

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

---

ANNEE 2017

2017 TOU3 3052

**THESE**

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Elsa BECKER**

Le 30 JUIN 2017

**LE CORPS ADIPEUX DE LA BOUCHE DANS LE TRAITEMENT DES  
RECESSIONS GINGIVALES MULTIPLES, PROPOSITION D'UN PROTOCOLE  
DE RECHERCHE CLINIQUE**

Directeur de thèse : Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX

**JURY**

Président : Professeur Philippe KEMOUN  
1er assesseur : Docteur Sarah COUSTY  
2ème assesseur : Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX  
3ème assesseur : Docteur Guillaume ANDUZE-ACHER



## *Faculté de Chirurgie Dentaire*

### ➔ DIRECTION

#### DOYEN

Mr Philippe POMAR

#### ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT

#### CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN

#### PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

#### RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Muriel VERDAGUER

### ➔ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

### ➔ ÉMÉRITAT

Mr Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

### ➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

#### 56.01 PÉDODONTIE

##### *Chef de la sous-section :*

Professeurs d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Adjoint d'Enseignement :

##### *Mme BAILLEUL-FORESTIER*

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Mme NOIRRI-ESCLASSAN, Mme VALERA

Mme DARIES, Mr MARTY,

Mr. DOMINE, Mme BROUTIN,

#### 56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

##### *Chef de la sous-section :*

Maîtres de Conférences :

Assistants :

##### *Mr BARON*

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

#### 56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

##### *Chef de la sous-section :*

Professeurs d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistant:

Adjoints d'Enseignement :

##### *Mr HAMEL*

Mme NABET, Mr SIXOU

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Mlle. BARON,

Mr. DURAND, Mr. PARAYRE, Mr. ROSENZWEIG

### **57.01 PARODONTOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** **Mr BARTHET**

Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN

Assistants : Mr. RIMBERT, Mr. ANDUZE-ACHER

Adjoints d'Enseignement : Mr. CALVO, Mr. LAFFORGUE, Mr SANCIER, Mr BARRE, Mme KADDECH, Mme VINEL

### **57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION**

***Chef de la sous-section :*** **Mr COURTOIS**

Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY

Assistants : Mme CROS, Mme COSTA-MENDES

Assistant Associé : Mr DAUZAT,

Adjoints d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

### **57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** **Mr POULET**

Professeur d'Université : Mr KEMOUN

Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET, Mr BLASCO-BAQUE

Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE,

Adjoints d'Enseignement : Mr SIGNAT, Mr PUISSOCHET, Mr FRANC

### **58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE**

***Chef de la sous-section :*** **Mr DIEMER**

Professeur d'Université : Mr DIEMER

Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE

Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN, Mme PECQUEUR, Mr DUCASSE

Adjoints d'Enseignement : Mr. BALGUERIE, Mr. ELBEZE, Mr. MALLET, Mr. FISSE

### **58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)**

***Chef de la sous-section :*** **Mr CHAMPION**

Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR

Maîtres de Conférences : Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr. DESTRUHAUT

Assistants : Mr. EMONET-DENAND, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mme. ROSCA, Mr. LEMAGNER

Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA,

Mme. LACOSTE-FERRE, Mr. POGEANT, Mr. RAYNALDY, Mr. GINESTE, Mr. CHAMPION,

Mr. LE GAC, Mr. GAYRARD, Mr. COMBADAZOU, Mr. HENNEQUIN

### **58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE**

***Chef de la sous-section :*** **Mme JONIOT**

Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr NASR

Assistants : Mr. CANCEILL, Mme. GARNIER, Mr. OSTROWSKI

Adjoints d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr VERGÉ, Mme BOUSQUET,

Mr MONSARRAT

-----  
L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.  
(Délibération en date du 12 Mai 1891).

Mise à jour au 03 Avril 2017

## REMERCIEMENTS

*À notre président de jury,*

**Monsieur le Professeur Philippe KEMOUN**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à diriger les recherches (HDR)
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

*Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous remercie de la sympathie dont vous avez fait preuve à mon égard durant mon internat et également les responsabilités et la confiance dont vous m'avez honoré durant nos vacances communes. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude et mon profond respect.*

*À notre jury,*

**Madame le Docteur Sarah COUSTY**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Diplôme d'Études Supérieures de Chirurgie Buccale (D.E.S.C.B.),
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Ancienne Interne des Hôpitaux de Toulouse,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

*Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie également pour vos conseils et de votre disponibilité lors de nos vacances communes, c'est un plaisir de travailler à vos coté.*

*À travers ce travail, veuillez trouver l'expression de notre reconnaissance.*

À notre directeur de thèse,

**Madame le Docteur Sara LAURENCIN- DALICEUX**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie

*Je vous remercie pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger cette thèse.*

*Ce travail est l'occasion de vous remercier pour votre disponibilité, votre soutien et la pédagogie que vous nous avez apportés tout au long de mon internat.*

*Je vous remercie également pour la confiance que vous nous avez portée en m'acceptant au sein de votre laboratoire pour mon Master 1 et Master 2.*

*Vous m'avez donné l'envie de faire de la parodontologie.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.*

À notre jury,

**Monsieur le Docteur Guillaume ANDUZE-ACHER**

- Assistant hospitalo-Universitaire d'Odontologie
- Ancien interne des Hôpitaux de Paris (Hôpital Hôtel Dieu/ Pitié Salpêtrière)
- Diplômé de la Faculté Garancière (Université Denis Diderot)
- Post Graduate in periodontology and Implant Dentistry (European Federation of Periodontology)
- Diplôme Universitaire approfondi d'implantologie orale (Pr Bouchard)
- Diplôme Universitaire approfondi d'implantologie clinique (Pr Bouchard)
- Master 1&2 Professionnel de Clinique Buccale Spécialisée mention Parodontologie (Paris 7)
- C.E.S de Parodontologie
- Master 1 recherche de Génétique médicale et moléculaire (Paris5)
- Thèse avec félicitation du Jury (Paris 7)

*Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous acceptez de faire partie de mon jury de thèse qui m'ont touché. Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble mais j'espère que vous serez intéressés par ce travail qui s'inscrit dans votre domaine de compétence.*

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>1 PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE</b>	<b>14</b>
1.1 OBJECTIF PRINCIPAL :	14
1.2 CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :	14
1.3 OBJECTIF SECONDAIRE :	14
1.4 CRITERE D'EVALUATION SECONDAIRE :	15
<b>2 CONCEPTION DE LA RECHERCHE</b>	<b>15</b>
2.1 METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE	15
2.2 SCHEMA DE L'ETUDE	16
<b>3 POPULATION ETUDIEE</b>	<b>17</b>
3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION	17
3.2 CRITERE DE PRE-INCLUSION	17
3.3 CRITERES D'INCLUSION :	17
3.4 CRITERES DE NON INCLUSION <sup>7-11</sup> :	17
3.5 CRITERE D'EXCLUSION	18
<b>4 PROCEDURE DE RECHERCHE</b>	<b>18</b>
4.1 DESCRIPTION GENERALE DES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX	18
4.1.1 PREPARATION DU SITE RECEVEUR	18
1.1.2 PRELEVEMENT DU CORPS ADIPEUX DE LA BOUCHE	19
4.1.1 PRELEVEMENT PALATIN	21
4.2 DISPOSITIF ET TRAITEMENT AUTRE QUE LE TRAITEMENT CHIRURGICAL EVALUE	23
4.2.1 PLAQUE PALATINE	23
4.2.2 PRESCRIPTION PREOPERATOIRE	23
4.2.3 PRESCRIPTION POSTOPERATOIRE	23
4.3 MEDICAMENTS ET TRAITEMENTS AUTORISES ET INTERDITS	23
4.3.1 TRAITEMENTS AUTORISES / NON AUTORISES	23
4.3.2 TRAITEMENTS D'URGENCE	24
4.3.2.1 Traitements d'urgence immédiats **	24
4.3.2.2 Traitement d'urgence secondaire **	24
<b>5 DEROULEMENT DE L'ETUDE</b>	<b>25</b>
5.1 CALENDRIER DE L'ETUDE	25
5.2 VISITE DE PRÉ-INCLUSION	26
5.3 VISITE D'INCLUSION	26
5.4 VISITE DE SUIVI	27
5.5 VISITE DE FIN DE RECHERCHE	27
5.6 REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE	27
5.7 CRITERES DE JUGEMENT	27
5.7.1 ÉVALUATION DU CRITERE PRINCIPAL DE JUGEMENT : LE RECOUVREMENT RADICULAIRE	27
5.7.2 ÉVALUATION DES CRITERES SECONDAIRES DE JUGEMENT : LA DOULEUR POSTOPERATOIRE	29
5.7.2.1 Échelle visuelle analogique	29
5.7.2.2 Le GOHAI (General Oral Health Assessment Index)	30

