

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2024

N° :

THÈSE POUR LE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 31 janvier 2024

Par Ibrahim FIDAN

Né le 20 Novembre 1997 à ORLÉANS – FRANCE

**EFFET ADJUVANT DES PROTÉINES DÉRIVÉES DE LA MATRICE
AMÉLAIRE SUR LES SUBSTITUTS OSSEUX DANS LES LÉSIONS INFRA-
OSSEUSES ET INTER-RADICULAIRES : REVUE SYSTÉMATIQUE ET
MÉTA-ANALYSE**

JURY

Présidente : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Madame le Docteur Marie DUBAR

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

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

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

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 DES CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :

T. BECAVIN	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. BEDEZ	Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
A. BLAIZOT	Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé Odontologie Légale
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Économie de la Santé, Odontologie Légale
X. COUDEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DENIS	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.

Remerciements

Aux membres du Jury,

Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Professeure des Universités – Praticien Hospitalier

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

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

Habilitation à Diriger des Recherches (Université Clermont Auvergne)

Diplôme d'Études Approfondies Génie Biologie & Médical - option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

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

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

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

Diplôme Inter Universitaire « Pédagogie en sciences de la santé »

Formation Certifiante en Éducation Thérapeutique du Patient

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

Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

C.E.S de Parodontologie

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

Habilitation à Diriger des Recherches (Université de Lille)

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

Chargé de mission Relations Internationales – UFR3S Odontologie

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

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille (Biologie Orale)

Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire, Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio ingénierie du squelette » (Paris Descartes)

TABLE DES ABRÉVIATIONS

BDX : Xéno greffe dérivée d'os bovin (Bovine-Derived bone Xenograft)

BG : Céramique bioactive ou bioverres (Bioactive Glass)

CAL gain : Gain d'attache clinique (Clinical Attachment Level gain)

DFDBA : Allogreffe déminéralisée (Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft)

DPBM : Os minéral porcin déminéralisé (Deproteinized Porcine Bone Mineral)

ECR : essai clinique contrôlé randomisé

EFP : Fédération Européenne de Parodontologie

EMD : protéines dérivées de la matrice amélaire (Enamel Matrix Derivatives)

IC : intervalle de confiance

LIO : lésions infra-osseuses

LIR : lésions inter-radiculaires

MeSH : Medical Subject Headings

MIST : accès chirurgical mini-invasif (Minimally Invasive Surgical Technique)

OFD : lambeau d'assainissement (Open Flap Debridement)

PICOT : Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time

PPD : profondeur de poche parodontale (periodontal pocket depth)

PRF : Fibrine Riche en Plaquettes (Platelet Rich Fibrin)

PROMs : résultats des soins perçus par le patient (Patient-Reported Outcomes Measures)

PRP : Plasma Riche en Plaquettes (Platelet Rich Plasma)

REC : récession

RTG : régénération tissulaire guidée

RTI : régénération tissulaire induite

SMD : différence standardisée des moyennes (Standardized Mean Difference)

SO : substitut osseux

TPNC : traitement parodontal non chirurgical

VEGF : facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor)

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	13
II. CONTEXTE GENERAL DE LA PRISE EN CHARGE DES LESIONS INFRA-OSSEUSES ET INTER-RADICULAIRES	14
1. DEFINITION, PREVALENCE ET CONSEQUENCES CLINIQUES DES LESIONS INFRA-OSSEUSES (LIO) ET INTER-RADICULAIRES (LIR).....	14
2. DIAGNOSTIC, CLASSIFICATION ET PRONOSTIC DES LIO ET LIR.....	14
3. TRAITEMENT DES LIO ET LIR	16
3.1. RATIONNEL BIOLOGIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES EN REGENERATION PARODONTALE ..	17
4. STRATEGIES DE REGENERATION ET BIOMATERIAUX	19
5. PROBLEMATIQUE : PERTINENCE CLINIQUE DES APPROCHES COMBINEES EN REGENERATION PARODONTALE, LE CAS DE LA COMBINAISON EMD+SO	22
III. MATERIEL ET METHODE.....	24
1. PROTOCOLE ET ENREGISTREMENT	24
2. QUESTION DE RECHERCHE ET CRITERES D'ELIGIBILITE.....	24
3. SOURCES D'INFORMATIONS ET STRATEGIE DE RECHERCHE	25
4. PROCEDURE DE SELECTION DES ARTICLES.....	26
5. EXTRACTION DES DONNEES	26
6. QUALITE METHODOLOGIQUE ET EVALUATION DU RISQUE DE BIAIS	28
7. SYNTHESE DES RESULTATS ET META-ANALYSE	28
IV. RESULTATS.....	30
1. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE.....	30
2. GAIN D'ATTACHE CLINIQUE	34
3. REDUCTION DE LA PROFONDEUR DE POCHE.....	35
4. AUTRES CRITERES D'EVALUATION	36
5. PROMS ET EVENEMENTS INDESIRABLES	36
V. DISCUSSION	37
1. PRINCIPAUX RESULTATS.....	37
2. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE ACTUELLE	39
3. LIMITES DE L'ETUDE.....	40
VI. CONCLUSION	41
ANNEXE 1.....	42
ANNEXE 2.....	45
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	47
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	48
ANNEXE 3.....	56

I. Introduction

Les lésions parodontales infra-osseuses (LIO) et inter-radiculaires (LIR) sont des séquelles de la progression de la perte d'attache clinique et de la perte osseuse liées à la parodontite au niveau de sites spécifiques¹. Elles sont associées à un risque plus élevé de poches persistantes après le traitement parodontal non chirurgical et à une augmentation du risque local de perte dentaire². De récentes directives cliniques pour le traitement parodontal recommandent que les poches profondes résiduelles associées à une LIO ou à une LIR de classe II soient traitées avec une chirurgie à visée régénérative³⁻⁵.

Plusieurs stratégies sont possibles pour la régénération des LIO et des LIR. Elles sont essentiellement basées sur un accès chirurgical minimalement invasif associé au traitement du défaut osseux à l'aide de différents biomatériaux. Les membranes^{6,7}, les substituts osseux (SO)⁸ et les agents biologiques, notamment les protéines dérivées de la matrice de l'émail (EMD)^{9,10} sont les trois principaux types de biomatériaux utilisés en régénération parodontale. En pratique, le choix du biomatériau dépend essentiellement de la morphologie du défaut osseux¹¹⁻¹³. La combinaison de différentes options, en particulier l'association EMD+SO a été proposée pour tenter d'améliorer la prédictibilité des résultats dans les défauts parodontaux de moins bon pronostic^{3-5,14-16}. Plusieurs revues systématiques ont en partie validé l'efficacité de cette combinaison par rapport à l'application d'EMD seul (EMD+SO vs EMD)^{3,14,15}. Cependant, l'effet adjuvant des protéines dérivées de la matrice amélaire sur les substituts osseux (EMD+SO vs SO) est très peu documenté. Ce travail est une revue systématique de la littérature assortie d'une méta-analyse visant à évaluer le bénéfice potentiel du traitement combiné EMD+SO par rapport aux SO seuls dans les défauts infra-osseux et inter-radiculaires.

II. Contexte général de la prise en charge des lésions infra-osseuses et inter-radiculaires

1. Définition, prévalence et conséquences cliniques des lésions infra-osseuses (LIO) et inter-radiculaires (LIR)

Les LIO (Figure 1A) sont des défauts parodontaux caractérisés par une position plus apicale du fond du défaut par rapport à la crête osseuse résiduelle au niveau de la dent adjacente¹⁷. Les LIR (Figure 1B) sont le défaut tissulaire provoqué par la perte d'attache et l'alvéolyse localisées au niveau des furcations des molaires maxillaires ou mandibulaires. La prévalence des LIO et des LIR augmente avec l'âge et la sévérité de la parodontite¹⁸⁻²². Elle est estimée entre 2-18% des dents pour les LIO¹⁸⁻²³ et à près de 10% des molaires pour des LIR²³.

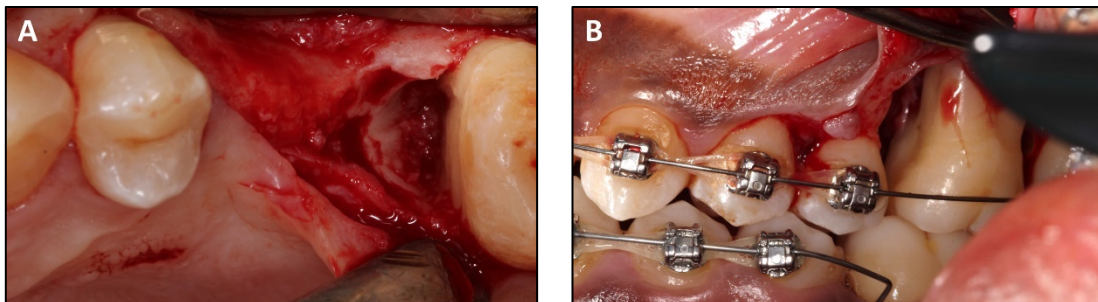


Figure 1 - (A) Lésion infra-osseuse localisée en mésial de 17 (B) Lésion inter-radiculaire localisée en mésial de 16 (Source : iconographie personnelle)

2. Diagnostic, classification et pronostic des LIO et LIR

La classification de Goldman et Cohen (Figure 2) est la plus utilisée pour classer les LIO²⁴. Les LIO y sont classées selon leur morphologie notamment le nombre de parois osseuses résiduelles. En pratique, il est fréquent de rencontrer des LIO avec une morphologie combinée (par exemple, 3 parois dans la partie la plus apicale du défaut et 1 ou 2 parois dans la partie coronaire).

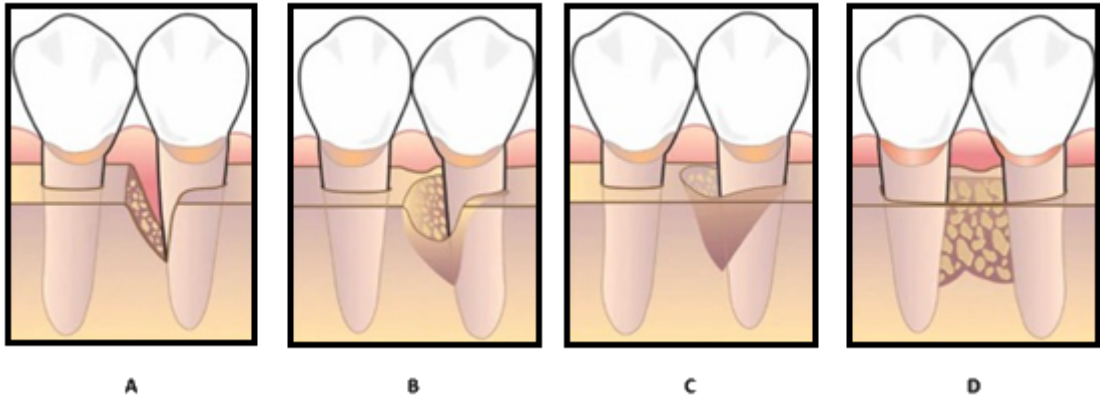


Figure 2 - Classification de Goldman et Cohen : lésion infra-osseuse à (A) 1 paroi (B) 2 parois (C) 3 parois résiduelles (D) Cratère interproximal (illustration de Shaikh et al.)²⁵

Les LIR sont le plus souvent décrites en fonction du degré d'atteinte, à l'aide de la classification de Hamp & Nyman pour la composante horizontale²⁶ (Figure 3) et la classification de Tarnow & Fletcher pour la composante verticale²⁷ (Figure 4).

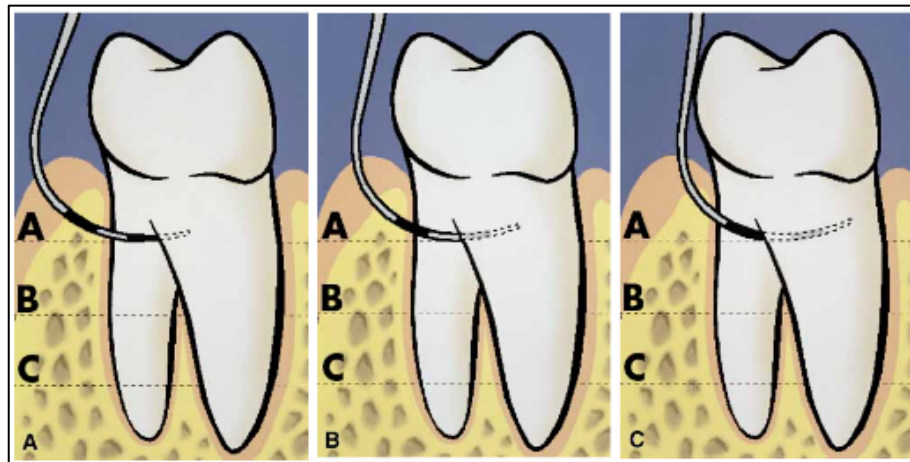


Figure 3 - Classification horizontale des lésions inter-radicales (illustration de Papapanou et al.)¹⁷

(A) Classe I (perte < 3 mm)

(B) Classe II (perte > 3 mm)

(C) Classe III (de part-en-part)

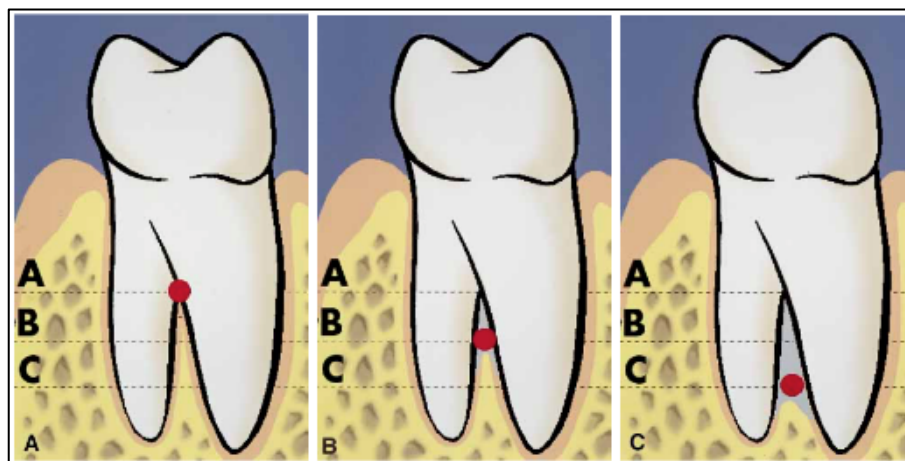


Figure 4 - Classification verticale des lésions inter-radiculaires (illustration de Papapanou et al.)¹⁷

(A) Sous-classe A (atteinte furcataire avec perte osseuse verticale < 3 mm)

(B) Sous-classe B (atteinte furcataire avec perte osseuse verticale de 4 à 6 mm)

(C) Sous-classe C (atteinte furcataire avec perte osseuse verticale ≥ 7 mm)

Après le traitement parodontal non chirurgical (TPNC), des poches profondes résiduelles (PPD ≥ 6 mm) persistent fréquemment au niveau des sites associés à des LIO ou LIR. L'atteinte de la furcation ainsi que la présence de LIO sont associées à un risque de progression de la perte d'attache au niveau des sites concernés et à une augmentation du risque local de perte dentaire^{2,17}.

3. Traitement des LIO et LIR

Un gain d'attache clinique minime et peu prédictible est possible dans les lésions infra-osseuses et inter-radiculaires après une thérapeutique parodontale non chirurgicale. Cependant, un traitement chirurgical complémentaire est souvent nécessaire au niveau de ces sites pour traiter les poches profondes résiduelles²⁸⁻³¹.

Dans les LIO, l'approche chirurgicale améliore la réduction de profondeur de poche à 12 mois de 2,23 mm +/- 1,64 mm, par rapport au traitement non

chirurgical²⁹. Dans les LIR, l'approche chirurgicale améliore le gain d'attache clinique ainsi que la réduction de profondeur de poche de 0,88 mm +/- 1,29 mm et de 1,39 mm +/- 0,99 mm respectivement, en comparaison au traitement non chirurgical³⁰.

Dans la majorité des études, la chirurgie parodontale à visée régénérative est plus efficace qu'un lambeau d'assainissement seul (OFD) dans les LIO/LIR. Selon une méta-analyse récente, la chirurgie de régénération améliore le gain d'attache clinique de 1,34 mm (IC à 95% = [0,95 ; 1,73]) et la réduction de profondeur de poche de 1,20 mm (IC à 95% = [0,85 ; 1,55]) dans les LIO, ce qui représente une amélioration d'environ 80% par rapport à OFD seul³. Des résultats similaires ont été rapportés dans les LIR de classe II pour le gain d'attache clinique (SMD = 1,6 mm, IC à 90% = [0,79 ; 2,39]) ainsi que pour la réduction de profondeur de poche (SMD = 1,29 mm, IC à 90% = [0,3 ; 2,26])⁴. Cette nette supériorité de la chirurgie régénérative explique pourquoi elle est recommandée comme l'approche de choix pour traiter les LIO et LIR de classe II selon les directives cliniques de la Fédération Européenne de Parodontologie (EFP)⁵.

3.1. Rationnel biologique et facteurs pronostiques en régénération parodontale

Des études princeps ont démontré que les cellules du compartiment desmodontal ont la capacité d'induire une régénération des tissus parodontaux lésés³²⁻³⁶. En pratique, le maintien d'un espace de régénération, la stabilité des tissus et du caillot dans cet espace ainsi que la cicatrisation de première intention de la plaie (Figure 5) sont les conditions essentielles pour obtenir une

régénération parodontale³⁷. Cependant, de nombreux autres facteurs liés au patient ou au site peuvent influencer le pronostic de régénération.

