topical metronidazole as an adjunct to subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 1994;21:146–51.
- 42 - Ilyes I, Rusu D, Rădulescu V, Vela O, Boariu MI, Roman A, et al. A placebo-controlled trial to evaluate two locally delivered antibiotic gels (piperacillin plus tazobactam vs. doxycycline) in stage III-IV periodontitis patients. *Med Kaunas Lith* 2023;59:303.
- 43 - Jain KK. Current status and future prospects of drug delivery systems. *Methods Mol Biol Clifton NJ* 2014;1141:1–56.
- 44 - Jain M, Dave D, Jain P, Manohar B, Yadav B, Shetty N. Efficacy of xanthan based chlorhexidine gel as an adjunct to scaling and root planing in treatment of the chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17:439–43.
- 45 - Jain N, Jain GK, Javed S, Iqbal Z, Talegaonkar S, Ahmad FJ, et al. Recent approaches for the treatment of periodontitis. *Drug Discov Today* 2008;13:932–43.
- 46 - Jain R, Mohamed F, Hemalatha M. Minocycline containing local drug delivery system in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16:179–83.
- 47 - Jalaluddin M. The use of controlled release locally delivered 10% doxycycline hyclate gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: clinical and microbiological results 2013.
- 48 - Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, et al. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol* 1998;69:989–97.
- 49 - Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000* 2016;71:82–112.

- 50 - Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018;45:S219–29.
- 51 - Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J. Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol* 2000 2011;55:167–88.
- 52 - Ji QX, Zhao QS, Deng J, Lü R. A novel injectable chlorhexidine thermosensitive hydrogel for periodontal application: preparation, antibacterial activity and toxicity evaluation. *J Mater Sci Mater Med* 2010;21:2435–42.
- 53 - Jones AA, Kornman KS, Newbold DA, Manwell MA. Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. *J Periodontol* 1994;65:1058–66.
- 54 - Joshi D, Garg T, Goyal AK, Rath G. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv* 2016;23:363–77.
- 55 - Kapoor A, Malhotra R, Grover V, Grover D. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dent Res J* 2012;9:505–15.
- 56 - Kebschull M, Chapple I. Evidence-based, personalised and minimally invasive treatment for periodontitis patients - the new EFP S3-level clinical treatment guidelines. *Br Dent J* 2020;229:443–9.
- 57 - Kempe S, Mäder K. In situ forming implants - an attractive formulation principle for parenteral depot formulations. *J Control Release Off J Control Release Soc* 2012;161:668–79.
- 58 - Killeen AC, Harn JA, Jensen J, Yu F, Custer S, Reinhardt RA. Two-year randomized clinical trial of adjunctive minocycline microspheres in periodontal maintenance. *J Dent Hyg JDH* 2018;92:51–8.
- 59 - Kinane DF, Radvar M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol* 1999;70:1–7.
- 60 - Klerings I, Robalino S, Booth A, Escobar-Liquitay CM, Sommer I, Gartlehner G, et al. Rapid reviews methods series: guidance on literature search. *BMJ Evid-Based Med* 2023:bmjebm-2022-112079.
- 61 - Kohane DS. Microparticles and nanoparticles for drug delivery. *Biotechnol Bioeng* 2007;96:203–9.
- 62 - Lang WP, Ronis DL, Farghaly MM. Preventive behaviors as correlates of periodontal health status. *J Public Health Dent* 1995;55:10–7.
- 63 - Lie T, Bruun G, Bøe OE. Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *J Periodontol* 1998;69:819–27.
- 64 - Litch JM, Encarnacion M, Chen S, Leonard J, Burkoth TL. Use of the polymeric matrix as internal standard for quantitation of in vivo delivery of tetracycline HCl from Actisite® tetracycline fiber during periodontal treatment. *J Periodontal Res* 1996;31:540–4.
- 65 - van Loveren C, Aartman IHA. [The pico (patient-intervention-comparison-outcome) question]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007;114:172–8.
- 66 - Matesanz P, Herrera D, Echeverría A, O'Connor A, González I, Sanz M. A randomized clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of a xanthan gel with chlorhexidine for subgingival use. *Clin Oral Investig* 2013;17:55–66.
- 67 - Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013;40:227–41.