<b><u>6</u></b>	<b><u>REGLES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE</u></b>	<b><u>32</u></b>
6.1	CRITERES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE	32
6.2	CRITERES D'ARRET D'UNE PARTIE OU DE LA TOTALITE DE LA RECHERCHE	32
<b><u>7</u></b>	<b><u>RECUEIL DES DONNEES ET DROIT D'ACCES AUX DONNEES</u></b>	<b><u>33</u></b>
7.1	RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE	33
7.1.1	RECUEIL DES DONNEES	33
7.1.2	ACCES AUX DONNEES	33
7.1.3	CODAGE DES DONNEES	33
7.1.4	TRAITEMENT DES DONNEES	34
<b><u>8</u></b>	<b><u>ASPECTS STATISTIQUES</u></b>	<b><u>34</u></b>
8.1	METHODES STATISTIQUES PREVUES	34
8.1.1	CRITERE PRINCIPAL	35
8.1.2	CRITERE SECONDAIRE	35
8.2	JUSTIFICATION STATISTIQUE DU NOMBRE D'INCLUSIONS	35
8.3	DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU	35
8.3.1	CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE LA RECHERCHE	35
8.3.2	METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES	36
8.3.3	CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES	36
8.4	RANDOMISATION	36
<b><u>9</u></b>	<b><u>GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLE ET DES FAITS NOUVEAUX</u></b>	<b><u>37</u></b>
9.1	DEFINITIONS	37
9.1.1	ÉVENEMENTS INDESIRABLES	37
9.1.2	ÉVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG)	37
9.1.3	EFFET INDESIRABLE INATTENDU	37
9.1.4	FAITS NOUVEAUX	37
9.2	DESCRIPTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS	38
9.3	CONDUITE A TENIR EN CAS D'ÉVENEMENTS INDESIRABLES OU DE FAITS NOUVEAUX	38
9.4	DECLARATION ET ENREGISTREMENT DES EIG INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX	40
<b><u>10</u></b>	<b><u>CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES</u></b>	<b><u>40</u></b>
10.1	AMENDEMENT AU PROTOCOLE	41
<b><u>11</u></b>	<b><u>CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE</u></b>	<b><u>42</u></b>
<b><u>12</u></b>	<b><u>REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION</u></b>	<b><u>43</u></b>
12.1	COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	43
12.2	COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS	43
12.3	CESSION DES DONNEES	43

<b><u>13 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE "ÉVALUATION DU RECOUVREMENT RADICULAIRE DANS LE TRAITEMENT DE RECESSIONS GINGIVALES MULTIPLES MAXILLAIRES AVEC PRELEVEMENT CONJONCTIF AUTOLOGUE VERSUS BOULE DE BICHAT : ESSAI CLINIQUE RANDOMISE EN BOUCHE DIVISEE (SPLIT-MOUTH) AVEC 1 AN DE SUIVI"</u></b>	<b>44</b>
<b>13.1 LES RECESSIONS GINGIVALES</b>	<b>44</b>
13.1.1 DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS	44
13.1.1.1 Classification de Miller <sup>2</sup>	44
13.1.1.2 Classification de Cairo <sup>3</sup>	45
13.1.2 ÉTIOLOGIES	46
13.1.2.1 Facteurs prédisposants	46
13.1.2.2 Facteurs déclenchants	48
13.1.3 LES TRAITEMENTS DES RECESSIONS GINGIVALES	49
13.1.3.1 Traitement étiologique	49
13.1.3.2 Réévaluation	50
13.1.3.3 Traitement chirurgical	50
13.1.4 OBJECTIFS DU TRAITEMENT	51
13.1.5 CRITERES DE CHOIX DES TECHNIQUES CHIRURGICALES DANS CETTE ETUDE	52
13.1.5.1 Technique de Tunnelisation (Allen 1994) <sup>12,13</sup> modifiée (Azzi et Etienne 1998) <sup>14</sup>	53
<b>13.2 LE CORPS ADIPEUX DE LA BOUCHE</b>	<b>54</b>
13.2.1 EMBRYOLOGIE	54
13.2.2 ANATOMIE <sup>65</sup>	55
13.2.3 LE TISSU ADIPEUX	58
13.2.3.1 Le tissu adipeux blanc	58
13.2.3.2 Le tissu adipeux brun	60
13.2.3.3 Le tissu adipeux beige	61
13.2.3.4 Les fonctions du tissus adipeux	61
13.2.4 INTERET DES CELLULES SOUCHES ADIPEUSES	62
13.2.4.1 Définitions	62
13.2.4.2 Propriétés des cellules souches adipeuse	64
13.2.4.3 Les cellules souches adipeuses en régénération parodontale	66
13.2.4.4 Corps adipeux de la bouche et récessions gingivales	68
<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b>70</b>
<b><u>ANNEXE 1 : LISTING DES INVESTIGATEURS</u></b>	<b>72</b>
<b><u>ANNEXE 2 : NOTES D'INFORMATION PATIENT</u></b>	<b>73</b>
<b><u>ANNEXE 3 : GRADE DES RECOMMANDATIONS HAS</u></b>	<b>79</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b>80</b>

## INTRODUCTION

La chirurgie plastique parodontale a pour but le recouvrement complet des récessions gingivales jusqu'à la jonction amélo-cémentaire. Les récessions gingivales atteignent rarement une seule dent, les dents adjacentes d'une même zone sont souvent affectées. Ainsi, le patient attend une correction simultanée de toutes les récessions, en l'absence d'inconfort, et avec un résultat esthétique. De nombreuses techniques peuvent répondre à cette demande, notamment avec l'avènement des techniques de chirurgie minimalement invasives qui permettent le traitement de récessions gingivales multiples, en une seule intervention, avec une cicatrisation initiale rapide, esthétique et hautement prédictible. Il existe actuellement des techniques alternatives au prélèvement de tissu conjonctif, qui sont la régénération tissulaire induite, les dérivés de la matrice amélaire ou les matrices collagéniques d'origine animale, ces biomatériaux rajoutent un surcoût à l'intervention, ce qui peut être un frein pour certains patients. Le corps adipeux de la bouche, de par ses spécificités et son accessibilité, pourrait être une alternative intéressante au prélèvement de tissu conjonctif palatin qui reste à ce jour le « *gold standard* ».

Encore appelé boule de Bichat, « *corpus adiposum buccae* », « *syssarose manducatrice* » ou encore « *buccal fat pad* », c'est une formation grasseuse du massif maxillo-facial. L'intérêt pour ses spécificités anatomiques, embryologiques, physiologiques et fonctionnelles ne sont apparues que tardivement, en même temps que l'utilisation de cette formation grasseuse sur le plan chirurgical. Ce tissu adipeux est identifié comme étant une source riche en cellules souches mésenchymateuses multipotentes (MSC) appelées ASC (Adipose-derived Stem Cells). Celles-ci ont une forte potentialité angiogénique et régénératrice. En effet, elles ont des capacités de sécrétion de facteurs de croissance, d'immuno-modulation mais aussi de régénération <sup>1</sup>.

Dans une première partie, nous vous proposerons un protocole de recherche clinique qui se propose d'évaluer le recouvrement radiculaire dans le traitement de récessions gingivales multiples maxillaires avec prélèvement conjonctif autologue versus le corps adipeux de la bouche dans les cadre d'un essai clinique randomisé en bouche divisée (« *split mouth* »). Dans un deuxième temps, nous présenterons les justifications scientifiques de cette étude.

# 1 PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE

Évaluation du recouvrement radiculaire dans le traitement de récessions gingivales multiples maxillaires avec prélèvement conjonctif autologue versus corps adipeux de la bouche : essai clinique randomisé en bouche divisée (split mouth) avec 1 an de suivi.

Nous posons l'hypothèse que le recouvrement radiculaire par la technique de greffe autologue de conjonctif enfoui ou par la boule de Bichat donne des résultats similaires.

Nous pensons réduire la douleur postopératoire et améliorer la qualité de vie des patients avec l'utilisation de la boule de Bichat.

Le but étant à terme de pouvoir substituer le prélèvement de conjonctif autologue, notamment dans le cadre de palais avec une fibro-muqueuse fine où la technique de prélèvement du conjonctif implique un geste plus invasif (prélèvement épithélio-conjonctif) et donc une cicatrisation de seconde intention, par la boule de Bichat. Cela permettrait de diminuer la morbidité et les complications postopératoires pour les patients.

## 1.1 Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de recouvrement et d'épaississement de la gencive kératinisée entre les deux techniques chirurgicales (boule de Bichat versus conjonctif enfoui) dans le traitement de récessions gingivales de classes I et II de Miller<sup>2</sup> ou RT1 de Cairo<sup>3</sup> Maxillaire ou Mandibulaire.

## 1.2 Critère d'évaluation principal :

Le critère d'évaluation principal est le taux de recouvrement et d'épaississement de la gencive kératinisée pour chacun des deux secteurs opérés.

## 1.3 Objectif secondaire :

L'objectif secondaire de cette étude est de comparer la douleur postopératoire et l'impact sur la qualité de vie des patients *entre la greffe de conjonctif autologue et la greffe utilisant la boule de Bichat* dans le traitement de récessions gingivales de classes I et II de Miller<sup>2</sup> ou RT1 de Cairo<sup>3</sup> Maxillaire ou Mandibulaire .