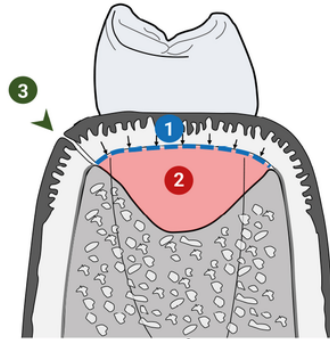


Figure 5 - Conditions nécessaires à la régénération parodontale (illustration de Bravard et al.)³⁸

- (1) Maintien d'un espace de régénération (2) Stabilité du caillot
(3) Cicatrisation de première intention de la plaie

Parmi les facteurs patient-dépendants, le contrôle de plaque et la consommation de tabac sont des facteurs pronostiques à prendre en considération avant toute thérapeutique chirurgicale³⁹.

De multiples facteurs dent- et site-dépendant peuvent également influencer les résultats de chirurgie à visée régénérative. La morphologie du défaut est l'un des facteurs les plus importants. En effet, les résultats dans les LIO étroites à 3 ou 2 parois sont supérieurs et plus prédictibles que dans les LIO larges à 1 paroi¹³. Dans les LIR, le pronostic est principalement conditionné par le degré d'atteinte de la furcation². D'autres facteurs anatomiques comme la hauteur du tronc radiculaire, le nombre de racines ou leur anatomie ont également un impact important sur le pronostic thérapeutique. De plus, la topographie de la furcation est un facteur déterminant pour le succès du traitement. Une divergence importante des racines est souvent associée à un faible pourcentage de fermeture de la furcation après chirurgie de régénération^{39,40}.

Le tracé du lambeau a également un impact significatif sur le résultat de la chirurgie de régénération parodontale. Les lambeaux de préservation papillaire

et les accès chirurgicaux minimalement invasifs sont associés non seulement à une réduction de la morbidité et une cicatrisation plus rapide, mais également à une amélioration clinique supérieure par rapport aux techniques chirurgicales moins conservatrices⁴¹⁻⁴⁷.

4. Stratégies de régénération et biomatériaux

4.1. La régénération tissulaire guidée

La régénération tissulaire guidée (RTG) (Figure 6) est une technique de régénération parodontale historiquement basée sur le principe d'exclusion cellulaire. En pratique, une barrière physique (membrane résorbable ou non résorbable) est placée au-dessus du défaut pour isoler la composante infra-osseuse du compartiment épithélio-conjonctif. Le rôle de cette « barrière mécanique » est de ralentir la prolifération rapide de l'épithélium qui empêche l'expression du potentiel des cellules desmodontales, seules capables de régénérer les tissus parodontaux lésés³²⁻³⁶.



Figure 6 – Régénération tissulaire guidée par application d'une membrane (illustration de Bravard et al.)³⁸

4.2. Le comblement osseux

Le comblement osseux (Figure 7) peut être réalisé à l'aide de différents types de substituts osseux, d'origine autogène, allogène, xénogène ou alloplastique.

Une étude a évalué le potentiel de régénération de différents types de substitut osseux et conclut qu'aucun d'entre eux ne permet d'obtenir une régénération totale¹¹. Le niveau de régénération observé est variable selon les substituts osseux, ne concerne souvent qu'une partie apicale du défaut et est limité en raison de l'encapsulation des particules osseuses dans le tissu conjonctif. Un épithélium de jonction long est observé dans le reste du défaut¹¹.

Néanmoins, le comblement du défaut à l'aide de substitut osseux permet une amélioration des paramètres cliniques dans les LIO⁸ et dans les LIR par rapport à OFD seul^{8,48}. Cette stratégie peut être combinée à d'autres biomatériaux pro-régénératifs afin d'améliorer les résultats.

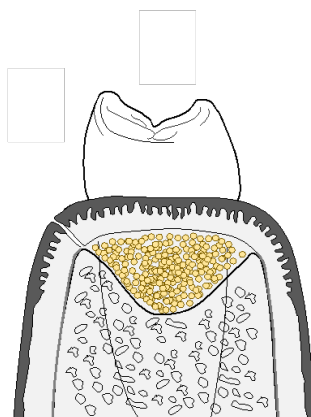


Figure 7 - Comblement du défaut par un substitut osseux (illustration de Bravard et al.)³⁸

4.3. La régénération tissulaire induite

Le concept de régénération tissulaire induite (RTI) est basé sur l'application d'agents biologiques capables de modifier la cicatrisation spontanée et de promouvoir une régénération. L'introduction des protéines dérivées de la matrice

amélaire (EMD) (Figure 8) a permis d'améliorer les résultats cliniques en chirurgie régénérative⁴⁹. Constituées de protéines jouant un rôle important dans la formation radriculaire, les EMD possèdent de nombreuses propriétés biologiques qui expliquent leur intérêt clinique en régénération parodontale^{38,49-53} :

- Inhibition de la prolifération des cellules épithéliales pouvant empêcher la formation d'un épithélium de jonction long ;
- Stimulation de la prolifération et migration des cellules du ligament desmodontal, qui ont le potentiel biologique pour restaurer les structures tissulaires ;
- Diminution de la production des cytokines afin de moduler la réponse inflammatoire locale
- Effet antimicrobien afin de contrôler l'infection locale ;

L'application des EMD est une stratégie de régénération intéressante au vu des résultats cliniques et du faible nombre de complications post-opératoires¹⁶. Sculean *et al.*⁴⁹ ont observé, après application d'EMD, un gain d'attache significatif de 3,4 mm +/- 1,0 mm et 2,9 mm +/- 1,4 mm, tandis qu'un gain d'attache de 2,0 mm +/- 1,2 mm et 1,8 mm +/- 1,1 mm a été observé pour OFD seul, respectivement à 1 et 10 ans de suivi.



Figure 8 - Régénération tissulaire induite par application d'EMD (illustration de Bravard et al.)³⁸

5. Problématique : pertinence clinique des approches combinées en régénération parodontale, le cas de la combinaison EMD+SO

En plus des stratégies individuelles de reconstruction/régénération décrites ci-dessus (monothérapies), il existe des stratégies dites combinées. Le traitement combiné consiste en l'application simultanée de différentes monothérapies afin d'« additionner les avantages » de chaque stratégie⁵⁴. Cela peut être réalisé en combinant différents biomatériaux pour répondre au mieux aux conditions biologiques et cliniques de la régénération parodontale, notamment l'induction et la conduction cellulaire, le maintien de l'espace de régénération et la stabilité du caillot³⁷. La combinaison des protéines dérivées de la matrice amélaire avec un substitut osseux (EMD+SO) est la combinaison la plus étudiée. Elle a été proposée comme un moyen prometteur pour améliorer la prédictibilité des résultats cliniques dans les défauts parodontaux de moins bon pronostic (lésions larges et non « contenantes »)^{3-5,14-16}. En effet, si le substitut osseux (SO) peut fournir un support mécanique, il présente globalement des propriétés régénératives limitées, très hétérogènes selon le type de substitut osseux appliqué^{8,11,14}. Les protéines dérivées de la matrice amélaire (EMD) ont quant à

elles le potentiel biologique nécessaire pour induire une régénération parodontale.

Cependant, elles sont conditionnées sous la forme d'un gel visqueux qui n'a pas les propriétés mécaniques permettant de maintenir un espace sous le lambeau. Ceci explique probablement les moins bons résultats de EMD lorsqu'il est utilisé seul dans des défauts non auto-contenants^{12,13}.

Le bénéfice clinique de la combinaison EMD+SO est en partie démontré par des revues systématiques qui comparent EMD+SO à EMD et montrent une amélioration du niveau d'attache clinique et de la réduction de la profondeur de poche dans le groupe EMD+SO^{3,16,55}. Toutefois, la comparaison EMD+SO à SO seul est très peu documentée. Une seule revue systématique, portant uniquement sur des défauts infra-osseux, a abordé cette question et n'a pas pu démontrer de supériorité de la combinaison EMD+SO par rapport au substitut osseux seul⁵⁶. Les conclusions de cette revue systématique étaient limitées par le faible nombre d'études disponibles (5 essais cliniques seulement). D'autres études cliniques ont depuis abordé cette question, dont certaines qui utilisent également EMD+SO dans les lésions inter-radiculaires⁴. Par conséquent, l'objectif de cette revue systématique est de fournir une évaluation actualisée de l'efficacité clinique de la thérapie combinée (EMD+SO) par rapport à SO seul dans le traitement des LIO et des LIR.

III. Matériel et méthode

1. Protocole et enregistrement

La revue systématique est conforme aux lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)⁵⁷. Le protocole de cette revue est enregistré dans la base de données PROSPERO (numéro d'identification CRD42023466749).

2. Question de recherche et critères d'éligibilité

La question de recherche a été formulée comme suit : « Le traitement combiné associant les protéines dérivées de la matrice amélaire avec un substitut osseux (EMD+SO) est-il supérieur aux substituts osseux seuls (SO) pour le traitement les lésions infra-osseuses et inter-radiculaires ? ».

L'éligibilité des études a été évaluée en utilisant la méthode PICOT (Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Time)⁵⁸.

- Population (P) : patients adultes (≥ 18 ans) atteint de parodontite et présentant au moins une lésion infra-osseuse ou inter-radiculaire nécessitant une chirurgie parodontale à visée régénérative.
- Intervention (I) : traitement à visée régénérative combinant des protéines dérivées de la matrice amélaire avec un substitut osseux (EMD+SO).
- Comparaison (C) : traitement à visée régénérative impliquant l'utilisation de substituts osseux seuls (SO).
- Critères de jugement (O) : les critères de jugement principaux étaient le gain d'attache clinique et la réduction de la profondeur de poche.

Les critères de jugement secondaires étaient le pourcentage de poches parodontales fermées, le succès thérapeutique basé sur les critères composites selon Trombelli *et al*⁵⁹, la cicatrisation des tissus mous, la récession gingivale post-opératoire, la perte dentaire, les résultats des soins perçus par le patient (PROMs) ainsi que les événements indésirables.

- Temps (T) : suivi minimal de 6 mois après la thérapeutique chirurgicale.

Les essais contrôlés randomisés (ECR) incluant un effectif minimal fixé arbitrairement à 10 patients (ou 10 sites) par groupe ont été inclus sans restriction selon la date de publication. Les ECR dont le type de défaut n'est pas précisé ont été exclus. Seuls les articles publiés en anglais ont été retenus.

3. Sources d'informations et stratégie de recherche

Une recherche électronique a été réalisée dans les bases de données Medline, Embase, Web of Science, Wiley et Springer en utilisant une combinaison de mots clés libres et de termes MeSH selon la procédure suivante.

(1) Intervention: ('enamel matrix derivatives' OR 'Emdogain' OR 'amelogenins' OR 'bone graft' OR 'bone substitute' OR 'graft')

(2) Défauts : ('intraony defect' OR 'periodontal defect' OR 'defect' OR 'furcation defect' OR 'interradicular defect')

(3) Étude : ('randomized controlled trials' OR 'RCT' OR 'randomized clinical trials')

(4) Combinaison : (1) AND (2) AND (3)

En complément, une recherche manuelle a été réalisée dans les principales revues de parodontologie (*Journal of Periodontology*, *Journal of Clinical*

Periodontology, Journal of Periodontal Research, International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry) ainsi que dans les revues systématiques antérieures portant sur le traitement chirurgical des lésions infra-osseuses et inter-radicales^{3,4,8,11,14-16,55,56,60-63}.

4. Procédure de sélection des articles

Deux examinateurs indépendants (I.F. et K.A.) ont examiné les titres et résumés de l'ensemble des résultats de la recherche documentaire puis le texte intégral des articles potentiellement éligibles ou pour lesquels les informations contenues dans le titre ou le résumé étaient insuffisantes pour prendre une décision. Tout article considéré comme potentiellement pertinent par au moins un des examinateurs était pris en compte pour une analyse complète. Tout désaccord a été résolu par la discussion. Les articles qui ne remplissaient pas l'ensemble des critères d'éligibilité ont été exclus, et les raisons de leur exclusion ont été reportées. En cas d'informations manquantes, une requête par mail a été adressée aux auteurs des articles concernés.

5. Extraction des données

Les données suivantes ont été extraites des études incluses de façon systématique à l'aide d'un formulaire dédié (feuille de calcul Microsoft® Excel, Microsoft® Office 365) :

- Variation de profondeur de poche : différence moyenne de la profondeur de sondage parodontale exprimée en millimètres avant/après traitement.

- Variation du niveau d'attache clinique : différence moyenne du niveau d'attache clinique exprimée en millimètres avant/après traitement.
- Nombre ou proportion de « poches parodontales fermées » : nombre ou proportion de sites qui présentent une profondeur de sondage ≤ 4 mm après le traitement chirurgical.
- Succès thérapeutique : nombre ou pourcentage de dents/sites qui présentent à la fois un gain d'attache « cliniquement pertinent » (≥ 3 mm) et une fermeture de poche (≤ 4 mm) après traitement⁵⁹.
- Cicatrisation des tissus mous : évaluation qualitative ou quantitative de la cicatrisation muqueuse (retard de cicatrisation, déhiscences, etc.).
- Variation du niveau gingival : différence moyenne de la hauteur de la récession exprimée en millimètres avant/après traitement.
- Perte dentaire : nombre ou pourcentage de dents traitées qui ont finalement été extraites au cours du suivi.

Les résultats des soins perçus par le patient (PROMs) et les événements indésirables ont été collectés sous forme narrative lorsqu'ils étaient disponibles. Les caractéristiques suivantes ont également été récoltées pour chaque étude :

(i) Année de publication, (ii) Design de l'étude (bouche séparée ou analyse en parallèle, unicentrique ou multicentrique), (iii) Caractéristiques de la population incluant l'âge, le sexe, le nombre de participants et de sites traités, (iv) Caractéristiques des lésions infra-osseuses ou inter-radiculaires incluant le nombre de parois pour les LIO, la classification verticale et horizontale pour les LIR, (v) la technique chirurgicale et les biomatériaux utilisés, (vi) la durée du suivi.

6. Qualité méthodologique et évaluation du risque de biais

L'évaluation de la qualité méthodologique a été conduite avec l'outil ROB-2 de la collaboration Cochrane^{64,65} basé sur l'évaluation de cinq domaines : procédure de randomisation, écarts par rapport aux interventions prévues, données manquantes sur les résultats, mesure des résultats et sélection du résultat approprié. Chaque étude peut être classée comme étant à :

- A. Faible risque de biais (biais plausible peu susceptible de modifier sérieusement les résultats) si l'ensemble des critères sont remplis.
- B. Risque de biais incertain (biais plausible qui incite à des réserves) si un ou plusieurs critères sont partiellement remplis.
- C. Risque élevé de biais (biais plausible qui affaiblit sérieusement le niveau de confiance dans les résultats) si un ou plusieurs critères ne sont pas remplis.

7. Synthèse des résultats et méta-analyse

7.1. Synthèse qualitative

Un résumé narratif des principales caractéristiques ainsi que des résultats des études incluses a été fourni.

7.2. Synthèse quantitative

La méta-analyse a été réalisée par le Département de Biostatistiques du CHU de Lille. Pour les principaux critères d'évaluation (réduction de la profondeur de poche et gain d'attache clinique), la moyenne +/- l'écart-type ont été extraites des mesures initiales (T_0) et de suivi (T_1 6 mois ou $T_2 \geq 12$ mois) dans chaque groupe de traitement ainsi que la moyenne +/- écart-type de l'évolution des mesures

entre T_0 et T_1/T_2 . Lorsque les moyennes +/- écart-type n'étaient pas indiquées dans le texte, elles ont été estimées à partir des figures ou en utilisant les valeurs médianes et l'intervalle interquartile selon l'hypothèse d'une distribution normale des données. Lorsque l'écart-type de la variation entre T_0 et T_1/T_2 n'était pas fourni (dans le texte ou les figures) et ne pouvait pas être estimé à partir des valeurs médianes, les écarts-types de variation ont été estimés en utilisant la moyenne des écarts-types des mesures (entre T_0 et T_1/T_2) en supposant une corrélation entre les mesures répétées de 0,5.

Les différences moyennes de variation de la profondeur de poche et du gain d'attache clinique à 6 mois ou ≥ 12 mois entre le groupe expérimental (EMD+SO) et le groupe contrôle (SO) ont été calculées pour chaque étude en tant que mesure de la taille d'effet.

L'hétérogénéité de la taille d'effet a été quantifiée à l'aide d'un test d'homogénéité basé sur les statistiques Q et en calculant les statistiques I^2 ; l'hétérogénéité a été interprétée en évaluant les valeurs I^2 comme faibles, modérées et élevées pour des seuils I^2 de 25%, 50% et 75%, respectivement.

La taille d'effet combinée a été estimée pour chaque critère en utilisant la méthode de la variance inverse pondérée avec un modèle à effet fixe ou un modèle à effet aléatoire (DerSimonian et Laird) dans le cas d'une hétérogénéité substantielle ($I^2 > 50\%$).

Les lésions infra-osseuses ou inter-radiculaires ont été analysées séparément. Compte tenu du nombre limité d'études, aucune évaluation graphique du biais de publication (funnel-plot) et aucune tentative d'explication de l'hétérogénéité par méta-régression n'a été effectuée.

Les tests statistiques ont été effectués avec un risque de première espèce α bilatéral de 0,05. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Review Manager de la Collaboration Cochrane (RevMan ; édition 5.4).

IV. Résultats

Au total, 2 025 articles ont été identifiés (1 694 par la recherche électronique, 331 par la recherche manuelle). Après élimination des doublons, 1 583 titres et résumés ont été examinés et 42 articles éligibles ont été évalués. Neuf études ont finalement été incluses dans la synthèse narrative et la méta-analyse (Figure 9). Les études exclues et les raisons de leur exclusion sont présentées en Annexe 1.