- 68 - 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* 2008;35:685–95.
- 69 - Medlicott NJ, Rathbone MJ, Tucker IG, Holborow DW. Delivery systems for the administration of drugs to the periodontal pocket. *Adv Drug Deliv Rev* 1994;13:181–203.
- 70 - Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Drisko CL, Cobb CM, Killooy WJ, Caton JG, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: maintenance response. *J Periodontol* 1995;66:708–15.
- 71 - Monsarrat P, Vergnes J-N, Blaizot A, Constantin A, Fernandez de Grado G, Ramambazafy H, et al. Oral Health Status in Outpatients with Rheumatoid Arthritis: The OSARA Study. *Oral Health Dent Manag* 2014;13:113–9.
- 72 - Mundargi RC, Srirangarajan S, Agnihotri SA, Patil SA, Ravindra S, Setty SB, et al. Development and evaluation of novel biodegradable microspheres based on poly(d,l-lactide-co-glycolide) and poly(epsilon-caprolactone) for controlled delivery of doxycycline in the treatment of human periodontal pocket: in vitro and in vivo studies. *J Control Release Off J Control Release Soc* 2007;119:59–68.
- 73 - Nadig PS, Shah MA. Tetracycline as local drug delivery in treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20:576–83.
- 74 - Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büğet E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1997;24:158–65.
- 75 - Oosterwaal PJM, Mikx FHM, van't Hof MA, Renggli HH. Comparison of the antimicrobial effect of the application of chlorhexidine gel, amine fluoride gel and stannous fluoride gel in debrided periodontal pockets. *J Clin Periodontol* 1991;18:245–51.
- 76 - Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1999;26:158–63.
- 77 - Paolantonio M, D'Ercole S, Pilloni A, D'Archivio D, Lisanti L, Graziani F, et al. Clinical, microbiologic, and biochemical effects of subgingival administration of a xanthan-based chlorhexidine gel in the treatment of periodontitis: a randomized multicenter trial. *J Periodontol* 2009;80:1479–92.
- 78 - Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018;45:S162–70.
- 79 - Pejčić A, Kojović D, Minić I, Mirković D, Denić M, Stojanović M. Therapeutic efficacy of clindamycin gel as an adjunct to scaling and root planing therapy in chronic periodontal disease. *Acta Clin Croat* 2015;54.:46–50.
- 80 - Pihlstrom B. Treatment of periodontitis: key principles include removing subgingival bacterial deposits; providing a local environment and education to support good home care; providing regular professional maintenance. *J Periodontol* 2014;85:655–6.
- 81 - Pradeep AR, Bajaj P, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Kalra N, et al. Local drug delivery of 0.5% azithromycin in the treatment of chronic periodontitis among smokers. *Aust Dent J* 2013;58:34–40.
- 82 - Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J* 2019;227:577–84.
- 83 - Priyanka N, Kalra N, Saquib S, Kudiyar N, Malgaonkar N, Jain H, et al. Clinical and microbiological efficacy of 3% satranidazole gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *Contemp Clin Dent* 2015;6:364–70.