#### 1.4 Critère d'évaluation secondaire :

Le critère d'évaluation secondaire est la douleur ressentie recueillie à partir du GOHAI (General Oral Health Assessment Index)<sup>4</sup> rempli avant la chirurgie, à 6 mois et 1 an postopératoire. La douleur postopératoire sera également évaluée avec l'EVA (Échelle visuelle analogique) durant les 15 premiers jours suivant la chirurgie de recouvrement des récessions gingivales de classes I et II de Miller<sup>2</sup> ou RT1 de Cairo<sup>3</sup> pour chacun des deux secteurs via un questionnaire à remplir à domicile.

## 2 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

### 2.1 Méthodologie générale de la recherche

Il s'agit d'un essai clinique portant sur une technique chirurgicale, prospective, unicentrique, contrôlée, randomisée, en intention de traiter modifié, en simple insu (le praticien qui effectue les mesures du recouvrement et évalue la douleur opératoire ignore la technique chirurgicale employée).

Les patients inclus dans cet essai thérapeutique seront leur propre témoin, un secteur maxillaire recevant le greffon de conjonctif autologue, l'autre secteur la boule de Bichat avec trois mois d'intervalle entre les deux chirurgies.

Randomisation sous la responsabilité d'une biostatisticienne et par un logiciel de recueil et d'analyse de données type SPHINX IQ2.

Le patient devra effectuer une autoévaluation de sa douleur postopératoire à l'aide du questionnaire GOHAI et d'une échelle visuelle analogique.

Cette procédure ne diffère pas du traitement habituel.

## 2.2 Schéma de l'étude

Patient nécessitant un recouvrement de classe I et II de Miller sur au moins trois dents par  
hémi-arcades maxillaire ou mandibulaire

Vérification des critères d'inclusion  
Information et recueil de la non opposition

Randomisation de la technique opératoire  
et des sites de chirurgie

Chirurgie de recouvrement avec  
prélèvement palatin + prescription  
antalgique  
Questionnaire postopératoire  
(24h, J3, J7, J9, J15)

Un délai de 3 mois entre  
les deux interventions

Chirurgie de recouvrement avec  
prélèvement de la boule de Bichat  
+ prescription antalgique  
Questionnaire postopératoire  
(24h, J3, J7, J9, J15)

Dépose des points à 15 jours postopératoire et récupération  
des questionnaires par le médecin investigateur

Mesure du recouvrement radiculaire à 3 mois,  
6 mois et 1 an postopératoire et recueil des  
questionnaires d'évaluation de qualité de vie

Traitement des données pour chaque patient

### **3 POPULATION ETUDIEE**

#### **3.1 Description de la population**

Critère de jugement principal de cette étude est le gain de gencive kératinisée.

On pose ici l'hypothèse que la différence vraie entre les traitements est nulle avec un  $\Delta$  de 1 mm, un test d'équivalence unilatéral apparié avec un risque  $\alpha$  à 2.5%, un risque  $\beta$  à 10% et un écart type intra individuel de 1mm. En prenant en compte 20% de perdus de vue, il sera nécessaire d'inclure 25 patients <sup>5,6</sup>

La capacité de recrutement de patients susceptibles de répondre aux conditions de cette étude dans le service de Parodontologie du CHU de Toulouse est d'environ 100 nouveaux patients par an.

La population est une population adulte entre 18 et 80 ans, en denture définitive et nécessitant la correction de récessions multiples (3 minimum) par hémi maxillaire. Le recrutement sera réalisé par le département de Parodontologie du centre de soins dentaires de Ranguel à Toulouse lors des consultations de Parodontologie.

#### **3.2 Critère de pré-inclusion**

Aucune période d'exclusion n'est demandée si le patient a déjà participé à une autre recherche biomédicale.

#### **3.3 Critères d'inclusion :**

- Patient majeur.
- Patient présentant au moins 3 dents adjacentes avec des récessions de classes I et II de Miller <sup>2</sup> ou RT1 de Cairo<sup>3</sup> par hémi-arcade maxillaire ou mandibulaire.
- Bonne santé parodontale, ou maladie parodontale stabilisée.
- Consentement éclairé signé.

#### **3.4 Critères de non inclusion<sup>7-11</sup> :**

- Patient mineur ou majeur protégé
- Impossibilité d'informer et d'obtenir le consentement en accord avec les procédures de la recherche
- Ne pouvant assurer les mesures d'hygiène post-opératoire ou ne pouvant remplir les questionnaires d'évaluation des critères secondaires.

- Tabagisme de plus de 10 cigarettes par jour
- Femme enceinte ou allaitante
- Patient présentant des pathologies chroniques non équilibrées qui contre-indiquent la chirurgie\* :
  - Situation d'immunodépression
  - Période de chimiothérapie ou radiothérapie
  - Diabète de type 1 ou 2 non équilibré
  - Infarctus de moins de 6 mois
  - Troubles de l'hémostase
  - Maladies auto-immunes du tissu conjonctif,
  - Stomatite virale ou infectieuse,
  - Maladies parodontales non stabilisées
  - Tumeur orofaciale maligne

### 3.5 Critère d'exclusion

Les patients inclus qui sont perdus de vue ou arrêtent le protocole avant la première intervention ne seront pas analysés.

## 4 PROCEDURE DE RECHERCHE

### 4.1 Description générale des traitements chirurgicaux

#### 4.1.1 Préparation du site receveur

Technique de Tunnelisation (Allen 1994)<sup>12,13</sup> modifiée (Azzi et Etienne 1998)<sup>14</sup>

Un lambeau muqueux supra-périosté est levé, à l'aide d'incisions intra-sulculaires suivant le contour de chaque récession. Une enveloppe suprapériostée, sans incision de décharge réunissant plusieurs récessions contigües, mais en libérant tout de même les papilles interdentaires, afin d'y créer un tunnel<sup>12,13</sup>, est ainsi créée.

En 1998, Azzi et Etienne décrivent leur technique de tunnelisation modifiée. Le lambeau tunnelisé est ici décollé au-delà de la ligne muco-gingivale pour pouvoir le tracter coronairement. Le greffon de conjonctif ou de la boule de Bichat est ensuite glissé sous ce tunnel et suturé une fois en place. Le lambeau est fixé par des sutures (Prolène 5/0) verticales suspendues ancrées sur les bords incisifs des zones de contacts proximaux<sup>14</sup>.

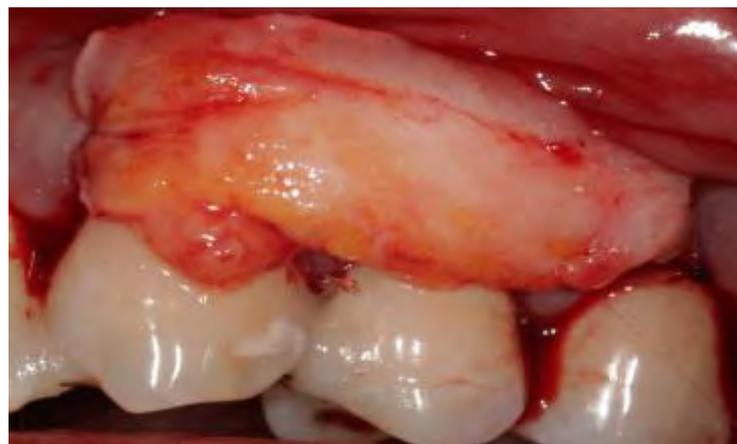


Figure 1 : Réalisation de la technique de tunnélisation et mise en place du conjonctif

(cas clinique CHU de Toulouse)

#### 1.1.2 Prélèvement du corps adipeux de la bouche

Réalisation d'un lambeau libre du corps adipeux de la bouche ou boule de Bichat :

- Incision périostée horizontale, en arrière du processus zygomatique et à 1cm en dessous de l'ostium du canal parotidien, cette incision doit être inférieure à 5 mm afin de prévenir un excès de tissus graisseux peropératoire ou une hernie du corps adipeux de la joue postopératoire<sup>15</sup>.
- Dissection vers le haut à l'aide de ciseaux de Metzenbaum ou une pince de Halstead pour créer un espace permettant la traction du tissu graisseux
- Traction délicate du tissu graisseux afin de ne pas le fragmenter<sup>16</sup> et aspiration intermittente afin de ne pas mobiliser trop de graisse
- Dissection du tissu graisseux, placé dans du sérum physiologique stérile
- Sutures de l'incision périostée (Prolène 5/0)
- Mise en place du greffon sur le site receveur