1. Caractéristiques de l'étude

Le tableau 1 présente les principales caractéristiques des études incluses. Toutes les études étaient des essais cliniques contrôlés randomisés (8 en groupes parallèles et 1 en bouche divisée), avec un suivi de 6 à 24 mois, publiés entre 2002 et 2020. Au total, 304 patients (221 LIO et 88 LIR) ont été analysés. Quatre études incluaient des fumeurs⁶⁶⁻⁶⁹. Différents types de substituts osseux ont été utilisés, notamment des SO xénogéniques bovins ou porcins^{66,68,70}, des céramiques synthétiques bioactives ou bioverres^{67,71,72} ou des SO allogéniques^{69,73,74}. Trois études présentaient un risque élevé de biais^{68,70,74} et six un risque de biais incertain^{66,67,69,71-73} (Figure 10).

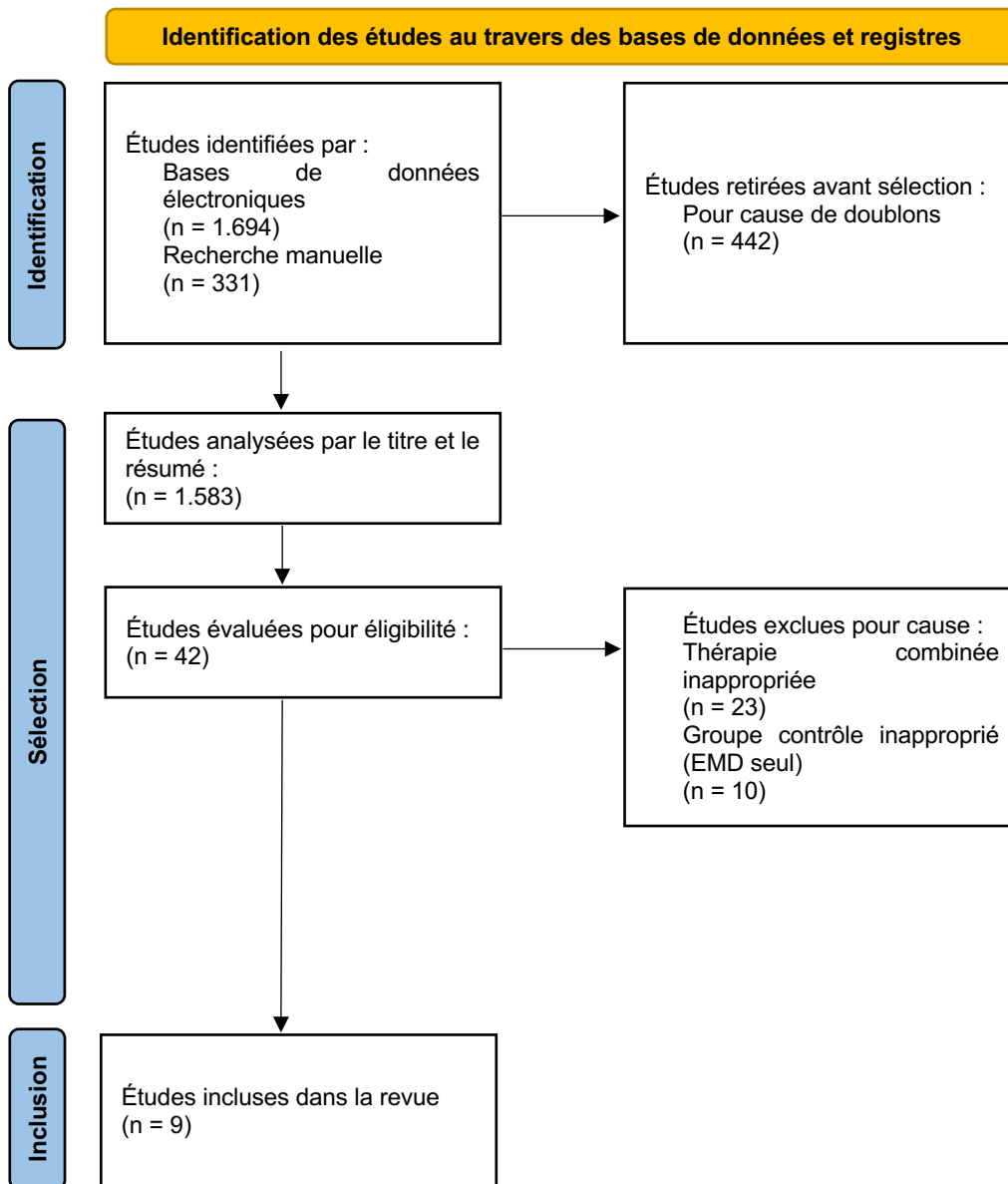


Figure 9 – Diagramme de flux de la recherche de littérature (Source : PRISMA Statement)

Référence	Type d'étude	Suivi	Type de défaut	Type de substitut osseux	Groupe test	Groupe contrôle	Nombre de patients		Fumeurs		Nombre de défauts		Morphologie du défaut
							Test	Contrôle	Test	Contrôle	Test	Contrôle	
Scheyer et al. 2002	ECR Bouche séparée	6 mois	LIO	Xénogreffe	EMD+BDX	BDX	17	17	3		17	17	<u>Test :</u> 14 2-3 parois 3 3 parois <u>Contrôle :</u> 13 2-3 parois 4 3 parois
Sculean, Chiantella et al. 2002	ECR Parallèle	12 mois	LIO	Xénogreffe	EMD+BDX	BDX	12	12	2	3	12	12	<u>Test :</u> 2 1 paroi 6 2 parois 4 3 parois <u>Contrôle :</u> 2 1 paroi 5 2 parois 5 3 parois
Sculean, Barbé et al. 2002	ECR Parallèle	12 mois	LIO	Céramique bioactive	EMD+BG	BG	14	14	4	3	14	14	<u>Test :</u> 3 1-2 parois 9 2 parois 2 3 parois <u>Contrôle :</u> 4 1-2 parois 8 2 parois 2 3 parois

Hoidal et al. 2008	ECR Parallèle	6 mois	LIO	Allogreffe	EMD+DFDBA	DFDBA	32	4	3	17	20	<u>Test :</u> 1 1 paroi 1 2 parois 6 3 parois 9 combinés <u>Contrôle :</u> 2 1 paroi 1 2 parois 6 3 parois 11 combinés
Aspriello et al. 2011	ECR Parallèle	12 mois	LIO	Allogreffe	EMD+DFDBA	DFDBA	28	28	Fumeurs exclus	28	28	<u>Test :</u> 14 2 parois 14 3 parois <u>Contrôle :</u> 13 2 parois 15 3 parois
Jaiswal et al. 2013	ECR Parallèle	12 mois	LIR	Allogreffe	EMD+DFDBA	DFDBA	30		Fumeurs exclus	30		LIR de classe II sur molaires mandibulaires
Peres et al. 2013	ECR Parallèle	6 mois	LIR	Céramique bioactive	EMD+ β TCP/HA	β TCP/HA	15	15	Fumeurs exclus	15	15	LIR de classe II
Queiroz et al. 2016	ECR Parallèle	6 et 12 mois	LIR	Céramique bioactive	EMD+ β TCP/HA	β TCP/HA	14	14	Fumeurs exclus	14	14	LIR de classe II sur molaires mandibulaires
Lee et al. 2020	ECR Parallèle	6 à 24 mois	LIO	Xéno greffe	EMD+DPBM	DPBM	20	22	Fumeurs exclus	20	22	<u>Test :</u> 20 1 paroi <u>Contrôle :</u> 22 1 paroi

Tableau 1 – Tableau récapitulatif de l'ensemble des études incluses dans l'analyse

ECR : essai clinique contrôlé randomisé ; LIO : lésion infra-osseuse ; LIR : lésion inter-radriculaire ; EMD : protéines dérivées de la matrice amélaire ; BDX : Xéno greffe dérivée d'os bovin ;

BG : Céramique bioactive ou bioverres ; DFDBA : Allogreffe déminéralisée ; β TCP/HA : β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite ; DPBM : Os minéral porcin déminéralisé

	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Scheyer et al. 2002	!	+	+	+	!	!
Sculean, Chiantella et al. 2002	-	-	-	-	!	-
Sculean, Barbé et al. 2002	!	+	+	+	!	!
Hoidal et al. 2008	+	+	+	+	!	!
Aspriello et al. 2011	+	+	+	+	!	!
Jaiswal et al. 2013	+	-	-	+	!	-
Peres et al. 2013	+	!	+	+	+	!
Queiroz et al. 2016	+	+	+	+	!	!
Lee et al. 2020	+	+	+	-	!	-

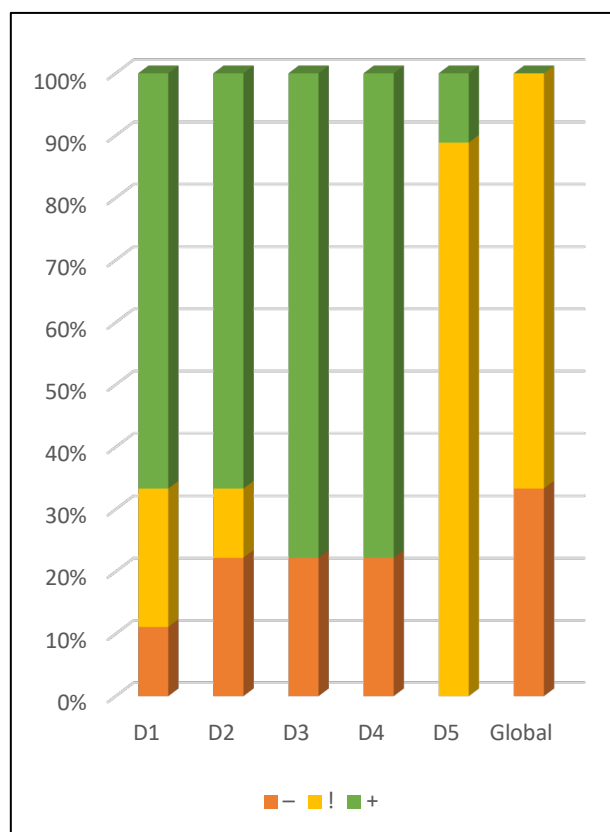


Figure 10 – Risque de biais des études incluses (ROB 2.0)

(Source : Microsoft® Excel, Microsoft® Office 365)

D1 : procédure de randomisation ; D2 : écarts par rapport aux interventions prévues ; D3 : données manquantes sur les résultats ; D4 : mesure des résultats ; D5 : sélection du résultat approprié.

2. Gain d'attache clinique

La combinaison EMD+SO procure un gain d'attache supplémentaire dans les LIO à 12 mois^{67,68,70,73} (Figure 11) (SMD = 0,67 mm, IC à 95% [0,44 ; 0,90], $p < 0,00001$) mais aucune différence n'a été trouvée dans les LIR^{72,74} (Figure 13C, Annexe 2) (SMD = 0,77 mm, IC à 95% [-0,19 ; 1,73], $p = 0,11$).

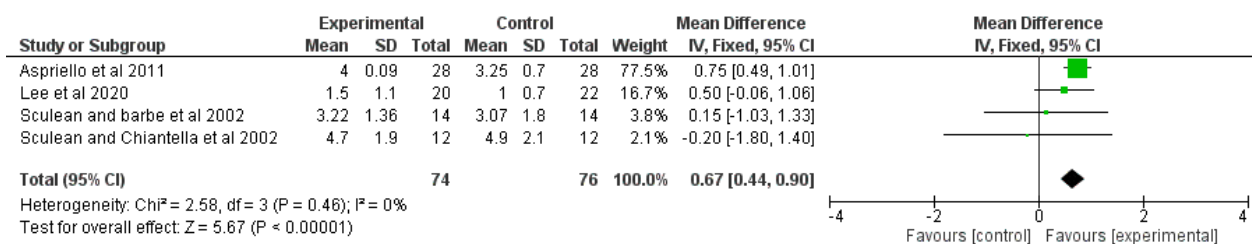


Figure 11 - Gain d'attache clinique dans les lésions infra-osseuses à 12 mois

À 6 mois, aucune différence n'a été détectée entre les groupes EMD+SO ou SO seul ni dans les LIO^{66,69} (SMD = -0,02 mm, IC à 95% [-0,63 ; 0,59], p = 0,95), ni dans les LIR^{71,72,74} (SMD = 0,48 mm, IC à 95% [-0,17 ; 1,14], p = 0,15) (Figures 13A et 13B, Annexe 2).

3. Réduction de la profondeur de poche

Sur la base des résultats des études avec 6 mois de recul, la méta-analyse ne détecte aucune différence entre les groupes EMD+SO ou SO seul en termes de réduction de la profondeur de poche dans les LIO^{66,69} (Figure 13D, Annexe 2) (SMD = 0,19 mm, IC à 95% [-0,34 ; 0,72], p = 0,48). La différence moyenne était à la limite de la significativité statistique pour les LIR^{71,72,74} (Figure 12) (SMD = 0,45 mm, IC à 95% [0,00 ; 0,90], p = 0,05).

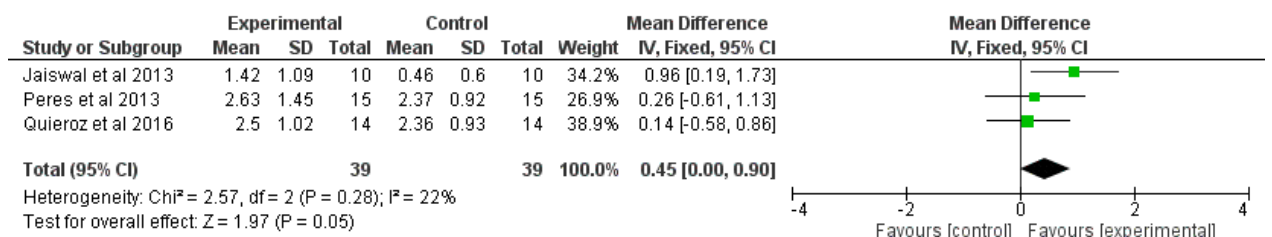


Figure 12 - Réduction de la profondeur de poche dans les lésions inter-radiculaires à 6 mois

Sur la base des études avec au moins 12 mois de recul, la méta-analyse ne met en évidence aucune différence entre les groupes EMD+SO ou SO seul ni dans les LIO^{67,68,70,73} (SMD = 0,42 mm, IC à 95% [-0,17 ; 1,01], p = 0,16), ni dans les LIR^{72,74} (SMD = 0,50 mm, IC à 95% [-0,35 ; 1,35], p = 0,25) (Figures 13E et 13F, Annexe 2).

Dans les études avec un recul de 6 mois, un niveau d'hétérogénéité faible à modéré a été détecté pour la réduction de la profondeur de poche ($I^2 = 0\%$, $p = 0,73$; $I^2 = 22\%$, $p = 0,28$) ainsi que pour le gain d'attache clinique ($I^2 = 0\%$, $p = 0,68$; $I^2 = 50\%$, $p = 0,14$). Dans les études avec un recul de 12 mois, le niveau d'hétérogénéité était faible à élevé pour la réduction de la profondeur de poche ($I^2 = 78\%$, $p = 0,004$; $I^2 = 60\%$, $p = 0,11$) ainsi que pour le gain d'attache clinique ($I^2 = 0\%$, $p = 0,46$; $I^2 = 76\%$, $p = 0,04$).

4. Autres critères d'évaluation

Aucune étude n'a rapporté de perte dentaire ni évalué le taux de succès basé sur des critères composites⁵⁹. Cependant, le nombre de poches fermées a pu être obtenu pour une étude après requête auprès des auteurs⁷⁰. Dans cette étude, limitée à des LIO à une paroi, environ 5 % des sites traités avec un SO seul présentaient une "poche fermée" ($PPD \leq 4\text{mm}$) (1 site sur 22 à 2 ans et 1 site sur 18 à 4 ans). Aucune poche fermée n'a été observée dans le groupe EMD+SO.

5. PROMs et événements indésirables

Une seule étude a évalué les PROMs et rapporte une réduction de l'intensité de la douleur ($p = 0,046$), de sa durée ($p = 0,033$) et de l'œdème ($p = 0,022$) dans le groupe EMD+SO par rapport au groupe SO seul⁷⁰. Dans la même étude, des événements indésirables mineurs ont été rapportés, notamment une déhiscence et/ou une fenestration, un gonflement persistant, un saignement spontané et une ulcération dans 5 %, 10 %, 5 % et 10 % des sites traités respectivement pour le groupe EMD+SO et dans 18,2 %, 27,3 %, 9,1 % et 4,5 % des sites traités respectivement pour le groupe SO seul.

V. Discussion

En chirurgie parodontale à visée régénérative, le traitement combiné fait référence à l'application simultanée de plusieurs stratégies de reconstruction pour obtenir un effet additif⁵⁴. En d'autres termes, la thérapie combinée est censée procurer un avantage significatif par rapport aux monothérapies. Des revues systématiques ont documenté l'amélioration des résultats avec EMD+SO par rapport à EMD seul, mais la question du bénéfice potentiel de la thérapie combinée par rapport à un SO seul restait controversée⁵⁶. Pour répondre à cette question, cette revue systématique a analysé les données de 9 ECR, incluant un total de 309 défauts parodontaux infra-osseux ou inter-radiculaires chez 304 patients traités soit avec la combinaison EMD+SO, soit avec SO seul. Les résultats cliniques ont été évalués à court terme (6 mois) et à moyen terme (≥ 12 mois), ce qui correspond aux durées de suivi classiques rapportées dans la majorité des études cliniques en régénération parodontale.