- 84 - Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Microbial shifts after subgingival debridement and formation of bacterial resistance when combined with local or systemic antimicrobials. *Oral Dis* 2003;9 Suppl 1:30–7.
- 85 - Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, Walter C, et al. Bleeding on Probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol* 2015;42:150–9.
- 86 - Rizvi SAA, Saleh AM. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharm J SPJ* 2018;26:64–70.
- 87 - Ruan H, Yu Y, Liu Y, Ding X, Guo X, Jiang Q. Preparation and characteristics of thermoresponsive gel of minocycline hydrochloride and evaluation of its effect on experimental periodontitis models. *Drug Deliv* 2016;23:525–31.
- 88 - Saaiq M, Ashraf B. Modifying “pico” question into “picos” model for more robust and reproducible presentation of the methodology employed in a scientific study. *World J Plast Surg* 2017;6:390–2.
- 89 - Sadaf N, Anoop B, Dakshina B, Shweta B. Evaluation of efficacy of tetracycline fibers in conjunction with scaling and root planing in patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16:392–7.
- 90 - Sanz I, Alonso B, Carasol M, Herrera D, Sanz M. Nonsurgical treatment of periodontitis. *J Evid-Based Dent Pract* 2012;12:76–86.
- 91 - Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020a;47:4–60.
- 92 - Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020b;47:4–60.
- 93 - Schwach-Abdellaoui K, Vivien-Castioni N, Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;50:83–99.
- 94 - Serrano C, Torres N, Valdivieso C, Castaño C, Barrera M, Cabrales A. Antibiotic resistance of periodontal pathogens obtained from frequent antibiotic users. *Acta Odontol Latinoam AOL* 2009;22:99–104.
- 95 - Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 1939 2015;146:508-524.e5.
- 96 - Socransky SS, Haffajee AD. The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts. *J Periodontol* 1992;63:322–31.
- 97 - Soskolne W a., Heasman P a., Stabholz A, Smart G j., Palmer M, Flashner M, et al. Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *J Periodontol* 1997;68:32–8.
- 98 - Soskolne WA. Subgingival delivery of therapeutic agents in the treatment of periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol* 1997;8:164–74.
- 99 - Srirangarajan S, Mundargi RC, Ravindra S, Setty SB, Aminabhavi T m., Thakur S. Randomized, controlled, single-masked, clinical study to compare and evaluate the efficacy of microspheres and gel in periodontal pocket therapy. *J Periodontol* 2011;82:114–21.
- 100 - Steinberg D, Friedman M. Sustained-release delivery of antimicrobial drugs for the treatment of periodontal diseases: Fantasy or already reality? *Periodontol* 2000 2020;84:176–87.
- 101 - Stelzel M, Florès-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2000;27:447–52.

- 102 - Stelzel M, Florès-de-Jacoby L. Topical metronidazole application in recall patients. Long-term results. *J Clin Periodontol* 1997;24:914–9.
- 103 - Stelzel M, Florès-de-Jacoby L. Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. A clinical and microbiological study on recall patients. *J Clin Periodontol* 1996;23:24–9.
- 104 - Stewart JE, Strack S, Graves P. Development of oral hygiene self-efficacy and outcome expectancy questionnaires. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25:337–42.
- 105 - Suvan J, Leira Y, Moreno Sancho FM, Graziani F, Derks J, Tomasi C. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review. *J Clin Periodontol* 2020;47:155–75.
- 106 - Timmerman MF, van der Weijden GA, van Steenberghe TJ, Mantel MS, de Graaff J, van der Velden U. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996;23:707–16.
- 107 - Tomasi C, Abrahamsson KH, Apatzidou D. Subgingival instrumentation. *Periodontol 2000* 2022;n/a.
- 108 - Tomasi C, Koutouzis T, Wennström JL. Locally delivered doxycycline as an adjunct to mechanical debridement at retreatment of periodontal pockets. *J Periodontol* 2008;79:431–9.
- 109 - Tomasi C, Wennström J. Locally delivered doxycycline as an adjunct to mechanical debridement at retreatment of periodontal pockets: outcome at furcation sites. *J Periodontol* 2011;82:210–8.
- 110 - Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Eickholz P, Fourmoussis I, et al. Effects of a single topical doxycycline administration adjunctive to mechanical debridement in patients with persistent/recurrent periodontitis but acceptable oral hygiene during supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2012;39:475–82.
- 111 - Vyas SP, Sihorkar V, Mishra V. Controlled and targeted drug delivery strategies towards intraperiodontal pocket diseases. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:21–42.
- 112 - Walker CB, Godowski KC, Borden L, Lennon J, Nangó S, Stone C, et al. The effects of sustained release doxycycline on the anaerobic flora and antibiotic-resistant patterns in subgingival plaque and saliva. *J Periodontol* 2000;71:768–74.
- 113 - Wei Y, Deng Y, Ma S, Ran M, Jia Y, Meng J, et al. Local drug delivery systems as therapeutic strategies against periodontitis: A systematic review. *J Controlled Release* 2021;333:269–82.
- 114 - Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol* 2001;72:1535–44.
- 115 - van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2005;32:893–8.
- 116 - Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustained-release formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* transmitted by tick bite. *J Med Microbiol* 2008;57:463–8.
- 117 - Zięba M, Chaber P, Duale K, Martinka Maksymiak M, Basczok M, Kowalczyk M, et al. Polymeric Carriers for Delivery Systems in the Treatment of Chronic Periodontal Disease. *Polymers* 2020;12:1574.