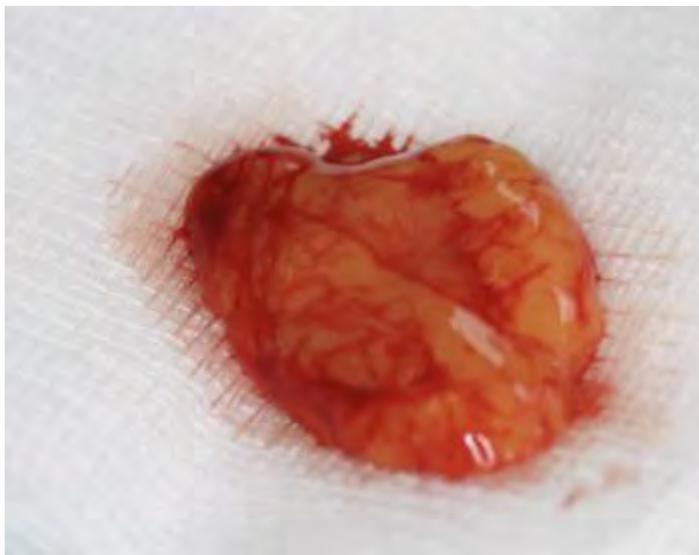
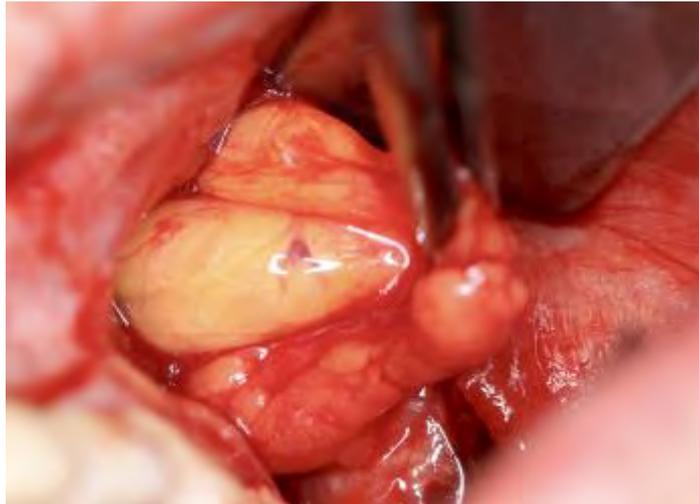


Figure 2 : Prélèvement du corps adipeux de la bouche  
(cas clinique du CHU de Toulouse)

#### 4.1.1 Prélèvement palatin

##### Technique de la trappe (Edel,1974)<sup>17</sup>

Nécessite une épaisseur de conjonctif suffisante au niveau du palais. Il faut faire une incision sur les trois côtés d'un rectangle tout en conservant le quatrième côté comme pédicule nourricier. La dissection d'une trappe (ou d'un volet) permet d'avoir accès au tissu conjonctif sous-jacent et de le prélever de l'épaisseur nécessaire selon l'indication. La technique de prélèvement consiste à réaliser une incision parallèle à la ligne des collets palatins de la zone prémolaire et à environ 2 mm. La longueur de cette incision dépend du site à traiter, elle est mesurée grâce à la sonde parodontale. Elle est poursuivie de part et d'autre par des incisions perpendiculaires en direction du raphé médian. La profondeur de ces incisions est d'environ 2mm. La trappe est alors disséquée avec une épaisseur plus importante à sa base qu'à son bord libre. Le recouvrement des récessions tissulaires multiples demande une épaisseur d'au moins 1,5mm.

L'épithélium ainsi conservé au niveau du site donneur permet une cicatrisation de première intention.

- Prélèvement conjonctif placé dans du sérum physiologique stérile
- Suture du site donneur (Prolène 5/0)
- Mise en place du greffon sur le lit receveur

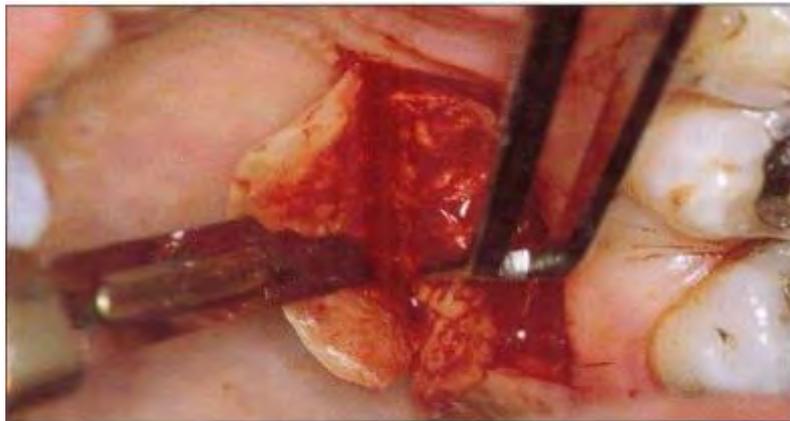


Figure 3 : Technique de la trappe (Borghetti et Monnet-Corti, 2008)<sup>18</sup>



Figure 4 : Prélèvement épithélio -conjonctif

(cas clinique du CHU de Toulouse)

Si le patient présente un palais avec une fibro-muqueuse fine la technique de prélèvement épithélio-conjonctif et désépithélialisation secondaire du greffon secondairement sera utilisée. La cicatrisation du site donneur sera dans ce cas de seconde intention, plus longue et plus douloureuse qu'une cicatrisation de première intention.

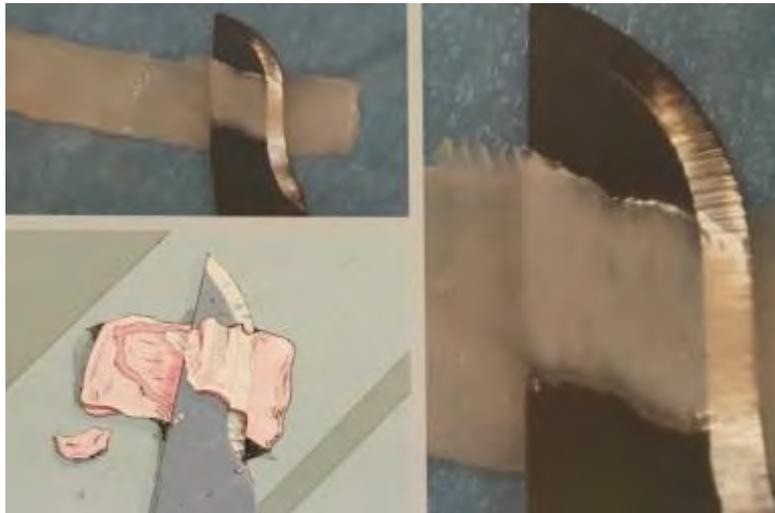


Figure 5 : Désépithélialisation secondaire du greffon d'après G. Zucchelli <sup>19</sup>

## 4.2 Dispositif et traitement autre que le traitement chirurgical évalué

### 4.2.1 Plaque palatine

Protection du site donneur par une plaque palatine faite en résine auto-polymérisable avec crochets « boule » pour la rétention. Port pendant 24h en postopératoire puis dépose pour les soins d'hygiène et port à la demande pendant les 15 jours suivant la chirurgie.

### 4.2.2 Prescription préopératoire

- Aucune

### 4.2.3 Prescription postopératoire

- Paracétamol 1000 mg : un comprimé à prendre toutes les 4 à 6 heures (maximum 4 comprimés/ jour) pendant les trois premiers jours pour prévenir l'apparition de douleurs, puis si douleur. \*
- Eludril Perio® : 15 ml 3 fois / jour à débiter vingt-quatre heures après l'intervention. \*
- Brosse à dent chirurgicale 7/100<sup>ème</sup> : début du brossage au niveau des sutures 24 h après l'intervention. \*

\* Ces traitements seront prescrits avec une information claire aux patients sur la posologie, le mode de prise, les effets possibles, la durée du traitement et les conditions de conservation. Ils seront délivrés par la pharmacie de choix des patients, et stockés chez eux.

## 4.3 Médicaments et traitements autorisés et interdits

### 4.3.1 Traitements autorisés / non autorisés

Aucun traitement ponctuel n'est interdit du fait de la participation à la recherche. La prise d'antibiotiques ou d'anti-inflammatoires qui diffère des prescriptions post-opératoires prévues dans le protocole et qui peuvent interférer avec l'évaluation de la douleur post opératoire, sera recueillie.

#### 4.3.2 Traitements d'urgence

##### 4.3.2.1 Traitements d'urgence immédiats \*\*

En cas d'hémorragie postopératoire<sup>20</sup>, après avoir effectué de nouvelles compressions de la plaie, la règle est la reprise chirurgicale. Après anesthésie locale, la plaie est contrôlée, les procédures d'hémostase locale mécaniques et/ou chimiques sont ensuite entreprises (nettoyage de la plaie, sutures, compression, utilisation de solutions hémostatiques à base de sulfate ferrique par exemple).

Les conseils postopératoires sont renouvelés. Dans le cas où le saignement persiste malgré la reprise de l'hémostase, le patient devra être hospitalisé.

##### 4.3.2.2 Traitement d'urgence secondaire \*\*

Les chirurgies parodontales sont susceptibles de provoquer une bactériémie <sup>21</sup>, chez le sujet sain la bactériémie passe plus souvent inaperçue. Si une infection postopératoire est objectivée elle sera immédiatement suivie d'une mise sous antibiotique du patient, ainsi que d'une évacuation d'une collection purulente si existante.