1. Principaux résultats

Notre méta-analyse a permis de détecter un gain d'attache clinique supplémentaire dans les défauts infra-osseux traités par EMD+SO par rapport à SO seul dans les études avec un suivi ≥ 12 mois. Le gain d'attache supplémentaire estimé (SMD = 0,67 mm, IC à 95% [0,44 ; 0,90], $p < 0,00001$) est comparable à celui observé par Matarasso *et al.*, en comparant EMD+SO à EMD seul (SMD = 0,37 ; IC à 95% [0,20 ; 0,54])⁵⁵. Toutefois, ce bénéfice clinique n'a pas pu être confirmé dans les défauts de furcation, même si la différence moyenne était à la limite de la significativité statistique pour la réduction de poche à 6 mois dans les LIR, en faveur du groupe combiné. L'effet positif observé dans les LIO suggère que les protéines dérivées de la matrice amélaire pourraient

potentialiser les résultats du traitement chirurgical en favorisant et en accélérant la régénération parodontale et la cicatrisation des plaies, et en réduisant le risque de complications post-opératoires conduisant à de meilleurs résultats cliniques⁷⁵⁻⁷⁹. Dans ce sens, il est intéressant de noter que l'ajout des EMD semble effectivement améliorer la cicatrisation précoce même si ce critère n'est que très rarement évalué. En effet, le risque de déhiscence ou de fenestration du lambeau et de gonflement persistant à 14 jours post-opératoire apparaît 2 à 3 fois plus faible dans le groupe EMD+SO que dans le groupe SO seul (1 seule étude)⁷⁰. En chirurgie régénérative, la fermeture précoce et le maintien de la stabilité de la plaie au cours des premières semaines post-chirurgicales sont un facteur clé de réussite^{37,80,81}. L'importance critique de la cicatrisation primaire a été démontrée par Trombelli *et al* dans une étude rétrospective sur les procédures de régénération par RTG (membranes). Cette étude montre un gain osseux significativement plus faible lorsque la membrane a été exposée pendant les phases précoces de cicatrisation⁸². D'après une revue systématique comparant la cicatrisation précoce dans différentes stratégies de régénération parodontale, la déhiscence du lambeau n'a été enregistrée que dans 3% des sites traités par EMD contre 22 % de déhiscence du lambeau/exposition de la membrane dans des défauts traités par RTG (membranes)⁷⁹. *In vitro*, l'ajout d'EMD au SO montre un effet positif sur l'adhésion, la prolifération et la différenciation cellulaire, ainsi que sur la régulation des mécanismes biologiques impliqués dans la cicatrisation des tissus, ce qui pourrait expliquer ces résultats⁸³⁻⁸⁷. Pour étayer davantage l'utilisation du SO en combinaison avec l'EMD, il a également été avancé que les SO seuls seraient moins susceptibles de promouvoir une « vraie » régénération parodontale en raison de l'encapsulation des particules dans le tissu conjonctif¹¹. Cependant, il est important de tempérer cette affirmation en soulignant que même si EMD est un agent pro-régénérateur efficace, des preuves histologiques

de régénération parodontale ont été rapportées dans moins de 50 % des défauts traités avec ce biomatériau¹¹. Par ailleurs, aucune corrélation n'a été établie à ce jour entre le résultat histologique du traitement et le succès clinique en termes de stabilité à long terme des résultats et de pronostic de survie de la dent sur arcade.

2. Comparaison avec la littérature actuelle

Nos résultats sont cohérents avec ceux d'une récente revue systématique et méta-analyse en réseau, évaluant l'effet d'une large gamme d'agents biologiques y compris des produits autologues dérivés du sang (incluant PRP et PRF), des protéines dérivées de la matrice amélaire ainsi que des facteurs de croissance (rhPDGF-BB). Ces résultats mettent en évidence que l'adjonction d'agents biologiques (tous types confondus) à un substitut osseux peut améliorer les résultats cliniques et radiographiques par rapport au substitut osseux seul⁵².

De précédentes revues de littérature n'avaient pas réussi à démontrer un effet adjuvant des protéines dérivées de la matrice amélaire sur les substituts osseux dans le traitement des défauts infra-osseux^{56,61}. Notons que la revue systématique de Troiano *et al* n'a inclus que 5 essais cliniques randomisés et que Miron *et al* n'ont pas réalisé de méta-analyse de leurs résultats. L'inclusion d'un plus grand nombre d'études explique probablement que nous ayons réussi à détecter des différences significatives entre les groupes malgré une hétérogénéité modérée à élevée. Toutefois, il est surprenant que l'association EMD+SO ait abouti à une amélioration en termes de gain d'attache clinique mais pas de réduction de poche. Ce paradoxe apparent est également observé dans la méta-analyse de Matarasso *et al.*, qui compare l'association EMD+SO à EMD seul⁵⁵. L'explication de ce résultat ne peut être que spéculative. Étant donné que le calcul du niveau d'attache clinique prend en compte la profondeur de poche et

la hauteur de la récession gingivale éventuelle, nous émettons l'hypothèse que l'amélioration du gain d'attache clinique dans le groupe EMD+SO pourrait être lié à une récession gingivale post-opératoire plus faible. En effet, certaines études ont montré un effet clinique positif de l'utilisation de EMD dans les chirurgies de recouvrement radiculaire (traitement de récessions gingivales), ainsi qu'une augmentation significative de l'expression de facteurs biologiques impliqués dans la cicatrisation des tissus mous tels que VEGF. Ces éléments suggèrent que les EMD pourraient améliorer la cicatrisation des tissus mous⁸⁸ et potentiellement limiter le risque de récession gingivale post-opératoire. En raison du manque de données sur les valeurs des récessions gingivales post-opératoires dans les études sélectionnées, nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse sur ce paramètre pour confirmer cette hypothèse.

3. Limites de l'étude

Le faible nombre d'études incluses est une limite évidente de cette revue systématique. Par ailleurs, il faut prendre en considération que la méta-analyse a combiné les résultats d'études utilisant différents tracés de lambeaux, sur des défauts de morphologie hétérogène et traités par des substituts osseux variés.

En raison du manque de données, nous n'avons pas pu réaliser une analyse en sous-groupe basée sur ces facteurs qui sont connus pour influencer les résultats des traitements de chirurgie régénérative^{11,44-46,60,89}. Il convient également de noter qu'une seule étude a rapporté un suivi supérieur à 1 an. Toutes ces raisons font que de nouvelles études sont nécessaires afin de renforcer le niveau de preuve des conclusions de cette revue systématique.

VI. Conclusion

Malgré les limites de la revue systématique et le nombre limité d'études, la méta-analyse a permis de détecter un gain d'attache clinique additionnel au niveau des lésions infra-osseuses traités par EMD+SO par rapport à un substitut osseux seul. Ce bénéfice n'a pas pu être confirmé dans les lésions inter-radiculaires. Cette méta-analyse est la première à démontrer un potentiel effet adjuvant cliniquement décelable des protéines dérivées de l'émail sur les substituts osseux. Ces résultats sont une contribution au rationnel scientifique de l'utilisation des stratégies combinées pour le traitement des défauts parodontaux infra-osseux. Les résultats observés devront être confirmés dans des travaux futurs.

ANNEXE 1

Thérapie combinée inappropriée (n = 23)

- 1) Shirmohammadi A, Chitsazi MT, Lafzi A. A clinical comparison of autogenous bone graft with and without autogenous periodontal ligament graft in the treatment of periodontal intrabony defects. *Clin Oral Investig.* 2009 Sep;13(3):279-86.
- 2) Saini N, Sikri P, Gupta H. Evaluation of the relative efficacy of autologous platelet-rich plasma in combination with β -tricalcium phosphate alloplast versus an alloplast alone in the treatment of human periodontal infrabony defects: a clinical and radiological study. *Indian J Dent Res.* 2011 Jan-Feb;22(1):107-15.
- 3) Luepke PG, Mellonig JT, Brunsvold MA. A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcations. *J Clin Periodontol.* 1997 Jun;24(6):440-6.
- 4) Wallace SC, Gellin RG, Miller MC, Mishkin DJ. Guided tissue regeneration with and without decalcified freeze-dried bone in mandibular Class II furcation invasions. *J Periodontol.* 1994 Mar;65(3):244-54.
- 5) Taheri M, Molla R, Radvar M, Sohrabi K, Najafi MH. An evaluation of bovine derived xenograft with and without a bioabsorbable collagen membrane in the treatment of mandibular Class II furcation defects. *Aust Dent J.* 2009 Sep;54(3):220-7.
- 6) Pradeep AR, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E, Naik SB. Platelet-Rich Fibrin Combined With a Porous Hydroxyapatite Graft for the Treatment of 3-Wall Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017 Dec;88(12):1288-1296.
- 7) Baghele O, Thorat M, Malpani P. Clinical and radiographic evaluation of platelet-rich fibrin and bone graft material (β -tricalcium phosphate + hydroxyapatite) in the treatment of intrabony defects of periodontitis patients: a randomized controlled trial. *Quintessence Int.* 2023 Jun 26;54(6):472-483.
- 8) Agarwal A, Manjunath RGS, Sethi P, Shankar GS. Platelet-rich fibrin in combination with decalcified freeze-dried bone allograft for the management of mandibular degree II furcation defect: A randomised controlled clinical trial. *Singapore Dent J.* 2019 Dec;39(1):33-40.
- 9) Anderegg CR, Martin SJ, Gray JL, Mellonig JT, Gher ME. Clinical evaluation of the use of decalcified freeze-dried bone allograft with guided tissue regeneration in the treatment of molar furcation invasions. *J Periodontol.* 1991 Apr;62(4):264-8.
- 10) Belal MH, Al-Noamany FA, El-Tonsy MM, El-Guindy HM, Ishikawa I. Treatment of human class II furcation defects using connective tissue grafts, bioabsorbable membrane, and resorbable hydroxylapatite: a comparative study. *J Int Acad Periodontol.* 2005 Oct;7(4):114-28.
- 11) Agarwal A, Gupta ND. Comparative evaluation of decalcified freeze-dried bone allograft use alone and in combination with polylactic acid, polyglycolic acid membrane in the treatment of noncontained human periodontal infrabony defects. *Quintessence Int.* 2012 Oct;43(9):761-8.
- 12) Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2004 Dec;75(12):1668-77.
- 13) Samarth G, Kolte A, Kolte R, Bajaj V. Comparative evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft with and
- 14) Kaushick BT, Jayakumar ND, Padmalatha O, Varghese S. Treatment of human periodontal infrabony defects

- without concentrated growth factor membrane in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023 Apr;27(4):1645-1657.
- 15) Döri F, Kovács V, Arweiler NB, Huszár T, Gera I, Nikolidakis D, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral: a pilot study. *J Periodontol*. 2009 Oct;80(10):1599-605.
- 17) Sezgin Y, Uraz A, Taner IL, Çulhaoğlu R. Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral. *Braz Oral Res*. 2017 Jan 26;31:e15.
- 19) Chen CC, Wang HL, Smith F, Glickman GN, Shyr Y, O'Neal RB. Evaluation of a collagen membrane with and without bone grafts in treating periodontal intrabony defects. *J Periodontol*. 1995 Oct;66(10):838-47.
- 21) Shah KK, Kolte RA. Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft in Combination with Chorion Membrane in the Treatment of Grade II Furcation Defects: A Randomized Controlled Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019 Sep/Oct;39(5):659-667.
- 23) Gupta J, Gill AS, Sikri P. Evaluation of the relative efficacy of an alloplast used alone and in conjunction with an osteoclast inhibitor in the treatment of human periodontal intrabony defects: a clinical and radiological study. *Indian J Dent Res*. 2011 Mar-Apr;22(2):225-31.
- with hydroxyapatite + β tricalcium phosphate bone graft alone and in combination with platelet rich plasma: a randomized clinical trial. *Indian J Dent Res*. 2011 Jul-Aug;22(4):505-10.
- 16) Saito A, Bizenjima T, Takeuchi T, Suzuki E, Sato M, Yoshikawa K, Kitamura Y, Matsugami D, Aoki H, Kita D, Imamura K, Irokawa D, Seshima F, Tomita S. Treatment of intrabony periodontal defects using rhFGF-2 in combination with deproteinized bovine bone mineral or rhFGF-2 alone: A 6-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2019 Mar;46(3):332-341.
- 18) Trejo PM, Weltman R, Caffesse R. Treatment of intraosseous defects with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified freeze-dried bone allograft: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2000 Dec;71(12):1852-61.
- 20) Markou N, Pepelassi E, Vavouraki H, Stamatakis HC, Nikolopoulos G, Vrotsos I, Tsiklakis K. Treatment of periodontal endosseous defects with platelet-rich plasma alone or in combination with demineralized freeze-dried bone allograft: a comparative clinical trial. *J Periodontol*. 2009 Dec;80(12):1911-9.
- 22) Maroo S, Murthy KR. Treatment of periodontal intrabony defects using β -TCP alone or in combination with rhPDGF-BB: a randomized controlled clinical and radiographic study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014 Nov-Dec;34(6):841-7.

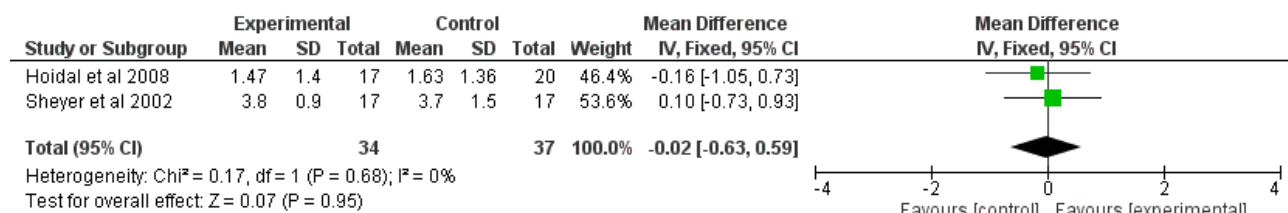
Groupe contrôle inapproprié (EMD seuls) (n = 10)

- 1) Meyle J, Hoffmann T, Topoll H, Heinz B, Al-Machot E, Jervøe-Storm PM, Meiss C, Eickholz P, Jepsen S. A multi-centre randomized controlled clinical trial on the treatment of intra-bony defects with enamel matrix derivatives/synthetic bone graft or enamel matrix derivatives alone: results after 12 months. *J Clin Periodontol.* 2011 Jul;38(7):652-60.
- 2) De Leonardis D, Paolantonio M. Enamel matrix derivative, alone or associated with a synthetic bone substitute, in the treatment of 1- to 2-wall periodontal defects. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4):444-55.
- 3) Hoffmann T, Al-Machot E, Meyle J, Jervøe-Storm PM, Jepsen S. Three-year results following regenerative periodontal surgery of advanced intrabony defects with enamel matrix derivative alone or combined with a synthetic bone graft. *Clin Oral Investig.* 2016 Mar;20(2):357-64.
- 4) Pietruska M, Pietruski J, Nagy K, Brex M, Arweiler NB, Sculean A. Four-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative alone or combined with a biphasic calcium phosphate. *Clin Oral Investig.* 2012 Aug;16(4):1191-7.
- 5) Velasquez-Plata D, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 2002 Apr;73(4):433-40.
- 6) Sculean A, Pietruska M, Schwarz F, Willershausen B, Arweiler NB, Auschill TM. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2005 Jan;32(1):111-7.
- 7) Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 2004 Oct;75(10):1309-18.
- 8) Yilmaz S, Cakar G, Yildirim B, Sculean A. Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol.* 2010 Jun;37(6):544-50.
- 9) Jepsen S, Topoll H, Rengers H, Heinz B, Teich M, Hoffmann T, Al-Machot E, Meyle J, Jervøe-Storm PM. Clinical outcomes after treatment of intra-bony defects with an EMD/synthetic bone graft or EMD alone: a multicentre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2008 May;35(5):420-8.
- 10) Losada M, González R, Garcia AP, Santos A, Nart J. Treatment of Non-Contained Infrabony Defects With Enamel Matrix Derivative Alone or in Combination With Biphasic Calcium Phosphate Bone Graft: A 12-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017 May;88(5):426-435.

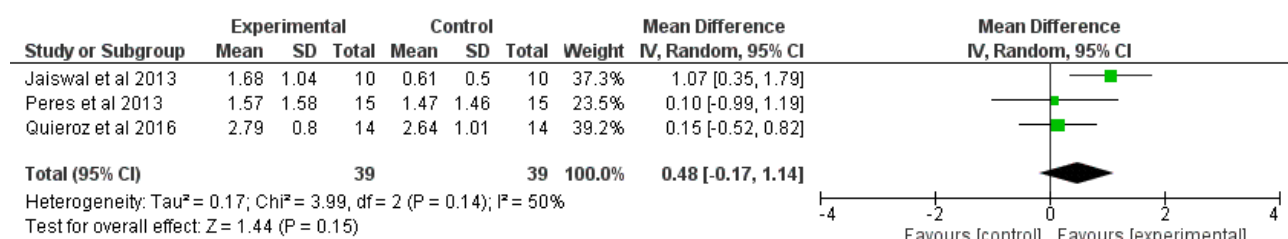
ANNEXE 2

Figure 13 – Méta-analyse évaluant les bénéfices de la thérapie combinée dans la régénération des défauts parodontaux infra-osseux et inter-radicaux.