Table des illustrations

Figure 1 - Schéma de l'évolution d'un parodonte sain vers la parodontite (adapté d'après Hajishengallis et al., 2015).....	1
Figure 2 - Les étapes du traitement parodontal (adaptée d'après Kebschull and Chapple, 2020).	4
Figure 3 - Influence de la profondeur initiale de la poche parodontale sur sa probabilité de fermeture. Impact de la localisation de la dent et du statut tabagique du patient (adapté de Tomasi et al., 2022).	5
Figure 4 - Modification des caractéristiques anatomiques, histologiques, physico-chimiques et biologiques d'un parodonte sain à la parodontite (adaptée de Dubar et al., 2021).....	7
Figure 5 - Terminologie et classification de différents systèmes à libération locale pour le traitement des poches parodontale selon leur profil de libération (adapté de Figuero et al., 2023)	8
Figure 6 - Evolution des systèmes à libération locale pour le traitement parodontal (iconographie personnelle inspirée des travaux de Figuero et al., 2023)	8
Figure 7 - Les deux grands types de microsphères : A – Les systèmes réservoirs : le principe actif est encapsulé dans la membrane polymère et doit diffuser au travers, B – Les systèmes matriciels : le principe actif est dispersé dans la matrice (adapté de Figuero et al., 2023)	10
Figure 8 - Les différents types d'ISFI et leur amorçage de prise en masse	12
Figure 9 - Diagramme de flux de la recherche bibliographique (d'après - McKenzie et al – The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews). « Motif 1 » pour durée de suivi insuffisant, « Motif 2 » pour type d'étude ou méthodologie inappropriée ou incohérente, « Motif 3 » pour données manquantes, « Motif 4 » pour présence d'un ou plusieurs critères d'exclusions. Les exclusions à la lecture intégrale des articles sont justifiées dans les tableaux en Annexe.	19
Figure 10 - Dates de publication des études incluses dans la revue rapide.....	25
Figure 11 - Pays investigateurs des études incluses dans la revue de littérature	25
Figure 12 - Durée de suivi des études incluses dans la revue de littérature.....	26

Figure 13 - Les différents systèmes testés, les types et les molécules utilisées (iconographie personnelle réalisée avec l'aide du Dr Antoine Malycha).....	27
Figure 14 - Indications cliniques de l'utilisation des antimicrobiens injectables dans les études incluses (étape du traitement parodontal). La catégorie « Hétérogène » désigne les études où les étapes d'administration sont confondues.....	29
Figure 15 - Efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en proportion du nombre d'essais cliniques et de dispositifs testés	30
Figure 16 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction du design de l'essai clinique	30
Figure 17 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de la durée du suivi	31
Figure 18 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de l'étape du traitement où les antimicrobiens sont utilisés. La catégorie « Hétérogène » désigne les études où les étapes d'administration sont confondues.....	31
Figure 19 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de la forme galénique	32
Figure 20 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de la fréquence d'application de l'adjuvant	32
Figure 21 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction du type de l'antimicrobien	33
Figure 22 - Facteurs associés à l'efficacité des antimicrobiens locaux : résultats probants (« OUI »), non probants (« NON ») ou incertains (« INCERTAIN ») en fonction de l'antibiotique utilisé . La catégorie « imidazolés » concerne les études centrées sur le métronidazole et le satranidazole. La catégorie « cyclines » comprend la doxycycline, minocycline et les tétracyclines.....	34

Table des tableaux

Tableau 1 - Les différents stades de la parodontite (classification de Chicago).....	2
Tableau 2 - Les différents grades de la parodontite (classification de Chicago).....	3
Tableau 3 - Echelle de référence des recommandations d'après Herrera et al., 2022	13
Tableau 4 - Principales caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature.....	20
Tableau 5 - Spécialités commerciales étudiées, fabricants et compositions.....	28
Tableau 6 - Formulations expérimentales étudiées, auteurs et compositions.....	28