\*\* l'utilisation d'un traitement d'urgence immédiat ou secondaire sera recueillie dans le dossier du patient

## 5 DEROULEMENT DE L'ETUDE

### 5.1 Calendrier de l'étude

	Pré- inclus ion	Inclusion	J0	24H	J3	J7	J9	J15	3 mois	6 mois	1 an
<b>Examen clinique buccodentaire</b>	*	*									
<b>Évaluation et mesure clinique des récessions gingivales préopératoires</b>		*	*								
<b>Antécédents médicaux chirurgicaux</b>	*										
<b>Consentement éclairé</b>		*									
<b>Réalisation de la plaque palatine</b>		*									
<b>Réponse au questionnaire GOHAI</b>		*									*
<b>Mesure de l'EVA</b>				*	*	*	*	*			
<b>Recueil des questionnaires d'évaluation de la douleur</b>								*			
<b>Photos</b>		*	*					*	*	*	*
<b>Radiographie rétro-alvéolaire</b>		*								*	*
<b>Greffe conjonctif enfoui ou boule de Bichat*</b>			*								
<b>Contrôle postopératoire</b>								*	*	*	*
<b>Dépose des points</b>								*			
<b>Enseignement pour le port de la plaque palatine et des rouleaux salivaires</b>			*					*			
<b>Évaluation du recouvrement **</b>									*	*	*

\* Le délai entre les deux techniques chirurgicales sera de 3 mois

\*\* Le recouvrement sera toujours évalué par le même opérateur pour un même patient, cet opérateur ne connaissant pas la technique chirurgicale utilisée.

## 5.2 Visite de pré-inclusion

La visite de pré-inclusion est assurée par le praticien investigateur. La visite de pré-inclusion aura lieu une semaine minimum avant la visite d'inclusion.

Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis au patient par le médecin investigateur.

Après cette séance d'information, le patient dispose d'un délai de réflexion. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient. Le formulaire de consentement doit être signé AVANT LA REALISATION DE TOUT EXAMEN CLINIQUE OU PARACLINIQUE NÉCESSITÉ PAR LA RECHERCHE.

## 5.3 Visite d'inclusion

La visite d'inclusion aura lieu minimum une semaine après la visite de pré-inclusion afin de laisser le temps nécessaire au patient pour donner son consentement. Au cours de cette visite, des mesures cliniques directes des récessions, un bilan photographique et radiographique et la plaque palatine seront réalisés. Des instructions d'hygiène bucco-dentaire seront données.

Au cours de cette visite le praticien s'assurera que les facteurs déclenchant les récessions si existantes sont contrôlés et la date des chirurgies sera fixée. La technique chirurgicale sera randomisée au moment de la chirurgie.

#### 5.4 Visite de suivi

Les visites de suivi post-opératoire se dérouleront à 15 jours, 3 mois, 6 mois et 1 an, pour chaque intervention.

Réalisation d'un examen clinique avec relevé des questionnaires de l'EVA (Échelle visuelle analogique), radiographie, mesure clinique du recouvrement des récessions avec photos et relevé du GOHAI. Ces visites de suivi permettent de vérifier la non aggravation dans le temps de la pathologie et le respect des bonnes pratiques d'hygiène.

#### 5.5 Visite de fin de recherche

Elle se déroulera 1 an et 3 mois après la première chirurgie, un examen clinique de mesure du recouvrement des récessions et le questionnaire GOHAI<sup>4</sup> sera recueilli. Si le recouvrement des récessions est obtenu un suivi chez le dentiste traitant tous les 6 mois sera conseillé. Si aucune amélioration n'est obtenue, une analyse des raisons de cet échec sera réalisée et un autre traitement sera proposé au patient.

#### 5.6 Règles d'arrêt de la recherche

Arrêt définitif de participation en cas d'aggravation de la situation clinique ou de l'état général du patient.

Arrêt en cas de perte de vue du patient.

#### 5.7 Critères de jugement

##### 5.7.1 Évaluation du critère principal de jugement : le recouvrement radiculaire

Les mesures du recouvrement seront réalisées avant la chirurgie par le médecin investigateur puis à 3 mois, 6 mois, et 1 an postopératoire par deux praticiens différents qui n'ont pas fait la chirurgie et ignorent la technique utilisée. Un recouvrement atteignant la jonction émail ciment constitue une réussite à 100%.

Il sera mesuré à l'aide du Pink Esthetic Score (PES) décrite par Fürhauser<sup>22</sup>, mesure du niveau d'attache clinique, de la largeur et de l'épaisseur de tissus kératinisés et de la hauteur de la récession gingivale.

Le PES est basé sur sept variables :

- 1) Papille mésiale
- 2) Papille distale
- 3) Niveau des tissus mous
- 4) Contour des tissus mous
- 5) Défaut du procès alvéolaire
- 6) Couleur des tissus
- 7) Texture des tissus mous

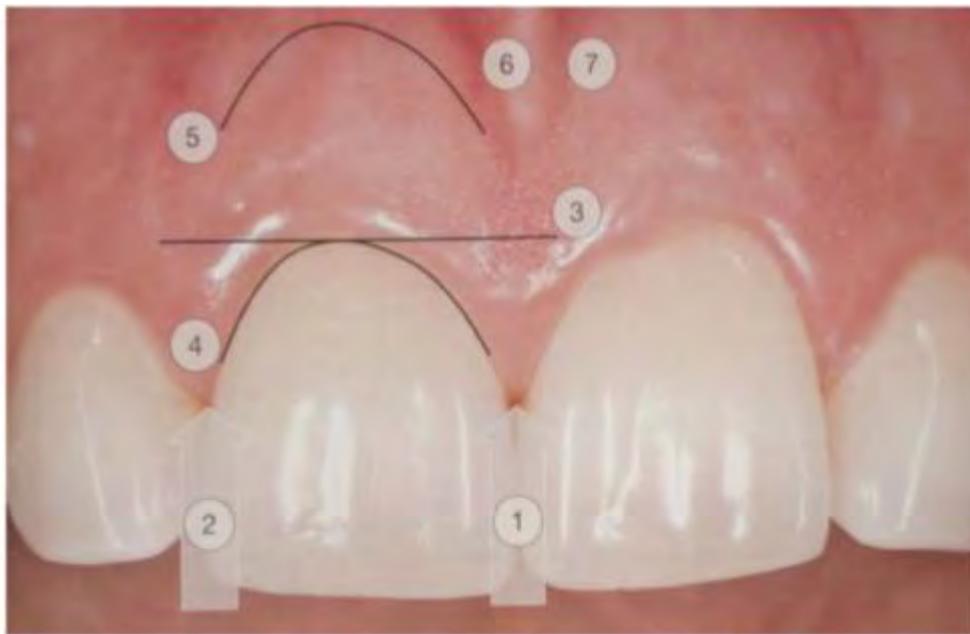


Figure 6 : Les sept variables du PES (Fürhauser)<sup>22</sup>

Chaque variable est évaluée par un score de 0,1 ou 2. Le 0 étant le score le plus bas et le 2 le plus élevé. La papille mésiale et distale est notée comme complète (score 2), incomplète (score 1) ou absente. Toutes les autres variables sont évaluées par comparaison à une dent de référence, la dent correspondante pour le secteur antérieur et la dent voisine pour les régions prémolaires .

1/ Papille mésiale	5/ Convexités alvéolaires
2/ Papille distale	6/ Teinte des tissus mous
3/ Niveau de la gencive marginale	7/ Texture des tissus mous
4/ Contour gingival	→ SCORE TOTAL : /14 points

Figure 7 : PES (Pink Esthetic Score de Fürhauser) <sup>22</sup>

Un score de 14 au PES pourra être considéré comme 100% de réussite.

### 5.7.2 Évaluation des critères secondaires de jugement : la douleur postopératoire

#### 5.7.2.1 Échelle visuelle analogique

Nous utiliserons un algodécimètre se présentant sous la forme d'une réglette. Le déplacement d'un curseur incorporé le long de la réglette de bas en haut selon que la réglette est orientée horizontalement permet d'attribuer une note lue sur une face dite (évaluateur ou de mesure) à l'opposé de la face présentée au malade.