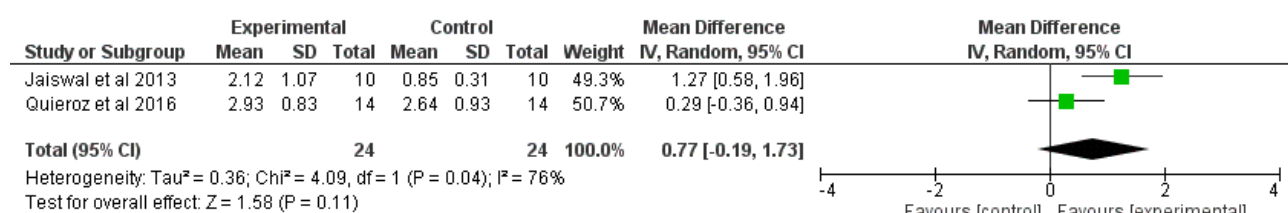
(A) – Gain d'attache clinique dans les défauts infra-osseux à 6 mois



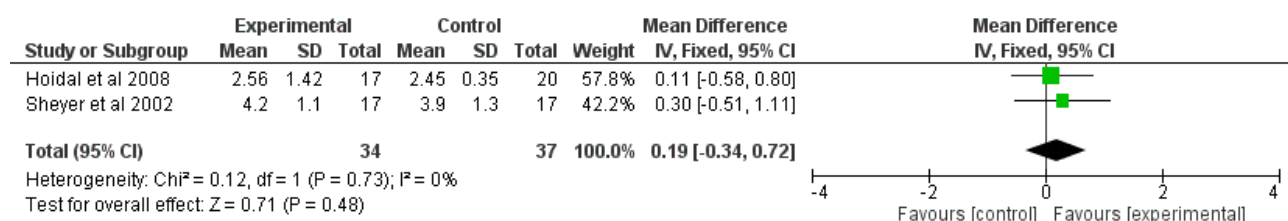
(B) – Gain d'attache clinique dans les défauts inter-radicaux à 6 mois



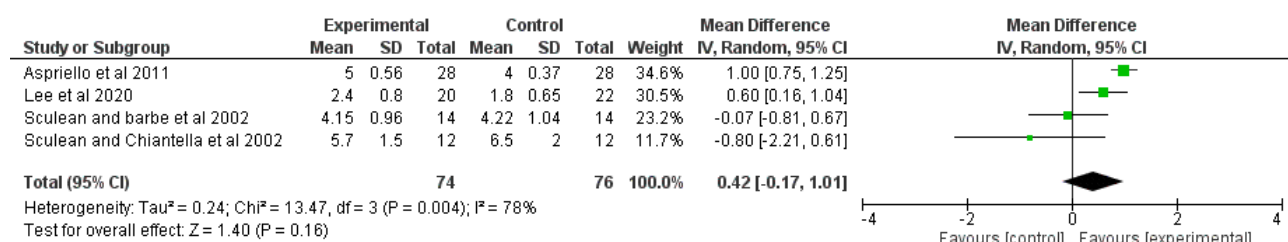
(C) – Gain d'attache clinique dans les défauts inter-radicaux à 12 mois



(D) – Réduction de la profondeur de poche dans les défauts infra-osseux à 6 mois



(E) – Réduction de la profondeur de poche dans les défauts infra-osseux à 12 mois



(F) – Réduction de la profondeur de poche dans les défauts inter-radicaux à 12 mois

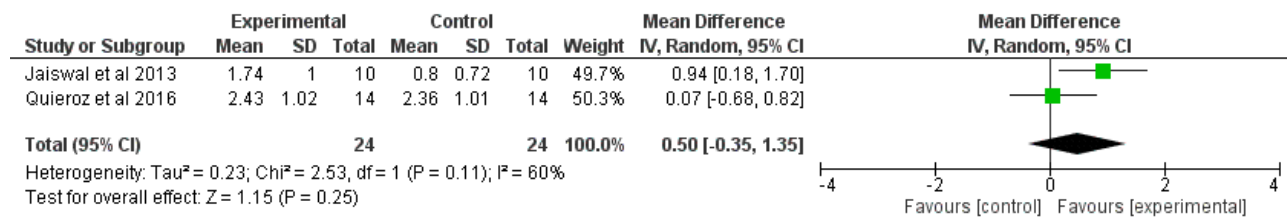


TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - (A) Lésion infra-osseuse localisée en mésial de 17 (B) Lésion inter-radiculaire localisée en mésial de 16 (Source : iconographie personnelle).....	14
Figure 2 - Classification de Goldman et Cohen : lésion infra-osseuse à (A) 1 paroi (B) 2 parois (C) 3 parois résiduelles (D) Cratère interproximal (illustration de Shaikh et al.) ²⁵	15
Figure 3 - Classification horizontale des lésions inter-radiculaires (illustration de Papapanou et al.) ¹⁷	15
Figure 4 - Classification verticale des lésions inter-radiculaires (illustration de Papapanou et al.) ¹⁷	16
Figure 5 - Conditions nécessaires à la régénération parodontale (illustration de Bravard et al.) ³⁸	18
Figure 6 – Régénération tissulaire guidée par application d'une membrane (illustration de Bravard et al.) ³⁸	19
Figure 7 - Comblement du défaut par un substitut osseux (illustration de Bravard et al.) ³⁸	20
Figure 8 - Régénération tissulaire induite par application d'EMD (illustration de Bravard et al.) ³⁸	22
Figure 9 – Diagramme de flux de la recherche de littérature (Source : PRISMA Statement)	31
Figure 10 – Risque de biais des études incluses (ROB 2.0)	34
Figure 11 - Gain d'attache clinique dans les lésions infra-osseuses à 12 mois	34
Figure 12 - Réduction de la profondeur de poche dans les lésions inter-radiculaires à 6 mois.....	35
Figure 13 – Méta-analyse évaluant les bénéfices de la thérapie combinée dans la régénération des défauts parodontaux infra-osseux et inter-radiculaires.....	45

VII. Références bibliographiques

1. Prichard JF. The etiology, diagnosis and treatment of the intrabony defect. *J Periodontol.* 1967;38(6):455-65.
2. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol.* août 2008;35(8):685-95.
3. Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F. Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47 Suppl 22:320-51.
4. Jepsen S, Gennai S, Hirschfeld J, Kalemaj Z, Buti J, Graziani F. Regenerative surgical treatment of furcation defects: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47 Suppl 22:352-74.
5. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.
6. Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann Periodontol.* déc 2003;8(1):266-302.
7. Needleman I, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker R. WITHDRAWN: Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 mai 2019;5(5):CD001724.
8. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Ann Periodontol.* déc 2003;8(1):227-65.
9. Giannobile WV, Somerman MJ. Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review. *Ann Periodontol.* déc 2003;8(1):193-204.
10. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4).
11. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple ILC, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol* 2000. juin 2015;68(1):182-216.
12. Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE. Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* janv 2011;82(1):62-71.

13. Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M. Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol.* août 2004;31(8):643-7.
14. Ivanovic A, Nikou G, Miron RJ, Nikolidakis D, Sculean A. Which biomaterials may promote periodontal regeneration in intrabony periodontal defects? A systematic review of preclinical studies. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. mai 2014;45(5):385-95.
15. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials - biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. *J Clin Periodontol.* sept 2008;35(8 Suppl):106-16.
16. Stavropoulos A, Bertl K, Spineli LM, Sculean A, Cortellini P, Tonetti M. Medium- and long-term clinical benefits of periodontal regenerative/reconstructive procedures in intrabony defects: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled clinical studies. *J Clin Periodontol.* mars 2021;48(3):410-30.
17. Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol* 2000. févr 2000;22:8-21.
18. Nielsen IM, Glavind L, Karring T. Interproximal periodontal intrabony defects. Prevalence, localization and etiological factors. *J Clin Periodontol.* juin 1980;7(3):187-98.
19. Wouters FR, Salonen LE, Helldén LB, Frithiof L. Prevalence of interproximal periodontal intrabony defects in an adult population in Sweden. A radiographic study. *J Clin Periodontol.* mars 1989;16(3):144-9.
20. Papapanou PN, Wennström JL, Gröndahl K. Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study. *J Clin Periodontol.* août 1988;15(7):469-78.
21. Vrotsos JA, Parashis AO, Theofanatos GD, Smulow JB. Prevalence and distribution of bone defects in moderate and advanced adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* janv 1999;26(1):44-8.
22. Najim U, Norderyd O. Prevalence of intrabony defects in a Swedish adult population. A radiographic epidemiological study. *Acta Odontol Scand.* mars 2017;75(2):123-9.
23. Najim U, Slotte C, Norderyd O. Prevalence of furcation-involved molars in a Swedish adult population. A radiographic epidemiological study. *Clin Exp Dent Res.* nov 2016;2(2):104-11.
24. Goldman HM, Cohen DW. The Infrabony Pocket: Classification and Treatment. *J Periodontol.* 1958;29(4):272-91.
25. Shaikh MS, Zafar MS, Alnazzawi A, Javed F. Nanocrystalline hydroxyapatite in regeneration of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *Ann Anat - Anat Anz.* 1 févr 2022;240:151877.

26. Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multirrooted teeth. Results after 5 years. *J Clin Periodontol.* août 1975;2(3):126-35.
27. Tarnow D, Fletcher P. Classification of the vertical component of furcation involvement. *J Periodontol.* mai 1984;55(5):283-4.
28. Nibali L. Intrabony defects and non-surgical treatment. *Prim Dent J.* août 2014;3(3):48-50.
29. Majzoub J, Salami A, Barootchi S, Tavelli L, Chan HL, Wang HL. The effect of non-surgical and surgical mechanical root debridement on infrabony defects: a retrospective study. *Sci Rep.* 6 oct 2021;11(1):19856.
30. Majzoub J, Salami A, Barootchi S, Tavelli L, Wang HL, Chan HL. Multivariate outcome evaluation of furcation-involved molars treated with non-surgical mechanical therapy alone or combined with open flap debridement: A retrospective study. *J Periodontol.* mai 2022;93(5):673-86.
31. Graziani F, Karapetsa D, Mardas N, Leow N, Donos N. Surgical treatment of the residual periodontal pocket. *Periodontol 2000.* févr 2018;76(1):150-63.
32. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol.* mai 1982;9(3):257-65.
33. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* sept 1984;11(8):494-503.
34. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol.* juill 1986;13(6):604-16.
35. Aukhil I, Pettersson E, Suggs C. Periodontal wound healing in the absence of periodontal ligament cells. *J Periodontol.* févr 1987;58(2):71-7.
36. Aukhil I, Pettersson E, Suggs C. Guided tissue regeneration. An experimental procedure in beagle dogs. *J Periodontol.* déc 1986;57(12):727-34.
37. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol 2000.* 2006;41:30-47.
38. Bravard M, Agossa K. Repousser les limites du traitement des lésions infra-osseuses sévères en combinant techniques régénératives et greffe conjonctive : preuve de concept. *Information Dentaire* n°44, p. 18-24, déc 2021
39. Bowers GM, Schallhorn RG, McClain PK, Morrison GM, Morgan R, Reynolds MA. Factors influencing the outcome of regenerative therapy in mandibular Class II furcations: Part I. *J Periodontol.* sept 2003;74(9):1255-68.
40. Bower RC. Furcation morphology relative to periodontal treatment. Furcation entrance architecture. *J Periodontol.* janv 1979;50(1):23-7.

41. Windisch P, Iorio-Siciliano V, Palkovics D, Ramaglia L, Blasi A, Sculean A. The role of surgical flap design (minimally invasive flap vs. extended flap with papilla preservation) on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix derivative: a 12-month two-center randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* févr 2022;26(2):1811-21.
42. Wachtel H, Schenk G, Böhm S, Weng D, Zuhr O, Hürzeler MB. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* juin 2003;30(6):496-504.
43. Cortellini P, Tonetti MS. A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. *J Clin Periodontol.* janv 2007;34(1):87-93.
44. Cortellini P, Pini-Prato G, Nieri M, Tonetti MS. Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intrabony defects: 2. Factors associated with healing outcomes. *Int J Periodontics Restorative Dent.* juin 2009;29(3):257-65.
45. Anoixiadou S, Parashis A, Vouros I. Minimally Invasive Non-Surgical Technique in the Treatment of Intrabony Defects-A Narrative Review. *Dent J.* 11 janv 2023;11(1):25.
46. Trombelli L, Simonelli A, Quaranta A, Tu YK, Li H, Augusto M, et al. Effect of Flap Design for Enamel Matrix Derivative Application in Intraosseous Defects. *JDR Clin Transl Res.* avr 2021;6(2):184-94.
47. Schincaglia GP, Hebert E, Farina R, Simonelli A, Trombelli L. Single versus double flap approach in periodontal regenerative treatment. *J Clin Periodontol.* juin 2015;42(6):557-66.
48. Froum SJ, Weinberg MA, Tarnow D. Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study. *J Periodontol.* juin 1998;69(6):698-709.
49. Sculean A, Kiss A, Miliauskaite A, Schwarz F, Arweiler NB, Hannig M. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* sept 2008;35(9):817-24.
50. Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol.* sept 1997;24(9 Pt 2):705-14.
51. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 avr 2006;(2):CD001724.
52. Tavelli L, Chen CYJ, Barootchi S, Kim DM. Efficacy of biologics for the treatment of periodontal infrabony defects: An American Academy of Periodontology best evidence systematic review and network meta-analysis. *J Periodontol.* déc 2022;93(12):1803-26.

53. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* août 2016;43(8):668-83.
54. Nemcovsky CE, Beitlitum I. Combination Therapy for Reconstructive Periodontal Treatment in the Lower Anterior Area: Clinical Evaluation of a Case Series. *Dent J.* 1 oct 2018;6(4):50.
55. Matarasso M, Iorio-Siciliano V, Blasi A, Ramaglia L, Salvi GE, Sculean A. Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 1 sept 2015;19(7):1581-93.
56. Troiano G, Laino L, Zhurakivska K, Cicciù M, Lo Muzio L, Lo Russo L. Addition of enamel matrix derivatives to bone substitutes for the treatment of intrabony defects: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(7):729-38.
57. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med Peer-Rev Indep Open-Access J.* 2009;3(3):e123-130.
58. Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Melnyk BM, Williamson KM. Evidence-based practice, step by step: asking the clinical question: a key step in evidence-based practice. *Am J Nurs.* mars 2010;110(3):58-61.
59. Trombelli L, Farina R, Vecchiatini R, Maietti E, Simonelli A. A simplified composite outcome measure to assess the effect of periodontal regenerative treatment in intraosseous defects. *J Periodontol.* juin 2020;91(6):723-31.
60. Nibali L, Sultan D, Arena C, Pelekos G, Lin GH, Tonetti M. Periodontal infrabony defects: Systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery. *J Clin Periodontol.* janv 2021;48(1):100-13.
61. Miron R, Guillemette V, Zhang Y, Chandad F, Sculean A. Enamel matrix derivative in combination with bone grafts: A review of the literature. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. 7 mars 2014;45.
62. Koop R, Merheb J, Quirynen M. Periodontal Regeneration With Enamel Matrix Derivative in Reconstructive Periodontal Therapy: A Systematic Review. *J Periodontol.* 2012;83(6):707-20.
63. Motta C, Cavagnetto D, Amoroso F, Baldi I, Mussano F. Bioactive glass for periodontal regeneration: a systematic review. *BMC Oral Health.* 8 mai 2023;23(1):264.
64. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 18 oct 2011;343:d5928.
65. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28 août 2019;366:l4898.

66. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A Clinical Comparison of a Bovine-Derived Xenograft Used Alone and in Combination With Enamel Matrix Derivative for the Treatment of Periodontal Osseous Defects in Humans. *J Periodontol.* 2002;73(4):423-32.
67. Sculean A, Barbé G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol.* avr 2002;73(4):401-8.
68. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Gera I, Reich E. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent.* juin 2002;22(3):259-67.
69. Hoidal MJ, Grimard BA, Mills MP, Schoolfield JD, Mellonig JT, Mealey BL. Clinical Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft With and Without Enamel Matrix Derivative for the Treatment of Periodontal Osseous Defects in Humans. *J Periodontol.* 2008;79(12):2273-80.
70. Lee JH, Kim DH, Jeong SN. Adjunctive use of enamel matrix derivatives to porcine-derived xenograft for the treatment of one-wall intrabony defects: Two-year longitudinal results of a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2020;91(7):880-9.
71. Peres MFS, Ribeiro ÉDP, Casarin RCV, Ruiz KGS, Junior FHN, Sallum EA, et al. Hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate and enamel matrix derivative for treatment of proximal class II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* mars 2013;40(3):252-9.
72. Queiroz LA, Santamaria MP, Casati MZ, Ruiz KS, Nociti F, Sallum AW, et al. Enamel matrix protein derivative and/or synthetic bone substitute for the treatment of mandibular class II buccal furcation defects. A 12-month randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 1 sept 2016;20(7):1597-606.
73. Aspriello SD, Ferrante L, Rubini C, Piemontese M. Comparative study of DFDBA in combination with enamel matrix derivative versus DFDBA alone for treatment of periodontal intrabony defects at 12 months post-surgery. *Clin Oral Investig.* 1 avr 2011;15(2):225-32.
74. Jaiswal R, Deo V. Evaluation of the Effectiveness of Enamel Matrix Derivative, Bone Grafts, and Membrane in the Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* mars 2013;33(2):e58-64.
75. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol.* avr 2002;29(4):317-25.
76. Venezia E, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal defects: a literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 1 nov 2004;15(6):382-402.

77. Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol.* mai 2004;75(5):726-33.
78. Miron RJ, Dard M, Weinreb M. Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontal Res.* oct 2015;50(5):555-69.
79. Rojas MA, Marini L, Pilloni A, Sahrman P. Early wound healing outcomes after regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivatives or guided tissue regeneration: a systematic review. *BMC Oral Health.* 7 mai 2019;19(1):76.
80. Wikesjö UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000.* févr 1999;19:21-39.
81. Susin C, Fiorini T, Lee J, De Stefano JA, Dickinson DP, Wikesjö UME. Wound healing following surgical and regenerative periodontal therapy. *Periodontol 2000.* juin 2015;68(1):83-98.
82. Trombelli L, Kim CK, Zimmerman GJ, Wikesjö UM. Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol.* juin 1997;24(6):366-71.
83. Miron RJ, Bosshardt DD, Hedbom E, Zhang Y, Haenni B, Buser D, et al. Adsorption of enamel matrix proteins to a bovine-derived bone grafting material and its regulation of cell adhesion, proliferation, and differentiation. *J Periodontol.* juill 2012;83(7):936-47.
84. Miron RJ, Bosshardt DD, Zhang Y, Buser D, Sculean A. Gene array of primary human osteoblasts exposed to enamel matrix derivative in combination with a natural bone mineral. *Clin Oral Investig.* mars 2013;17(2):405-10.
85. Miron RJ, Bosshardt DD, Laugisch O, Dard M, Gemperli AC, Buser D, et al. In vitro evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft in combination with enamel matrix derivative. *J Periodontol.* nov 2013;84(11):1646-54.
86. Miron R, Bosshardt D, Gemperli A, Dard M, Buser D, Gruber R, et al. In vitro characterization of a synthetic calcium phosphate bone graft on periodontal ligament cell and osteoblast behavior and its combination with an enamel matrix derivative. *Clin Oral Investig.* mars 2014;18(2):443-51.
87. Mrozik KM, Gronthos S, Menicanin D, Marino V, Bartold PM. Effect of coating Straumann Bone Ceramic with Emdogain on mesenchymal stromal cell hard tissue formation. *Clin Oral Investig.* juin 2012;16(3):867-78.
88. Dias AT, de Menezes CC, Kahn S, Fischer RG, da Silva Figueredo CM, Fernandes GV de O. Gingival recession treatment with enamel matrix derivative associated with coronally advanced flap and subepithelial connective tissue graft: a split-mouth randomized controlled clinical trial with molecular evaluation. *Clin Oral Investig.* févr 2022;26(2):1453-63.

89. Barbato L, Selvaggi F, Kalemaj Z, Buti J, Bendinelli E, Marca ML, et al. Clinical efficacy of minimally invasive surgical (MIS) and non-surgical (MINST) treatments of periodontal intra-bony defect. A systematic review and network meta-analysis of RCT's. Clin Oral Investig. mars 2020;24(3):1125-35.

ANNEXE 3

Systematic review – meta-analysis



Combination of Enamel Matrix Derivatives with Bone Graft vs Bone Graft Alone in the Treatment of Periodontal Intrabony and Furcation Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis

Ibrahim Fidan^a/ Julien Labreuche^b/ Olivier Huck^c/ Kevimy Agossa^d

Purpose: To compare the clinical performance of the combination of enamel matrix derivatives and bone substitutes (EMD+BG) with bone substitutes (BG) alone in the surgical treatment of periodontal intrabony and furcation defects.

Materials and Methods: Electronic databases (Medline, Embase and Web of Science) were searched for randomised controlled trials in humans that investigated the combination of EMD+BG vs BG alone in either intrabony or furcation defects with a minimal follow-up of 6 months. A random-effect meta-analysis was conducted according to the type of defect (intrabony or furcation defects) and the follow-up time (6 or \geq 12 months).

Results: From a total of 1583 entries, 9 randomised controlled clinical trials (RCTs) were retrieved and included in the qualitative and quantitative synthesis. All of them were included in the meta-analysis. The meta-analysis detected an additional clinical attachment level (CAL) gain in intrabony defects treated with EMD+BG compared to BG alone in studies with \geq 12-month follow-up (mean difference = 0.67 mm, 95% CI [0.44 ; 0.90], $p < 0.00001$). No additional benefit was found in furcation defects in terms of CAL gain or probing depth (PD) reduction.

Conclusion: The addition of EMD may improve the clinical outcomes of intrabony defects treated with bone substitutes. These findings may support the use of this combined therapy, particularly in large and non-contained defects.

Keywords: *bone substitutes, enamel matrix derivatives, furcation defects, intrabony defects, periodontal regeneration.*

Oral Health Prev Dent 2024; 22: 655–664.
doi: 10.3290/j.ohpd.b5871494

Submitted for publication: 30.06.24; accepted for publication: 24.10.24

Periodontal intrabony and furcation defects are site-specific sequelae of the progression of clinical attachment loss and bone loss in periodontitis.⁴⁰ Intrabony defects have been reported in 2%–18% of teeth, and furcation defects can affect up to 10% of molars.^{29,30,36,38,69,70} The prevalence of these defects increases with age and the severity of periodontitis.^{29,36,38,69,70} Both intrabony and furcation defects are associated with an

increased risk of tooth loss in the absence of treatment.^{35,37} In a recent clinical guideline, it was recommended that, following completion of steps 1 and 2, teeth with residual deep pockets (>5 mm) associated with intrabony defects or class II furcation defects should be treated with periodontal regenerative surgery.^{13,33,46} Several reconstructive/regenerative strategies, including the use of membranes,^{28,31} bone substitutes (BG)⁴³ or enamel matrix derivative (EMD)^{6,7} have been extensively investigated for the treatment of intrabony defects and furcation defects. While the majority of studies concluded that all these different reconstructive/regenerative therapies led to better outcomes than open flap debridement alone, systematic reviews have failed to identify which strategy would be most effective.⁵¹ In practice, it has been suggested that the choice of the biomaterial or possible combinations should be based on the defect configuration.^{51,53,67} Indeed, the morphology of the defect has long been considered to play a crucial role in clot stability and to influence the outcome of regenerative periodontal surgery. This hypothesis was thoroughly investigated in a recent meta-analysis by Nibali et al.³⁴ They found that deeper defects were associated with greater radiographic bone gain (0.7 mm more for defects deeper than 4 mm compared to those 3–4 mm deep). Additionally, narrower angles were associated with increased

^a Postgraduate in Periodontics, University of Lille, Faculty of Dentistry, University Hospital of Lille, Department of Periodontology, Lille, France. Conceptualisation, study design, methodology, investigation, data collection, manuscript drafting.

^b Biostatistics Engineer, University of Lille, University Hospital of Lille, Department of Biostatistics, EA 2694 – Public Health: Epidemiology and Quality of Care, Lille, France. Methodology, statistical analysis.

^c Professor, University of Strasbourg, Faculty of Dentistry Robert Franck, INSERM, UMR 1260, Regenerative Nanomedicine, Strasbourg, France. Methodology, investigation, data collection, manuscript review.

^d Professor, University of Lille, Faculty of Dentistry, University Hospital of Lille, Department of Periodontology, INSERM, U1008-Controlled Drug Delivery Systems and Biomaterials, Lille, France. Conceptualisation, project management, study design, methodology, investigation, data collection, manuscript review.

Correspondence: Pr. Kevimy Agossa, University of Lille, Faculty of Dentistry, Place de Verdun, Lille, France. Tel: +33-6-9885-8720. e-mail: kevimy.agossa@univ-lille.fr

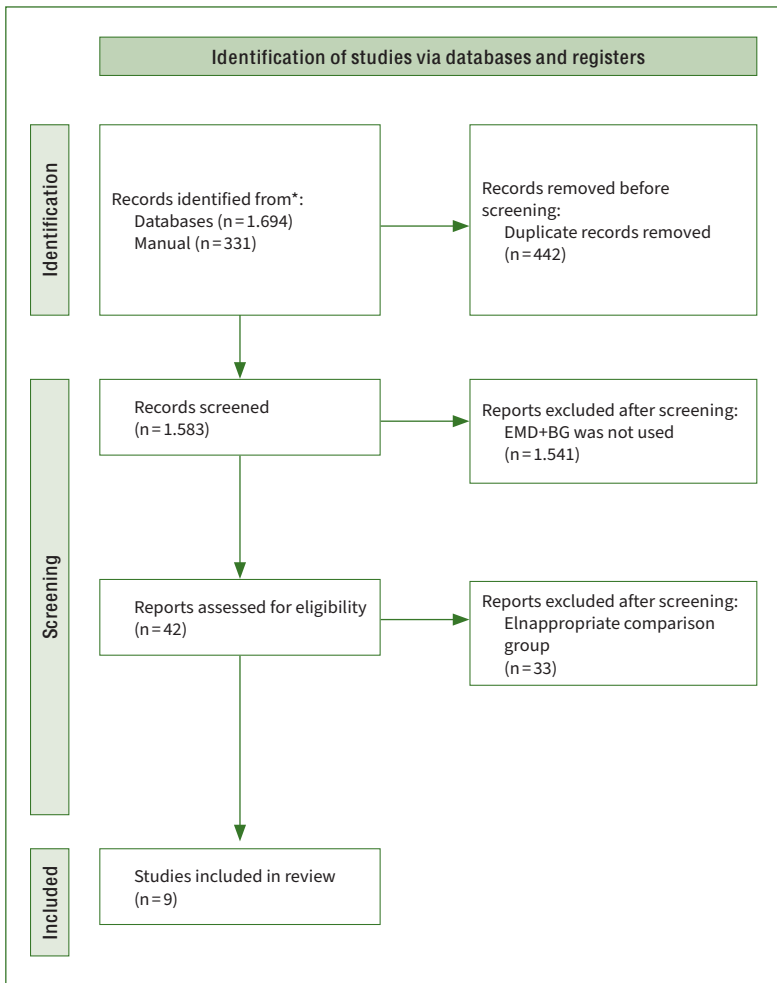


Fig 1 PRISMA flow diagram.

bone and clinical attachment level (CAL) gain (approximately 1 mm more CAL gain for angles less than 37°), and more walls were associated with greater radiographic bone and CAL gain (approximately 0.5 mm more CAL gain per additional wall).³⁴

Combination therapy refers to the simultaneous application of various periodontal reconstructive/regenerative strategies to obtain additive effects in comparison with monotherapies alone. This may be achieved by the assemblage of different reconstructive and regenerative materials to better address biological requirements of periodontal regeneration, including conductivity and inductivity, space provision and wound stability, matrix development, and cell differentiation.³² The combination of EMD+BG has been claimed as an attractive option for periodontal regeneration in large and non-contained defects.^{11,13,33,46,52,56} This relies on evidence that bone substitutes alone can serve as a scaffold but demonstrate inconsistent regenerative properties depending on the type of bone substitute employed.^{11,43,51} EMD contains signaling molecules with the potential to induce periodontal tissue regeneration and has been widely used clinically as a wound healing enhancer.^{8,16,22,54,61,62} However, it provides only a poor support to the flap stabilisation when used in its commercial viscous gel form resulting in limited performance in

non-contained defects.^{53,67} From a biological perspective, the combination of EMD and BG can be considered as a tissue engineering strategy, involving the use of BG as a scaffold loaded with EMD as signaling molecules.⁵⁹ The clinical benefit of the combination of EMD+BG is partly supported by multiple systematic reviews showing improvement in clinical attachment level (CAL) gain and probing depth (PD) reduction with the use of EMD+BG compared to EMD alone in intrabony defects.^{17,33,56} A recent meta-analysis demonstrated that the combination of EMD with other biomaterials may improve clinical attachment level (CAL) gain, bone gain, and probing depth (PD) reduction compared to EMD alone in intrabony defects. Interestingly, among the regenerative materials assessed, only BG (demineralised bovine bone mineral [DBBM] and hydroxyapatite + tricalcium phosphate [HA/βTCP]) showed superior performance when combined with EMD compared to EMD alone. DBBM was significant for CAL gain (mean difference = 0.90 mm, 95% CI [0.37 ; 1.43]) and PD reduction (mean difference = 0.40 mm, 95% CI [0.09 ; 0.71]), while HA/βTCP was significant only for bone gain (mean difference = 0.67 mm, 95% CI [0.40 ; 0.94 m]).³³

However, the comparison of EMD+BG to BG alone has been poorly documented. Only a single systematic review focusing

Table 1 Summary table of all studies included in the analysis

Reference	Study type	Follow-up	Lesion type	Bone substitute type	Test group	Control group	No. of patients		Smokers		No. of defects		Defect morphology
							Test	Control	Test	Control	Test	Control	
Scheyer et al, 2002	RCT Split-mouth	6 months	Intrabony defects	Xenograft	EMD+BDX	BDX	17	17	3*		17	17	Test: 14 2-3-wall 3 3-wall Control: 13 2-3-wall 4 3-wall
Sculean et al, 2002	RCT Parallel arm	12 months	Intrabony defects	Xenograft	EMD+BDX	BDX	12	12	2	3	12	12	Test: 2 1-wall 6 2-wall 4 3-wall Control: 2 1-wall 5 2-wall 5 3-wall
Sculean et al, 2002	RCT Parallel arm	12 months	Intrabony defects	Synthetic bioglass	EMD+BaG	BaG	14	14	4	3	14	14	Test: 3 1-2-wall 9 2-wall 2 3-wall Control: 4 1-2-wall 8 2-wall 2 3-wall
Hoidal et al, 2008	RCT Parallel arm	6 months	Intrabony defects	Allograft	EMD+DFDBA	DFDBA	32**		4	3	17	20	Test: 1 1-wall 1 2-wall 6 3-wall 9 combined Control: 2 1-wall 1 2-wall 6 3-wall 11 combined
Aspriello et al, 2011	RCT Parallel arm	12 months	Intrabony defects	Allograft	EMD+DFDBA	DFDBA	28	28	Smokers excluded		28	28	Test: 14 2-wall 14 3-wall Control: 13 2-wall 15 3-wall
Jaiswal et al, 2013	RCT Parallel arm	12 months	Furcation defects	Allograft	EMD+DFDBA	DFDBA	30***		Smokers excluded		30		Mandibular molars class II furcation defects
Peres et al, 2013	RCT Parallel arm	6 months	Furcation defects	Synthetic bioglass	EMD+βTCP/HA	βTCP/HA	15	15	Smokers excluded		Total defects: 30		Class II furcation defects
Queiroz et al, 2016	RCT Parallel arm	6 and 12 months	Furcation defects	Synthetic bioglass	EMD+βTCP/HA	βTCP/HA	14	14	Smokers excluded		14	14	Mandibular molars class II furcation defects
Lee et al, 2020	RCT Parallel arm	6 to 24 months	Intrabony defects	Xenograft	EMD+DPBM	DPBM	20	22	Smokers excluded		20	22	Test: 20 1-wall Control: 22 1-wall

RCT: randomised controlled trial; EMD: enamel matrix derivatives; BDX: bovine-derived bone xenograft; BaG: bioactive glass; DFDBA: demineralised freeze-dried bone allograft; βTCP/HA: β-tricalcium phosphate/hydroxyapatite; DPBM: deproteinised porcine bone mineral. *There were three smokers IN TOTAL in this study (not 3+3); unclear whether these 3 participants were in the test or control group. **32 patients in total (test and control combined). No breakdown by group. *** 30 patients total (test and control combined).

on intrabony defects has previously addressed this question and failed to support additional benefits of EMD as an adjuvant to BG.⁶⁴ The findings of this systematic review were limited by the small number of studies which were available at the time. Additional clinical studies have addressed this question meanwhile, some of these studies investigated adjuvant effect of EMD on BG in furcation defects. Therefore, the aim of the present meta-analysis is to provide an up-to-date evaluation of the potential benefit of the combination therapy (EMD+BG) compared with bone substitutes alone (BG) in the treatment of intrabony and furcation defects.

MATERIALS AND METHODS

Protocol Registration and Reporting Format

The present review adheres to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) state-

ment.²⁵ The study protocol was registered in the PROSPERO database (identification number CRD42023466749).

Focused Question and Eligibility Criteria

The focused question was formulated as following: “Does the combination of EMD+BG provide additional clinical benefits compared with BG alone in terms of CAL gain, PD reduction, pocket closure, composite outcome of treatment success, gingival recession (REC) and bone gain in periodontal intrabony and furcation defects?”

Eligibility of studies was assessed using the Population, Intervention, Comparison, Outcomes, and Time (PICOT) framework as follows.⁵⁸ Population (P): adult periodontitis patients (≥18 years old) with at least one intrabony or furcation defect; Intervention (I): periodontal regenerative/reconstructive surgical procedures involving the use of EMD combined with any type of bone substitutes (EMD+BG); Comparison (C): periodontal regenerative/reconstructive surgical procedures involving

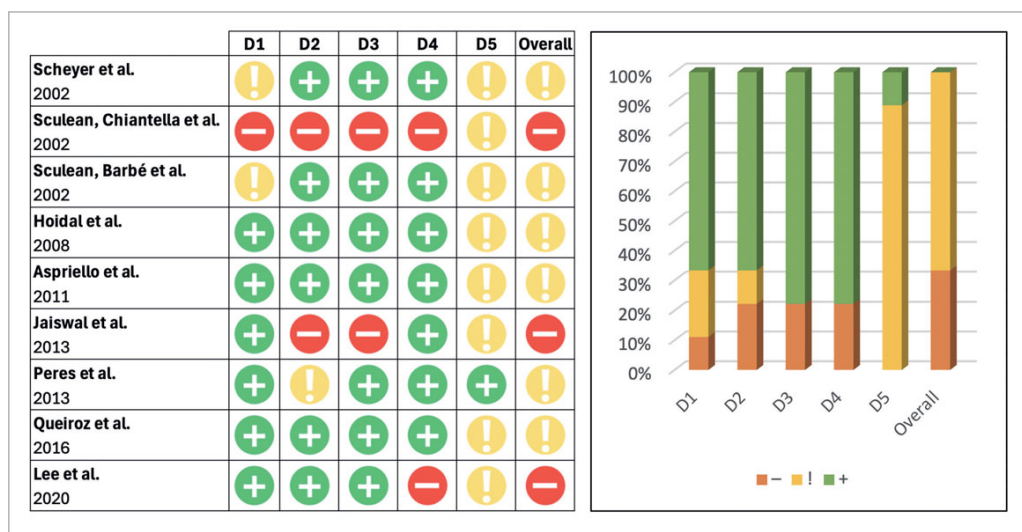


Fig 2 Risk of bias ROB 2.0 of included studies. D1: Randomisation process; D2: Deviations from the intended interventions; D3: Missing outcome data; D4: Measurement of the outcome; D5: Selection of the reported result.

the use of bone substitutes alone (BG); Outcomes (O): Primary outcomes were CAL gain and PD reduction.

Secondary outcomes were percentage of pocket closure, composite measure of treatment success,⁶⁵ soft-tissue wound healing, gingival recession (REC), tooth loss, patient-reported outcome measures (PROMs) and adverse events; Time (T): Minimum follow-up of 6 months following the surgical procedure.