ANNEXES

Motifs d'exclusion des références pubmed		
Auteur (date)	Explication de l'exclusion	MOTIF
Agarwal (2012)	Population de patients spécifiques	4
Akalin (2004)	Suivi insuffisant	1
Büchter (2004)	Suivi insuffisant	1
Cha (2019)	Chirurgie	2
Chava (2013)	Pas de molécule antimicrobienne	2
Dannewitz (2009)	Données manquantes	3
Eick (2013)	Pas de molécule antimicrobienne	2
Flemmig (2011)	Suivi insuffisant	1
Garrett (2000)	Pas de SRP dans le groupe contrôle	2
Garrett (1999)	Pas de SRP dans le groupe contrôle	2
Graça (1994)	Suivi insuffisant	1
Hellström (2008)	Chirurgie	2
Hitzig (1997)	Pas de mesure PPD	2
Jansson (2003)	Suivi insuffisant	1
Kanno (2017)	Dispositif non injectable	2
Kathariya (2014)	Suivi insuffisant	1
Killeen (2016)	Données manquantes	3
Klinge (1992)	Suivi insuffisant	1
Lecic (2016)	Suivi insuffisant	1
Leiknes (2007)	Données manquantes	3
Martorelli de Lima (2004)	Population de patients spécifiques	4
Mayer (2020)	Protocoles différents entre test et ctrl	2
McColl (2006)	Pas de SRP dans le groupe contrôle	2
Novak (2008)	Données manquantes	3
Noyan (1997)	Suivi insuffisant	1
Porras (2002)	Suivi insuffisant	1
Pradeep (2013)	Population de patients spécifiques	4
Pradeep (2008)	Suivi insuffisant	1
Putt (2014)	Pose supragingivale par gouttière	2
Putt (2012)	Pose supragingivale par gouttière	2
Putt (2013)	Pose supragingivale par gouttière	2
Rahman (2020)	Suivi insuffisant	1
Riep (1999)	Suivi insuffisant	1
Rudhart (1998)	Données manquantes	3
Tabenski (2017)	Protocoles différents entre test et ctrl	2
Trajano (2020)	Suivi insuffisant	1
Wennström <i>et al.</i> (2001)	Design en cross over	2
Xu (2004)	Suivi insuffisant	1

Motifs d'exclusion références des revues de littérature		
Auteur (date)	Explication de l'exclusion	MOTIF
Kinane (1999)	Suivi insuffisant	1
Meinberg (2002)	Revue de littérature	2
Soeroso (2002)	Données manquantes	3
Soskolne (1997)	Dispositif non injectable	2
Unsal (1994)	Suivi insuffisant	1

Motif 1

Suivi insuffisant

Motif 2

Type d'étude ou méthodologie inapproprié ou incohérente

Motif 3

Données manquantes

Motif 4

Présence d'un ou plusieurs critères d'exclusions

Application sous-gingivale de systèmes injectables antimicrobiens locaux comme adjuvants de l'instrumentation mécanique des poches parodontales / **Angélique DELEPIERRE** - p. (49) : ill. (22) ; réf. (117).

Domaines : PARODONTOLOGIE

Mots clés Libres : parodontite, poches parodontales, systèmes injectables, libération prolongée, antimicrobiens, application locale

Le traitement parodontal de référence consiste en l'élimination du biofilm supra et infragival par instrumentation mécanique. Le manque d'accessibilité de certaines lésions peut mettre en péril l'efficacité du traitement et c'est pourquoi des systèmes à libération locale d'antimicrobiens ont été développés. Cette revue de la littérature s'est intéressée à l'efficacité des antimicrobiens injectables (microsphères, gels et ISFI) pour le traitement parodontal non chirurgical sur le long terme. Un total de 25 essais cliniques randomisés, rapportés dans 28 publications, sur une période de 6 mois ou plus a été identifié. Si un nombre non négligeable d'études soutient l'utilisation des antimicrobiens locaux injectables dans le traitement non chirurgical de la parodontite, l'efficacité globale des dispositifs actuels est encore loin de faire consensus car moins d'une étude sur 2 décrit des résultats en faveur de ces systèmes. Ce constat est cohérent avec les recommandations du guide clinique du traitement des maladies parodontales, qui considère que les adjuvants antimicrobiens peuvent être envisagés, mais que leur utilisation en routine n'est pas justifiée.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur DEVEAUX Etienne

Assesseurs : Madame le Docteur SAVIGNAT Mathilde

Madame le Docteur DUBAR Marie

Monsieur le Professeur AGOSSA Kévimy

Membre invité : Madame le Professeur SIEPMANN Florence