#### Scores :

- 0-2 = douleur nulle
- 3-4 = douleur faible
- 5-6 = douleur modérée
- 7-8 = douleur intense
- 9-10 = douleur très intense

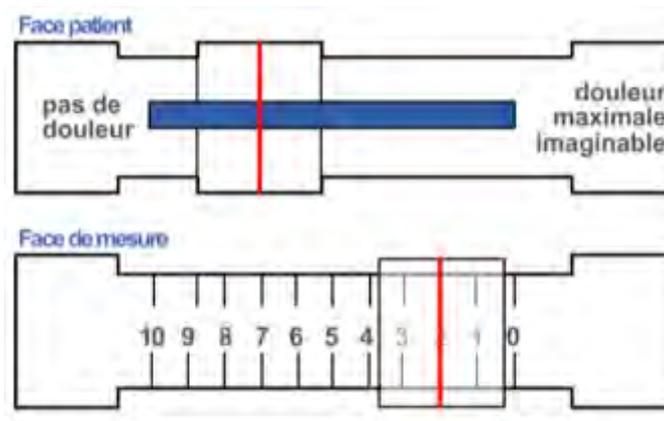


Figure 8 : Échelle visuelle analogique EVA

### 5.7.2.2 Le GOHAI (General Oral Health Assessment Index)

Le GOHAI (General Oral Health Assessment Index) est un indicateur de qualité de vie, développé par Atchinson et Dolan en 1990 <sup>23</sup> et est le seul validé en français par Tubert- Jeannin et al en 2003 <sup>4</sup> (figure 8). Il permet d'évaluer l'existence ou non de problèmes de qualité de vie orale chez les personnes. Il est constitué de 12 questions relatives à la limitation des fonctions buccales (mastication, déglutition, langage). Ces questions font toutes référence aux trois derniers mois. La méthode de calcul utilisée dans cette étude est la méthode additive (GOHAI ADD). Elle consiste à additionner les scores obtenus aux 12 questions, allant de 5 pour la réponse toujours à 1 pour la réponse jamais. Le total varie alors entre 12 et 60. Une cotation inversée a été attribuée aux items 3, 5 et 7 du fait de leur formulation inversée (score jamais=5, et toujours =1).

Les scores sont classés selon trois catégories :

- Score  $\leq 50$  : indice bas traduisant une mauvaise qualité de vie orale,
- $51 < \text{score} < 56$  : indice modéré,
- $57 < \text{score} < 60$  : indice élevé traduisant une bonne qualité de vie orale.

L'autoévaluation de la douleur grâce à une échelle visuelle analogique sera rempli par le patient à 24h, 3J, 7J, 10J et 15j jours postopératoires et remis au médecin investigateur à la dépose des points au 15ème jour postopératoire. La technique chirurgicale sera ignorée au moment du relevé des scores. Le Questionnaire GOHAI sera rempli lors des rendez-vous d'inclusion avant la chirurgie et à 1 an postopératoire et remis au médecin investigateur de l'étude.

<i>Ces trois derniers mois,</i>	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Avez-vous limité la quantité ou le genre d'aliments que vous mangez en raison de problèmes avec vos dents ou vos appareils dentaires?					
Avez-vous eu des difficultés pour mordre ou mastiquer certains aliments durs tels que de la viande ou une pomme?					
Avez-vous pu avaler confortablement?					
Vos dents ou vos appareils dentaires vous ont-ils empêché(e) de parler comme vous le vouliez?					
Avez-vous pu manger de tout (sans ressentir une sensation d'inconfort)?					
Avez-vous limité vos contacts avec les gens à cause de l'état de vos dents ou de vos appareils dentaires?					
Avez-vous été satisfait(e) ou content(e) de l'aspect de vos dents, de vos gencives ou de vos appareils dentaires?					
Avez vous pris un (des) médicament(s) pour soulager la douleur ou une sensation d'inconfort dans votre bouche?					
Vos problèmes de dent, de gencive ou d'appareil dentaire vous ont-ils inquiété(e) ou préoccupé(e)?					
Vous êtes vous senti(e) gêné(e) ou mal à l'aise à cause de problèmes avec vos dents, vos gencives ou vos appareils dentaires?					
Avez vous éprouvé de l'embarras pour manger devant les autres à cause de problèmes avec vos dents ou vos appareils dentaires?					
Vos dents ou vos gencives ont-elles été sensibles au froid, au chaud ou aux aliments sucrés?					

Figure 9 : Version française du GOHAI (General Oral Health Assessment Instrument) de Tubert-Jeannin<sup>4</sup>.

## **6 REGLES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE**

### **6.1 Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche**

Un patient doit être sorti de l'étude si :

- Il retire son consentement
- Il est absent à au moins un rendez-vous (rupture du contrat de soin)
- Le traitement doit être arrêté (en cas d'évènement indésirable, de demande des autorités, du promoteur ou de l'investigateur, d'apparition d'une pathologie générale qui contre-indique la chirurgie de recouvrement)

Les sorties d'études ne peuvent être effectives qu'après confirmation par le médecin l'investigateur et le promoteur. Ces sorties d'étude sont toujours définitives et leurs causes sont clairement notifiées dans le cahier d'observation du patient.

Même en cas de sortie ou d'arrêt prématuré du patient, un recueil d'événements indésirables liés à la technique chirurgicale sera possible.

Les données du patient seront conservées jusqu'à la date de sortie.

### **6.2 Critères d'arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche**

La recherche prendra fin après la dernière visite du patient encore en cours d'étude. Elle ne correspond pas forcément au dernier patient car les patients seront inclus sur une période de deux ans.

La prise en charge est sans particularité du fait de la participation à cette étude.

La recherche peut être arrêtée prématurément, de façon temporaire ou définitive sur décision du CPP, l'ANSM ou du promoteur, pour défaut d'inclusion ou apparition d'effets indésirables sévères évalués comme étant liés au dispositif médical ou au protocole.

## **7 RECUEIL DES DONNEES ET DROIT D'ACCES AUX DONNEES**

### **7.1 Recueil et traitement des données de l'étude**

#### 7.1.1 Recueil des données

Un cahier d'observation papier et électronique (COPE) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le COPE et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques, et déceler les écarts majeurs au protocole. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les personnes responsables du remplissage des COPE (investigateur, ...) devront être définies et seront préalablement identifiées dans un tableau.

#### 7.1.2 Accès aux données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

#### 7.1.3 Codage des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tout autre intervenant spécialisé) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent donc à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui participeront à l'étude.

Les patients seront identifiés par leurs initiales, c'est à dire la première lettre du nom et du prénom, complétées par un numéro attribué à l'inclusion du patient et un numéro pour chaque chirurgie ce qui permettra d'analyser les données à l'aveugle. Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (COPE) et qui permettra de rattacher à posteriori le COPE au patient.

Le promoteur est également tenu de coder les données patientes sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (photos pré et postopératoire, examen d'imagerie...) qui seraient joints au COPE.

#### 7.1.4 Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et du cahier d'observation.

## **8 ASPECTS STATISTIQUES**

Nom et coordonnées du responsable de l'analyse : .....Biostatisticienne au CHU de Toulouse,

### **8.1 Méthodes statistiques prévues**

L'ensemble des patients inclus sera décrit. La description comprendra les effectifs et pourcentages des modalités pour les variables qualitatives et les minimums, maximums, moyennes, écart-types et médianes pour les variables quantitatives.

### 8.1.1 Critère principal

Pour chacun des secteurs, l'obtention ou non de 100% de recouvrement sera évaluée à 3 mois, 6 mois et un an. La différence de gain de recouvrement entre les secteurs sera calculée pour chacun des patients. La comparaison sera réalisée à partir d'un test de Student non paramétrique sur la différence de recouvrement entre les secteurs. Le patient sera son propre contrôle.

### 8.1.2 Critère secondaire

La douleur ressentie sur chacun des secteurs sera recueillie sur 15 jours. La comparaison à chacun des temps (24 h, J3, J7, J9, J15) sera réalisée à partir d'un test de Student non paramétrique sur la différence de douleur ressentie entre les secteurs.

L'évaluation de la qualité de vie sera recueillie en préopératoire et à 1 an postopératoire. Les scores postopératoires seront comparés au score préopératoire à l'aide du test de Student non paramétrique.

## 8.2 Justification statistique du nombre d'inclusions

Le critère principal est l'obtention d'un recouvrement similaire entre les deux techniques chirurgicales réalisées sur les différentes hémis-arcades (le patient étant son propre témoin). La différence cliniquement pertinente entre les deux chirurgies est fixée à 1 an post opératoire. En supposant un écart-type de la différence nulle et avec un risque alpha fixé à 2,5% et une puissance à 90% . Afin de garantir la puissance nécessaire, 20 % de patients supplémentaires seront inclus, soit 25 patients au total <sup>5,6</sup>.

## 8.3 Degré de signification statistique prévu

Le seuil de significativité est fixé à 2,5%.

### 8.3.1 Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Arrêt de la recherche si aucun bénéfice au niveau du recouvrement n'est obtenu pour la technique chirurgicale utilisant la boule de Bichat.

### 8.3.2 Méthode de prise en compte des données manquantes

Dans les cas de données manquantes, le score le plus faible sera attribué aux critères principal et secondaire pour la technique chirurgicale étudié utilisant la boule de Bichat, et les scores les plus élevés à la technique utilisant la greffe de conjonctif enfoui.

### 8.3.3 Choix des personnes à inclure dans les analyses

L'analyse sera réalisée en Intention de traiter modifiée, tous les patients inclus dans l'étude seront analysés sauf s'ils sortent de l'étude ou s'ils sont perdus de vue avant la première chirurgie, si le patient est perdu de vue après la première chirurgie les critères de données manquantes lui seront attribués.