Only randomised controlled clinical trials (RCTs) with a split-mouth or parallel design including at least 10 patients per arm were considered. RCTs with unclear/not specified type of treated intrabony or furcation defect were excluded. No time limitation was applied, and only articles published in English were considered after the electronic research.

Information Sources and Search Strategy

The electronic databases Medline, Embase and Web of Science were searched up to July 2023 using a combination of MeSH terms and free-text words.

- (1) Intervention: ('enamel matrix derivatives' OR 'Emdogain' OR 'amelogenins' OR 'bone graft' OR 'bone substitute' OR 'graft')
- (2) Defects: ('intrabony defect' OR 'periodontal defect' OR 'defect' OR 'furcation defect' OR 'interradicular defect')
- (3) Study: ('randomised controlled trials' OR 'RCT' OR 'randomised clinical trials')
- (4) Combination: (1) AND (2) AND (3)

Additionally, a manual search was conducted in the major journals in the field: Journal of Periodontology, Journal of Clinical Periodontology, Journal of Periodontal Research, International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. Previous systematic reviews on the surgical treatment of intrabony and furcation defects were also screened for additional publications.^{11,13,14,17,24,26,33,34,43,51,52,56,64}

Article Selection Process

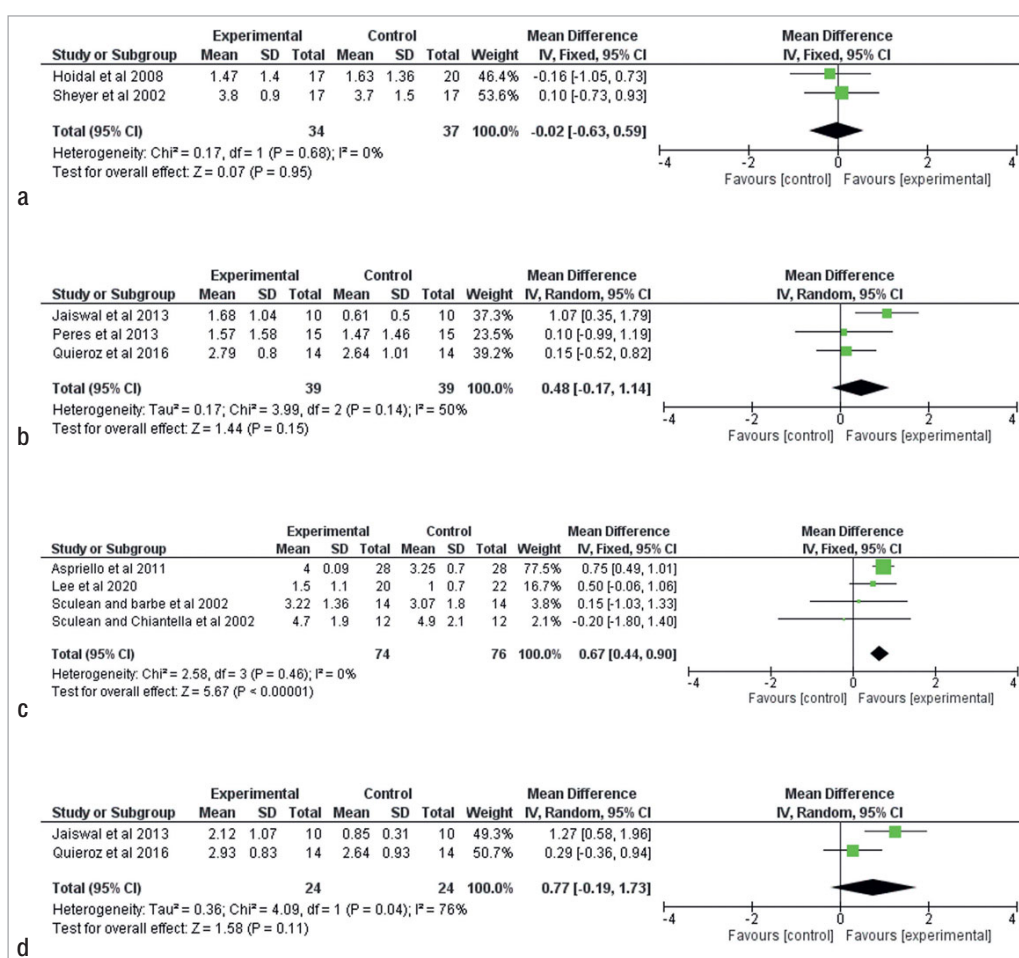
Two reviewers (I.F. and K.A.) independently screened the titles and abstracts of all the entries identified in the literature

search. The full text was searched for studies that were potentially eligible or for which the data contained in the abstract were insufficient to reach a decision. Any article considered potentially relevant by at least one of the reviewers was considered for full-text analysis. The full-text analysis was carried out independently by the same reviewers. Any disagreements were resolved by discussion or, in the absence of consensus, by consulting a third reviewer (O.H.). Articles that did not fulfill the eligibility criteria were excluded, and the reasons for exclusion were reported. In the case of missing data, a request was sent by e-mail to the authors.

Data Extraction

Data of the included articles were extracted using a standard extraction form specifically designed for this review. CAL change was the mean clinical attachment level increase or decrease in millimeters at follow-up visit. PD change was defined as the mean variation in periodontal probing depth in millimeters at follow-up visit. Pocket "closure" was defined as the presence of PD ≤ 4 mm without bleeding on probing (BOP) following the treatment. Treatment success was defined as the number or percentage of treated teeth that present a combination of "clinically relevant" CAL gain (≥ 3 mm) and pocket "closure" with PD ≤ 4 mm at study follow-up.⁶⁵ REC change was the mean difference in recession height in millimeters between baseline and follow-up visits. Tooth loss was the number or the percentage of treated teeth that resulted missing (extracted) at the follow-up visit. PROMs and adverse events were collected under a narrative form when available. Additionally, the following study characteristics were extracted : (i) year of publication; (ii) design of the study (split-mouth vs parallel arm, single vs multicenter); (iii) characteristics of the population including age, gender, number of participants and treated sites (baseline/follow-up); (iv) characteristics of the intrabony defects (including number of remaining walls), horizontal and vertical classification of the furcation defects, and probing depth; (v) type of surgical procedure; (vi) biological agent and bone substitutes used; (vii) follow-up time points.

Fig 3 Meta-analysis assessing the benefits of combined therapy for clinical attachment level gain in the regeneration of periodontal defects. 3a. Clinical attachment level gain in intrabony defects at 6 months; 3b. Clinical attachment level gain in furcation defects at 6 months; 3c. Clinical attachment level gain in intrabony defects at 12 months; 3d. Clinical attachment level gain in furcation defects at 12 months.



Methodological Quality and Risk of Bias Assessment

The quality assessment was conducted independently by two reviewers using the Cochrane Collaboration's tool (ROB-2)^{9,57} based on the assessment of five domains: randomisation process, deviations from the intended interventions, missing outcome data, measurement of the outcome and selection of the reported result. The risk of bias was assessed for each study as:

- A. Low risk of bias if all criteria were met.
- B. Unclear risk of bias if one or more criteria were partly met.
- C. High risk of bias if one or more criteria were not met.

Synthesis of the Evidence and Meta-Analysis

Qualitative synthesis

A narrative summary of the main characteristics and findings of the included studies was provided.

Quantitative synthesis

For the main outcomes of interest (CAL gain and PD reduction), the mean±standard deviation (SD) of baseline and follow-up measures (6- or 12-month follow-up) in each treatment group, and the mean±SD of change in measures from baseline

to follow-up were extracted. When mean±SD were not reported in the text, they were estimated from figures or by using median (IQR) values assuming a normal distribution. When the SD of change was not provided and could not be estimated from IQR values, the SD of change was estimated using the average of SD of measures (baseline and last follow-up) assuming a correlation between repeated measures of 0.5. Mean differences between intervention and control groups in the change from baseline to follow-up measure (6-month or 12-month follow-up in cases of absence of 6-month evaluation) were calculated. Study heterogeneity in effect sizes was quantified using a homogeneity test based on Q statistics and by calculating the I^2 statistics; heterogeneity was interpreted by assessing the I^2 values as low, moderate, and high for I^2 values of 25%, 50%, and 75%, respectively. The pooled effect size for each outcome was estimated using the inverse variance-weighted method with fixed effect model or with the random-effect (DerSimonian and Laird) model in case of substantial heterogeneity (I^2 statistics > 50%). The analysis was done separately according to the type of defect (intrabony or furcation defects). Given the small number of studies, neither funnel plots for evaluation of publication bias nor meta-regression to

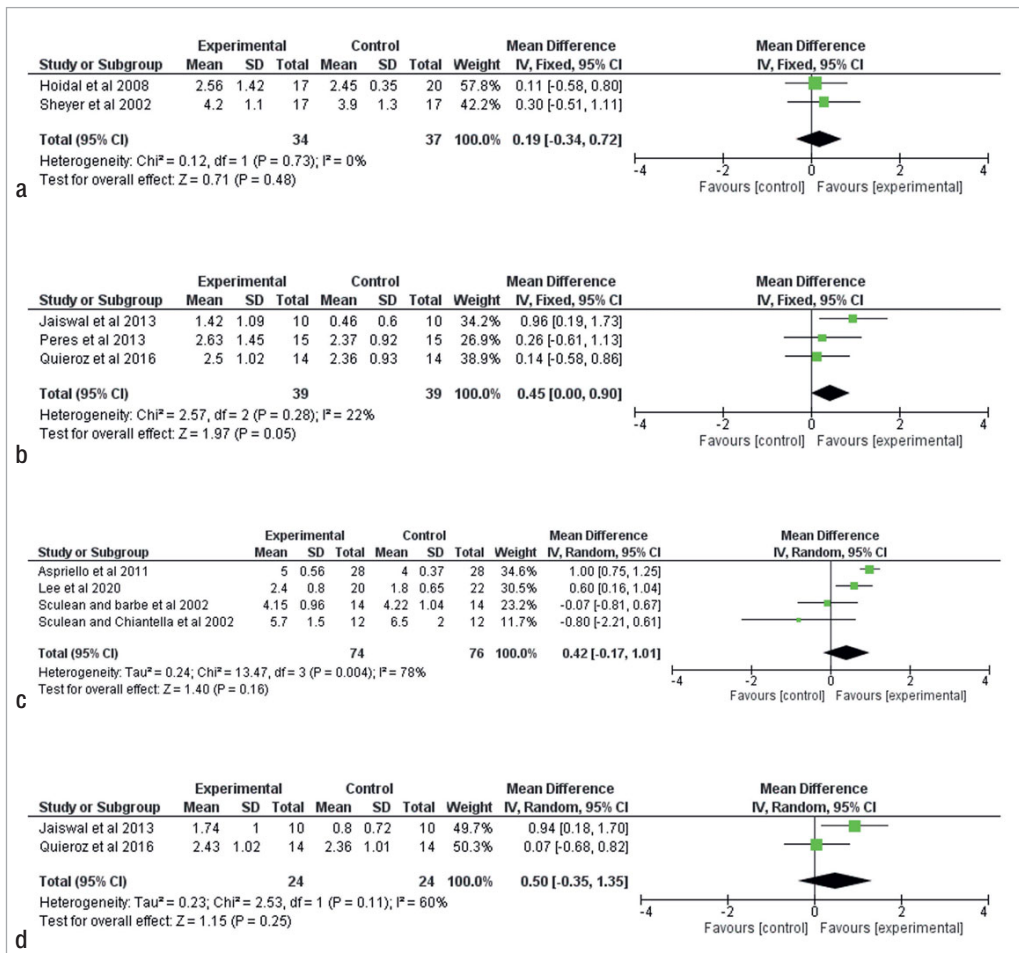


Fig 4 Meta-analysis assessing the benefits of combined therapy for probing depth reduction in the regeneration of periodontal defects. 4a. Probing depth reduction in intrabony defects at 6 months; 4b. Probing depth reduction in furcation defects at 6 months; 4c. Probing depth reduction in intrabony defects at 12 months; 4d. Probing depth reduction in furcation defects at 12 months.

explain heterogeneity could be provided. Statistical tests were conducted at the two tailed α -level of 0.05. Data were analysed using the Cochrane Collaboration’s Review Manager Software package (RevMan; edition 5.4).

RESULTS

Figure 1 shows the literature review flow diagram. A total of 2025 articles were identified (1694 with the electronic search, 331 with the manual search). After duplicate removal, 1583 were screened by title and abstract and 42 reports were assessed for eligibility. Nine studies were finally included in the qualitative synthesis and meta-analysis.

Study Characteristics

Table 1 shows the main characteristics of the included studies. All the studies were RCTs (8 parallel arm and 1 split-mouth), with a follow-up of 6 to 24 months, published between 2002 and 2020. A total of 304 patients (221 intrabony defects and 88 furcation defects) were included. Four studies included smokers.^{10,48–50} Different types of bone substitutes were used including bovine-

or porcine-derived xenografts,^{15,48,50} synthetic bioglass^{39,42,49} or allografts.^{2,10,12} Three studies had a high risk of bias^{12,15,50} and six presented an unclear risk of bias^{2,10,39,42,48,49} (Fig 2).

Clinical Attachment Level Gain

At 6 months, no difference was detected between EMD+BG and BG alone groups for clinical attachment level (CAL) gain in either intrabony defects^{10,48} (Fig 3a) or furcation defects^{12,39,42} (Fig 3b). However, the combination of EMD+BG yielded an additional CAL gain in intrabony defects at 12 months^{2,15,49,50} (mean difference = 0.67 mm, 95% CI [0.44 ; 0.90], $p < 0.00001$) (Fig 3c), but no difference was found in furcation defects^{12,42} (Fig 3d).

Probing Depth Reduction

Based on 6-month follow-up studies, no statistically significant difference was detected for PD reduction in intrabony defects^{10,48} (Fig 4a). For furcation defects, a mean difference of 0.45 mm (95% CI [0.00 ; 0.90], $p = 0.05$) was measured^{12,39,42} for PD reduction at 6 months (Fig 4b). Based on 12-month follow-up studies, the meta-analysis did not detect any difference between EMD+BG or BG alone groups for PD reduction either in intrabony defects^{2,15,49,50} (Fig 4c) or furcation defects^{12,42} (Fig 4d).

Overall, in 6-month follow-up studies, a low to moderate level of heterogeneity was detected for PD reduction ($I^2=0\%$, $p=0.73$; $I^2=22\%$, $p=0.28$) and CAL gain ($I^2=0\%$, $p=0.68$; $I^2=50\%$, $p=0.14$). In 12-month follow-up studies, the level of heterogeneity was low to high for PD reduction ($I^2=78\%$, $p=0.004$; $I^2=60\%$, $p=0.11$) and CAL gain ($I^2=0\%$, $p=0.46$; $I^2=76\%$, $p=0.04$).

No study reported tooth loss or success rates based on composite endpoints. However, the number of closed pockets after treatment could be retrieved for only one study.¹⁵ In that study, which focused on 1-wall intrabony defects, the authors indicated that approximately 5% of the sites treated with BG alone achieved a “closed pocket” ($PD \leq 4$ mm) (1/22 sites at 2 years and 1/18 sites at 4 years), whereas no closed pocket was achieved in the EMD+BG group. The difference was not statistically significant.

PROMS and Adverse Events

Only one study evaluated PROMs and reported less pain intensity ($p=0.046$), duration ($p=0.033$), and swelling ($p=0.022$) in the EMD+BG group compared to BG alone.¹⁵ In the same study, minor adverse events occurred, including dehiscence and/or fenestration, persistent swelling, spontaneous bleeding and ulceration in 5%, 10%, 5% and 10% of treated sites in the EMD+BG group compared to 18.2%, 27.3%, 9.1% and 4.5% of sites treated with BG alone. The difference was not statistically significant.

DISCUSSION

Combination therapy refers to the simultaneous application of various periodontal reconstructive/regenerative strategies to obtain additive effects³² in comparison with monotherapies alone. Indeed, they combine both mechanical and biological properties of selected materials to achieve periodontal reconstruction and CAL gain, especially in wide and deep defects where wound stability is more challenging to obtain. Systematic reviews have documented improved outcomes with EMD+BG compared to EMD alone, but there was a controversial issue regarding the potential benefit of the combination therapy compared to BG alone.⁶⁴ To address this question, this systematic review identified nine randomised controlled trials including a total of 309 periodontal intrabony or furcation defects in 304 patients who received either EMD+BG as a combination or BG as a monotherapy. The clinical outcomes were reported at short- (6 months) and medium-term (≥ 12 months) based on the typical follow-up durations in most of the clinical studies on this topic.

Main Findings

Overall, our meta-analysis detected an additional CAL gain in intrabony defects treated with EMD+BG compared to BG alone in studies with ≥ 12 -month follow-up. This adjunctive clinical effect could not be confirmed in furcation defects, even if the mean difference for PD reduction was almost statistical significance at 6 months, in favour of the EMD+BG group. The positive results observed in intrabony defects support data showing that EMD may further improve the outcomes of periodontal regenerative

surgery by promoting and accelerating wound healing and periodontal regeneration, and reducing the risk of postoperative complications, leading to better clinical outcomes.^{23,44,47,63,68} Interestingly, the findings of one study might suggest improved early wound healing, in terms of reduced flap dehiscence or fenestration and persistent swelling, in the EMD+BG group compared to BG alone, but the difference was not statistically significant.¹⁵ In vitro, the addition of EMD to various BG has shown positive effects on cell adhesion, proliferation and differentiation, as well as the regulation of biological mechanisms involved in tissue healing, which could explain these findings.^{18–21,27} To provide further support for the use of BG in combination with a biological agent, it has also been suggested that BG alone would be less likely to promote a “true” periodontal regeneration due to the encapsulation of the particles in the connective tissue.⁵¹ However, it is important to keep in mind that even if EMD is considered a well-documented pro-regenerative agent, histological evidence of periodontal regeneration has been reported in less than 50% of intrabony defects treated with EMD.⁵¹ Furthermore, the extent to which “true” regeneration leads to better results in terms of long-term periodontal stability and tooth retention has not been demonstrated.