Cette analyse sera complétée d'une analyse en Per-Protocol (PP). Les patients ayant une déviation majeure du protocole (ex : infections postopératoire majeure) seront exclus de l'analyse.

## 8.4 Randomisation

La randomisation sera sous la responsabilité de....., biostatisticien/nne du CHU de Toulouse.

La randomisation sera effectuée par le logiciel Sphinx IQ 2.

Les informations suivantes devront être renseignées :

- Première initiale du nom,
- Première initiale du prénom,
- Date de naissance,
- Respect des critères d'inclusion / exclusion (oui/non)
- Signature du consentement éclairé (oui/non)

Une notification de randomisation contenant ces critères sera envoyée à toutes les personnes concernées par l'étude.

## **9 GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLE ET DES FAITS NOUVEAUX**

### **9.1 Définitions**

#### 9.1.1 Évènements indésirables

Un événement indésirable d'après l'article R.1123-39 du code de la santé publique est défini comme :

- toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

#### 9.1.2 Évènement indésirable grave (EIG)

Un événement indésirable grave d'après l'article R.1123-39 du code de la santé publique et guide ICH E2B est défini comme tout événement indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- ou tout événement considéré médicalement grave,

#### 9.1.3 Effet indésirable inattendu

Un effet indésirable inattendu d'après l'article R.1123-39 du code de la santé publique est défini comme :

- tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers de demande d'avis au CPP et de demande d'autorisation à l'autorité compétente.

#### 9.1.4 Faits nouveaux

Fait nouveau d'après l'arrêté du 24 mai 2006 est défini comme

- une nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisante pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

## 9.2 Description des événements indésirables graves attendus

Liste exhaustive des événements indésirables graves attendus dans le cadre du protocole :

- liés au traitement : aucun évènement indésirable grave n'est attendu
- liés à la recherche : allergie au paracétamol ou surdosage médicamenteux,
- liés à l'évolution de la maladie : aucun évènement indésirable grave n'est attendu
- liés à la technique appliquée dans la recherche : choc hémorragique suite à la chirurgie de recouvrement ou au prélèvement palatin, ou infection postopératoire conduisant à une septicémie

Tout événement indésirable grave ne figurant pas dans la liste des événements attendus est qualifié d'inattendu.

## 9.3 Conduite à tenir en cas d'évènements indésirables ou de faits nouveaux

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche,
- jusqu'à 15 jours après la fin du suivi du participant prévue par la recherche, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche.

Type d'événement	Modalités de notification	Délai de notification au promoteur
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EIG attendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
EIG inattendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Fait nouveau	Formulaire de déclaration + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Grossesse	Formulaire de déclaration d'une grossesse	Dès confirmation de la grossesse

Dr Pascale OLIVIER-ABBAL, rattachée au Centre régional de Pharmacovigilance  
Téléphone : 05 61 14 59 98 / Fax : 05 61 77 84 11  
Courriel : pascale.olivier@univ-tlse3.fr

Tous ces événements devront être suivis jusqu'à complète résolution. Un complément d'information (fiche de déclaration complémentaire) concernant l'évolution de l'événement, si elle n'est pas mentionnée dans le premier rapport, sera envoyé au promoteur par l'investigateur.

La survenue d'une grossesse dans la période ou au décours immédiat d'une recherche, ne constitue pas un EIG. Cependant, une grossesse doit être notifiée selon les mêmes modalités qu'un EIG car elle fera l'objet d'un suivi particulier jusqu'à son issue. Toute anomalie constatée sur le fœtus ou l'enfant sera alors notifié. Toute interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG) ou fausse couche doit faire l'objet d'une notification de grossesse, et si elle a nécessité une hospitalisation, elle doit être transmise selon les mêmes modalités qu'un EIG.

#### 9.4 Déclaration et enregistrement des EIG inattendus et des faits nouveaux

Le promoteur/l'unité de vigilance déclare sans délai les EIG inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- à l'ANSM,
- au Comité de Protection des Personnes compétent. Le comité s'assure, si nécessaire, que les sujets participant à la recherche ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

### 10 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1<sup>er</sup> mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer le XXX et l'autorisation de l'ANSM le XXX.

Le CHU de Toulouse, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de la société X (*nom de la société d'assurance*).

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à *nom de la structure responsable du traitement des données* dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Le CHU de Toulouse a soumis la recherche au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et l'a déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> sous le n° XXX *d'enregistrement.*

### 10.1 Amendement au protocole

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

## **11 CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE**

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

Par les médecins investigateurs :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
  - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
  - Les cahiers d'observation
  - Les dossiers sources des participants ayant signé un consentement
  - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
  - L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Par le promoteur :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
  - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
  - L'original des cahiers d'observation
  - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
  - Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants
  - Les documents relatifs aux événements indésirables graves

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

## **12 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

### **12.1 Communications scientifiques**

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par le CHU de Toulouse. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologies, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle du laboratoire *nom du laboratoire pharmaceutique* / la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

### **12.2 Communication des résultats aux patients**

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

### **12.3 Cession des données**

Le recueil et la gestion des données sont assurés par *nom de la structure*. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

# **13 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE "ÉVALUATION DU RECOUVREMENT RADICULAIRE DANS LE TRAITEMENT DE RECESSIONS GINGIVALES MULTIPLES MAXILLAIRES AVEC PRELEVEMENT CONJONCTIF AUTOLOGUE VERSUS BOULE DE BICHAT : ESSAI CLINIQUE RANDOMISE EN BOUCHE DIVISEE (SPLIT-MOUTH) AVEC 1 AN DE SUIVI"**

## **13.1 Les récessions gingivales**

### 13.1.1 Définitions et classifications

En 1992, *l'American Academy of Periodontology* (AAP) définit la récession gingivale comme étant « le déplacement de la gencive marginale apicalement à la jonction amélocémentaire »<sup>24</sup>.

Guinard et Caffesse ont défini la récession gingivale comme étant une dénudation de la surface radiculaire, consécutive à la migration apicale de la gencive marginale <sup>25</sup>.

Selon Benqué et al, cette rupture de la bande de gencive est donc caractérisée par une perte ou une absence de l'os alvéolaire et par l'exposition du ciment dans la cavité buccale <sup>26</sup>.

Les récessions tissulaires marginales font ainsi partie des pathologies de la muqueuse buccale avec une atteinte du tissu de soutien de la dent, qui entraînent une exposition de la surface radiculaire et donc du ciment.

#### 13.1.1.1 Classification de Miller <sup>2</sup>

La classification de Miller tient compte du type de récession et de l'environnement parodontal.

- Classe I : récession du tissu marginal ne dépassant pas la ligne de jonction mucogingivale. Pas de perte des tissus parodontaux proximaux. Un recouvrement complet peut être espéré.
- Classe II : récession du tissu marginal atteignant ou dépassant la ligne de jonction mucogingivale. Pas de perte des tissus parodontaux proximaux. Un recouvrement complet peut être espéré.
- Classe III : récession du tissu marginal atteignant ou dépassant la ligne de jonction mucogingivale associée à une perte d'attache proximale. Un recouvrement complet ne peut être envisagé

- Classe IV : récessions du tissu marginal atteignant ou dépassant la ligne de jonction mucogingivale associée à une perte d'attache proximale sévère. Un recouvrement complet ne peut être envisagé

#### 13.1.1.2 Classification de Cairo <sup>3</sup>

Cette classification des récessions gingivales utilise le niveau d'attache clinique interproximal comme un critère d'identification et permet de prédire les résultats finaux de couverture des racines.

- RT1 inclue une récession gingivale sans perte d'attache inter proximale
- RT2 récession gingivale associée à une perte d'attache interproximale. La mesure de la récession vestibulaire (du fond du sulcus jusqu'à la jonction amélo-cémentaire vestibulaire) est supérieure à la mesure de la récession interproximale (du fond du sulcus jusqu'à la jonction amélo-cémentaire proximale)
- RT3 récession gingivale associée à une perte interproximale. La mesure de la récession interproximale (du fond du sulcus jusqu'à la jonction amélo-cémentaire proximale) est supérieure à la mesure de la récession vestibulaire



Figure 10: Classe I de Miller (gauche) et classe II de Miller (droite) ou RT1 de Cairo d'après G.Zucchelli <sup>19</sup>

Dans cette étude nous avons fait le choix d'inclure des patients présentant des récessions de Classe I et II de Miller et/ou RT1 de Cairo car le pronostic de recouvrement attendu est de 100%.