Comparison with Current Literature

Our results are in line with a recent systematic review and network meta-analysis assessing the effect of a large set of biologics including autogenous blood-derived products (including platelet-rich plasma, PRP and platelet-rich fibrin, PRF), EMD and growth factors (rh-PDGF-BB), that showed that the addition of biologic agents to BG may improve the clinical and radiographic outcomes, as compared to BG and flap procedures alone.⁶⁰ Early reviews have failed to support additional clinical benefits of EMD compared to BG in the treatment of intrabony defects.^{24,64} It should be noted that Troiano et al⁶⁴ included only 5 RCTs and Miron et al²⁴ did not perform a meta-analysis. The inclusion of more studies may have enabled us to detect some statistically significant inter-group differences. Surprisingly, EMD+BG resulted in additional improvements in terms of CAL gain compared to the BG alone group, but the difference was not statistically significant for probing-depth reduction. Similar findings were reported by Matarasso et al¹⁷ when comparing EMD+BG to EMD alone. The explanation of this finding is unclear. It could only be speculated that the improved CAL gain in the EMD+BG group may be related to a reduced postoperative gingival recession. Indeed, it has been shown that EMD application in root coverage surgeries resulted in better outcomes in terms of gingival recession coverage, as well as a statistically significant increase in vascular endothelial growth factor (VEGF) expression, suggesting that EMD may enhance the soft-tissue angiogenic and healing process.⁵ Due to the lack of available data on postoperative gingival recession in the majority of the selected studies, a meta-analysis could not be conducted to confirm this hypothesis.

An important finding of this systematic review is the lack of additional benefit of EMD in class II furcation defects treated with BG. This finding is consistent with the conclusions of two previous meta-analyses.^{13,55} Soares et al⁵⁵ found no statistically significant difference in any of the outcomes when com-

paring EMD + HA/ β TCP to HA/ β TCP alone and concluded that adding EMD to other materials may not be beneficial in class II furcation defects. Jepsen et al¹³ conducted a Bayesian network meta-analysis, showing that BG had the highest probability of being the most effective treatment compared to the other regenerative strategies. The reasons for the lack of effect at these specific sites remain speculative. It has been suggested that the microbiome and molecular signature of furcation defects differ considerably from interproximal sites, which might indicate that furcation anatomy could lead to unique environmental characteristics affecting microbial diversity and host response.^{41,45} One study demonstrated the antimicrobial effect of EMD, used alone or in combination with BG, in class II furcation defects.⁴¹ However, the extent to which this effect is comparable to intrabony defects remains unknown and should be addressed in future research.

Limitations

The small number of included studies and their limited follow-up (only one study reported follow-up beyond one year) are obvious limitations of this systematic review. Additionally, the studies were highly heterogeneous regarding the morphology of intrabony defects. One study focused exclusively on one-wall defects,¹⁵ two studies combined data from two-, three-, and two-to-three-wall defects,^{2,48} and three studies included defects with one, two, and three walls or combined defects.^{10,49,50} Similarly, there was very limited data on flap design. The only details provided related to mucoperiosteal flaps, with or without releasing incisions, and some studies merely noted that interdental tissues were preserved. Therefore, when interpreting the present results, it should be noted that the meta-analysis combined data from studies using different flap designs with heterogeneous morphology of intrabony defects, treated with various bone substitutes. Due to the lack of data, we were unable to perform a subgroup analysis based on these factors, which have been reported to affect the outcomes of regenerative treatments.^{1,3,4,34,51,66} Another limitation was the inability to compare radiographic bone-fill outcomes, as only a few studies provided this outcome and it has been differently measured across studies.

CONCLUSION

The addition of EMD may improve clinical outcomes of intrabony defects treated with bone substitutes. These findings may support the use of this combination therapy in large and non-contained intrabony defects, but no statistically significant benefit was detected in furcation defects.

Further studies are needed to support these conclusions and help to determine most effective treatment strategies while considering clinical outcomes and cost-benefit ratio.

REFERENCES

- Anoixiadou S, Parashis A, Vouros I. Minimally invasive non-surgical technique in the treatment of intrabony defects – a narrative review. *Dent J* 2023;11(1):25.
- Aspriello SD, Ferrante L, Rubini C, Piemontese M. Comparative study of DFDBA in combination with enamel matrix derivative versus DFDBA alone for treatment of periodontal intrabony defects at 12 months post-surgery. *Clin Oral Invest* 2011;15(2):225–232.
- Barbato L, Selvaggi F, Kalemaj Z, Buti J, Bendinelli E, Marca M, et al. Clinical efficacy of minimally invasive surgical (MIS) and non-surgical (MINST) treatments of periodontal intra-bony defect. A systematic review and network meta-analysis of RCTs. *Clin Oral Invest* 2020;24(3):1125–1135.
- Cortellini P, Pini-Prato G, Nieri M, Tonetti MS. Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intrabony defects: 2. Factors associated with healing outcomes. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29(3):257–265.
- Dias AT, de Menezes CC, Kahn S, Fischer RG, da Silva Figueredo CM, Fernandes GV de O. Gingival recession treatment with enamel matrix derivative associated with coronally advanced flap and subepithelial connective tissue graft: a split-mouth randomized controlled clinical trial with molecular evaluation. *Clin Oral Invest* 2022;26(2):1453–1463.
- Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4).
- Giannobile WV, Somerman MJ. Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8(1):193–204.
- Graziani F, Gennai S, Petrini M, Bettini L, Tonetti M. Enamel matrix derivative stabilizes blood clot and improves clinical healing in deep pockets after flapless periodontal therapy: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2019;46(2):231–240.
- Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- Hoidal MJ, Grimard BA, Mills MP, Schoolfield JD, Mellonig JT, Mealey BL. Clinical Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft With and Without Enamel Matrix Derivative for the Treatment of Periodontal Osseous Defects in Humans. *J Periodontol* 2008;79(12):2273–2280.
- Ivanovic A, Nikou G, Miron RJ, Nikolidakis D, Sculean A. Which biomaterials may promote periodontal regeneration in intrabony periodontal defects? A systematic review of preclinical studies. *Quintessence Int* 2014;45(5):385–395.
- Jaiswal R, Deo V. Evaluation of the effectiveness of enamel matrix derivative, bone grafts, and membrane in the treatment of mandibular class II furcation defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2013;33(2):e58–e64.
- Jepsen S, Gennai S, Hirschfeld J, Kalemaj Z, Buti J, Graziani F. Regenerative surgical treatment of furcation defects: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 2020;47(suppl 22):352–374.
- Koop R, Merheb J, Quirynen M. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy: a systematic review. *J Periodontol* 2012;83(6):707–720.
- Lee JH, Kim DH, Jeong SN. Adjunctive use of enamel matrix derivatives to porcine-derived xenograft for the treatment of one-wall intrabony defects: Two-year longitudinal results of a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2020;91(7):880–889.
- Lindskog S, Hammarström L. Formation of intermediate cementum. III: 3H-tryptophan and 3H-proline uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982;2(2):171–177.
- Matarasso M, Iorio-Siciliano V, Blasi A, Ramaglia L, Salvi GE, Sculean A. Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest* 2015;19(7):1581–1593.
- Miron RJ, Bosshardt D, Gemperli A, Dard M, Buser D, Gruber R, et al. In vitro characterization of a synthetic calcium phosphate bone graft on periodontal ligament cell and osteoblast behavior and its combination with an enamel matrix derivative. *Clin Oral Invest* 2014;18(2):443–451.
- Miron RJ, Bosshardt DD, Hedbom E, Dard M, Gemperli AC, Buser D, et al. Adsorption of enamel matrix proteins to a bovine-derived bone grafting material and its regulation of cell adhesion, proliferation, and differentiation. *J Periodontol* 2012;83(7):936–947.
- Miron RJ, Bosshardt DD, Laugisch O, Dard M, Gemperli AC, Buser D. In vitro evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft in combination with enamel matrix derivative. *J Periodontol* 2013;84(11):1646–1654.
- Miron RJ, Bosshardt DD, Zhang Y, Buser D, Sculean A. Gene array of primary human osteoblasts exposed to enamel matrix derivative in combination with a natural bone mineral. *Clin Oral Invest* 2013;17(2):405–410.
- Miron RJ, Chandad F, Buser D, Sculean A, Cochran DL, Zhang Y. Effect of enamel matrix derivative liquid on osteoblast and periodontal ligament cell proliferation and differentiation. *J Periodontol* 2016;87(1):91–99.
- Miron RJ, Dard M, Weinreb M. Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontol* 2015;50(5):555–569.
- Miron RJ, Guillemette V, Zhang Y, Chandad F, Sculean A. Enamel matrix derivative in combination with bone grafts: A review of the literature. *Quintessence Int* 2014;45(6):475–487.

25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
26. Motta C, Cavagnetto D, Amoroso F, Baldi I, Mussano F. Bioactive glass for periodontal regeneration: a systematic review. *BMC Oral Health* 2023;23(1):264.
27. Mrozik KM, Gronthos S, Menicanin D, Marino V, Bartold PM. Effect of coating Straumann Bone Ceramic with Emdogain on mesenchymal stromal cell hard tissue formation. *Clin Oral Investig* 2012;16(3):867–878.
28. Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8(1):266–302.
29. Najim U, Norderyd O. Prevalence of intrabony defects in a Swedish adult population. A radiographic epidemiological study. *Acta Odontol Scand* 2017;75(2):123–129.
30. Najim U, Slotte C, Norderyd O. Prevalence of furcation-involved molars in a Swedish adult population. A radiographic epidemiological study. *Clin Exp Dent Res* 2016;2(2):104–111.
31. Needleman I, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker R. WITHDRAWN: Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5(5):CD001724.
32. Nemicovsky CE, Beiltilim I. Combination therapy for reconstructive periodontal treatment in the lower anterior area: clinical evaluation of a case series. *Dent J* 2018;6(4):50.
33. Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F. Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2020;47 Suppl 22:320–351.
34. Nibali L, Sultan D, Arena C, Pelekos G, Lin GH, Tonetti M. Periodontal infrabony defects: Systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery. *J Clin Periodontol* 2021;48(1):100–113.
35. Nibali L, Zavattini A, Nagata K, Di Iorio A, Lin GH, Needleman I, et al. Tooth loss in molars with and without furcation involvement – a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016;43(2):156–166.
36. Nielsen IM, Glavind L, Karring T. Interproximal periodontal intrabony defects. Prevalence, localization and etiological factors. *J Clin Periodontol* 1980;7(3):187–198.
37. Papapanou PN, Wennström JL. The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1991;18(5):317–322.
38. Papapanou PN, Wennström JL, Gröndahl K. Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study. *J Clin Periodontol* 1988;15(7):469–478.
39. Peres MFS, Ribeiro ÉDP, Casarin RCV, Ruiz KG, Junior FH, Sallum EA, et al. Hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate and enamel matrix derivative for treatment of proximal class II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013;40(3):252–259.
40. Prichard JF. The etiology, diagnosis and treatment of the intrabony defect. *J Periodontol* 1967;38(6):455–465.
41. Queiroz LA, Casarin RCV, Dabdoub SM, Tatakis DN, Sallum EA, Kumar PS. Furcation therapy with enamel matrix derivative: effects on the subgingival microbiome. *J Periodontol* 2017;88(7):617–625.
42. Queiroz LA, Santamaria MP, Casati MZ, Ruiz KS, Nociti F Jr, Sallum AW, et al. Enamel matrix protein derivative and/or synthetic bone substitute for the treatment of mandibular class II buccal furcation defects. A 12-month randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2016;20(7):1597–1606.
43. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8(1):227–265.
44. Rojas MA, Marini L, Pilloni A, Sahrman P. Early wound healing outcomes after regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivatives or guided tissue regeneration: a systematic review. *BMC Oral Health* 2019;19(1):76.
45. Santamaria P, Jin Y, Ghuman M, Shoaie S, Spratt D, Troiano G, et al. Microbiological and molecular profile of furcation defects in a population with untreated periodontitis. *J Clin Periodontol* 07 August 2024. <https://doi.org/10.1111/jcpe.14034>
46. Sanz M, Herrera D, Kekschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020;47(suppl 22):4–60.
47. Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol* 2004;75(5):726–733.
48. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 2002;73(4):423–432.
49. Sculean A, Barbé G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 2002;73(4):401–408.
50. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Gera I, Reich E. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22(3):259–267.
51. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple ILC, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol* 2000 2015;68(1):182–216.
52. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials – biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 suppl):106–116.
53. Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE. Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2011;82(1):62–71.
54. Slavkin HC, Bessem C, Fincham AG, Bringas P Jr, Santos V, Snead ML, et al. Human and mouse cementum proteins immunologically related to enamel proteins. *Biochim Biophys Acta* 1989;991(1):12–18.
55. Soares DM, de Melo JGA, Barboza CAG, Alves R de V. The use of enamel matrix derivative in the treatment of class II furcation defects: systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J* 2020;65(4):241–251.
56. Stavropoulos A, Bertl K, Spineli LM, Sculean A, Cortellini P, Tonetti M. Medium- and long-term clinical benefits of periodontal regenerative/reconstructive procedures in intrabony defects: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled clinical studies. *J Clin Periodontol* 2021;48(3):410–430.
57. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
58. Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Melnyk BM, Williamson KM. Evidence-based practice, step by step: asking the clinical question: a key step in evidence-based practice. *Am J Nurs* 2010;110(3):58–61.
59. Tavelli L, Barootchi S, Rasperini G, Giannobile WV. Clinical and patient-reported outcomes of tissue engineering strategies for periodontal and peri-implant reconstruction. *Periodontol* 2000 2023;91(1):217–269.
60. Tavelli L, Chen CYJ, Barootchi S, Kim DM. Efficacy of biologics for the treatment of periodontal infrabony defects: An American Academy of Periodontology best evidence systematic review and network meta-analysis. *J Periodontol* 2022;93(12):1803–1826.
61. Tavelli L, McGuire MK, Zucchelli G, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL, et al. Biologics-based regenerative technologies for periodontal soft tissue engineering. *J Periodontol* 2020;91(2):147–154.
62. Tonetti MS, Fourmousis I, Suvan J, Cortellini P, Brägger U, Lang NP, et al. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2004;31(12):1092–1098.
63. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(4):317–325.
64. Troiano G, Laino L, Zhuravivska K, Ciccù M, Lo Muzio L, Lo Russo L. Addition of enamel matrix derivatives to bone substitutes for the treatment of intrabony defects: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Periodontol* 2017;44(7):729–738.
65. Trombelli L, Farina R, Vecchiati R, Maietti E, Simonelli A. A simplified composite outcome measure to assess the effect of periodontal regenerative treatment in intraosseous defects. *J Periodontol* 2020;91(6):723–731.
66. Trombelli L, Simonelli A, Quaranta A, Tu YK, Li H, Augusto M, et al. Effect of flap design for enamel matrix derivative application in intraosseous defects. *JDR Clin Transl Res* 2021;6(2):184–194.
67. Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M. Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 2004;31(8):643–647.
68. Venezia E, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal defects: a literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 2004;15(6):382–402.
69. Vrotsos JA, Parashis AO, Theofanatos GD, Smulow JB. Prevalence and distribution of bone defects in moderate and advanced adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999;26(1):44–48.
70. Wouters FR, Salonen LE, Helldén LB, Frithiof L. Prevalence of interproximal periodontal intrabony defects in an adult population in Sweden. A radiographic study. *J Clin Periodontol* 1989;16(3):144–149.

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2024 – N° :

Effet adjuvant des protéines dérivées de la matrice amélaire sur les substituts osseux dans les lésions infra-osseuses et inter-radiculaires : revue systématique et méta-analyse / **Ibrahim FIDAN** – 67 pages ; 13 illustrations ; 89 références bibliographiques.

Domaine : Parodontologie

Mots clés MeSH : Amélogénines ; Emdogain ; Dérivés de la matrice amélaire ; Substitut osseux ; Défauts parodontaux ; Régénération/reconstruction parodontale ; Méta-analyse ;

Objectif : Comparer la performance clinique de la combinaison des protéines dérivées de la matrice amélaire et des substituts osseux (EMD+SO) à un substitut osseux (SO) seul dans le traitement des défauts parodontaux infra-osseux (LIO) et inter-radiculaires (LIR).

Matériel et méthode : Une recherche électronique dans les bases de données de référence et une recherche manuelle ont été effectuées. Une méta-analyse des essais contrôlés randomisés (ECR), avec un recul d'au moins 6 mois, comparant la combinaison EMD+SO avec SO seul dans des LIO ou des LIR a été réalisée. L'analyse tient compte du type de défaut (LIO/LIR) et de la durée du suivi (6 mois ou ≥ 12 mois).

Résultats : Parmi 1.583 études, 9 ECR ont été inclus dans l'analyse qualitative et quantitative. La méta-analyse a permis de détecter un gain d'attache clinique supplémentaire dans les LIO traités par EMD+SO par rapport à SO seul (SMD = 0,67 ; IC à 95% = [0,44 ; 0,90]) dans les ECR avec un suivi ≥ 12 mois. Aucun bénéfice n'a pu être mis en évidence dans les LIR.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'adjonction des protéines dérivées de la matrice amélaire à un substitut osseux permet d'améliorer les résultats cliniques dans les lésions infra-osseuses. Ils apportent une contribution au rationnel scientifique de l'utilisation des stratégies combinées dans le traitement des défauts parodontaux infra-osseux.

JURY :

Président : Pr. Caroline DELFOSSE

Asseseurs : Dr. Marie DUBAR
Dr. Xavier COUTEL
Pr. Kevimy AGOSSA