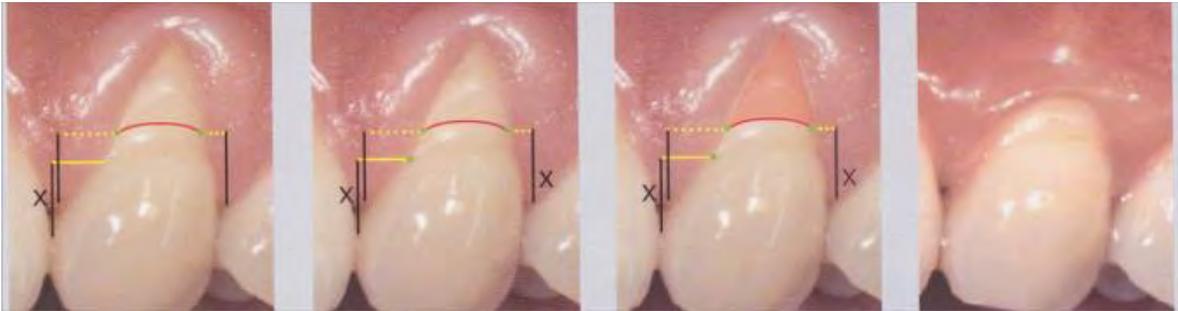


Figure 11 : Calcul du recouvrement maximal attendu d'après Zucchelli et al. <sup>27</sup>

La hauteur de la papille idéale (x) est considérée comme la distance entre le point de contact de la dent et la jonction amélo-cémentaire anatomique. Cette ligne grise est la projetée (ligne grise) en mésial et distal au niveau de la dent. La dimension est ensuite reportée à partir du haut de la pointe papillaire en direction apicale et la projection de ces lignes sur la dent est représentée par les points reliés par la ligne rouge représentant la ligne amélo-cémentaire clinique. Cette ligne représente le niveau maximal de recouvrement radiculaire attendu<sup>27</sup>.

### 13.1.2 Étiologies

L'étiologie de la récession parodontale est plurifactorielle. Déjà en 1967, Gorman explique que différents facteurs sont nécessaires à l'apparition de récessions parodontales, des facteurs prédisposants et déclenchants, et qu'ils agissent en association<sup>28</sup>.

#### 13.1.2.1 Facteurs prédisposants

##### 13.1.2.1.1 Le biotype parodontal

Les biotypes parodontaux fins et intermédiaires<sup>29</sup>, qui se caractérisent notamment par un tissu osseux fin, sont plus sujets aux récessions gingivales<sup>30</sup> contrairement aux biotypes épais, plus résistants.

La classification de Maynard et Wilson<sup>31</sup>, fondée sur la morphologie du parodonte, distingue 4 types parodontaux allant de la situation la plus favorable à celle présentant le plus grand risque d'apparition d'une récession :

- type I : hauteur de tissu kératinisé suffisante (environ 3,5 mm) et parodonte épais (gencive et os alvéolaire sous-jacent).

- type II : hauteur de tissu kératinisé réduite (inférieure à 2 mm) mais l'épaisseur est normale.

- type III : hauteur de tissu kératinisé normale mais procès alvéolaire fin (racines dentaires proéminentes).

- type IV : hauteur de tissu kératinisé réduite et procès alvéolaire fin.

#### 13.1.2.1.2 Malposition dentaire

Le parodonte peut se trouver réduit voire absent (déhiscence) en hauteur ou en épaisseur par l'existence de certaines malpositions : version, rotation, égression. Le pourcentage de malpositions parmi les dents présentant une récession est estimé à 59% dans une étude de Rodier<sup>32</sup>.

#### 13.1.2.1.3 Freins et brides

Les freins qui s'insèrent près de la gencive marginale exercent une traction en direction apicale et peuvent être une entrave à l'hygiène bucco-dentaire. Avec le test de Chaput sur un frein aberrant en tirant dessus pour déterminer son action réelle sur le parodonte, le blanchiment de la papille inter dentaire ou de la gencive marginale peut être observé. Cette modification gingivale correspond en fait à une ischémie<sup>33</sup> : l'interruption vasculaire ainsi créée pourra provoquer une récession parodontale, surtout en l'absence de gencive kératinisée. Rodier trouve la présence de freins ou brides trop puissants dans 87,5% des récessions<sup>32</sup>.

#### 13.1.2.1.4 Profondeur du vestibule

Un vestibule peu profond va également gêner l'efficacité du contrôle de plaque dentaire, en effet, cela rend difficile le mouvement complexe du rouleau<sup>18</sup>. L'inflammation gingivale découlant de ce mauvais contrôle de plaque peut être un facteur aggravant dans ce cas-là.

#### 13.1.2.2 Facteurs déclenchants

##### 13.1.2.2.1 Brossage traumatique

Il est considéré comme un facteur causal majeur dans le développement des RTM<sup>34,25</sup>. L'effet néfaste de la brosse peut être expliqué soit par une pression trop importante, soit par l'emploi d'une brosse trop dure, soit par une trop grande fréquence de brossage, soit enfin par l'association de ces facteurs<sup>35</sup>.

##### 13.1.2.2.2 Inflammation liée au biofilm dentaire (maladie parodontale)

Le biofilm dentaire entraîne une inflammation gingivale confirmant que la maladie parodontale destructrice favorise les récessions parodontale<sup>36</sup>.

Lorsque le parodonte est fin, l'infiltrat inflammatoire occupe et dégrade la majeure partie du tissu conjonctif gingival marginal, entraînant une récession. Lorsque le parodonte est épais, l'infiltrat inflammatoire est sous l'épithélium sulculaire, entraîne une poche parodontale mais n'atteint pas l'épithélium oral, il n'y a donc pas de récession dans un premier temps.

##### 13.1.2.2.3 Facteurs iatrogènes

Les préparations prothétiques sous-gingivales ne respectant pas l'espace biologique ou lésant le système d'attache peuvent être à l'origine d'une récession parodontale, essentiellement en présence d'un tissu gingival fin<sup>31, 37</sup>. Les traumatismes gingivaux liés à une prothèse amovible partielle (crochet, barre linguale) sont aussi une source de récession. Une incision de décharge mal située, des mouvements orthodontiques ou un déplacement excessif poussant la dent au-delà de son enveloppe alvéolaire peut provoquer une déhiscence alvéolaire et une diminution de l'épaisseur du tissu gingival également<sup>18,38</sup>.

#### 13.1.2.2.4 Surcharge occlusale

Une surcharge occlusale peut initier des phénomènes inflammatoires dans le parodonte, qui, combinés à un biotype parodontal fin pourront accélérer le processus destructeur et former une récession<sup>39</sup>.

Une étude menée par Prasad et al en 2013, suggère que les interférences occlusales en intercuspidation maximale et lors de mouvements excentriques ainsi que l'absence d'occlusion mutuellement protégée peuvent contribuer à l'apparition de lésions gingivales telles que des récessions gingivales ou des fissures.

#### 13.1.2.2.5 Habitudes nocives

La pression d'un corps étranger (piercing, tic...) ou d'un objet sur le tissu gingival peut provoquer l'apparition d'une récession parodontale localisée (Coldman, 1980). L'onychophagie, le mâchonnement des joues, des lèvres, peuvent provoquer l'apparition de récessions parodontale localisées<sup>40</sup>.

#### 13.1.2.2.6 Malposition liée à une anomalie de site éruptif

L'épaisseur des tissus de soutien est essentiellement sous la dépendance de la localisation du site éruptif. En présence d'un parodonte fin, l'émergence vestibulaire d'une dent peut entraîner la disparition complète de la gencive attachée<sup>41</sup>.

### 13.1.3 Les traitements des récessions gingivales

Le plan de traitement est composé de 3 étapes :

- Traitement étiologique
- Réévaluation
- Traitement chirurgical

#### 13.1.3.1 Traitement étiologique

Il faut mettre en évidence les facteurs prédisposants et déclenchants et les corriger. Cela peut s'accompagner d'une prescription (brosse à dents souple), d'un enseignement d'une méthode de brossage non traumatogène, d'un détartrage.

Les facteurs iatrogènes seront supprimés : dépose d'une prothèse en surcontour, suppression d'une restauration débordante.

Il faut proposer au patient un traitement orthodontique en cas de malposition importante.

### 13.1.3.2 Réévaluation

Elle se fait quelques semaines (2 à 4 semaines) après la phase étiologique du traitement.

L'examen clinique de la récession doit être minutieux :

- mesure de la hauteur de tissu kératinisé
- mesure de la hauteur de la récession
- mesure de la largeur de la récession
- sondage
- examen radiographique

C'est à ce moment que se pose ou non l'indication chirurgicale, que le calcul du recouvrement est effectué et que le choix de la technique opératoire est déterminé.

### 13.1.3.3 Traitement chirurgical

Les indications des interventions chirurgicales sont :

- Aspect inesthétique

Ce jugement sur l'esthétique étant subjectif, la décision de recouvrement radiculaire ne doit être prise que si la dénudation est jugée inesthétique par le patient.

- Récession évolutive

La récession est évolutive lorsque la perte d'attache entre 2 visites espacées de 6 mois est supérieure à 1 mm.

- Hyperesthésie

Le recouvrement de la racine dénudée, à condition qu'il soit total, est un moyen efficace de traiter l'hyperesthésie<sup>42</sup> dentaire.

- Lésions carieuses superficielles

Un recouvrement radiculaire peut être effectué après éviction du tissu pathologique. C'est une solution de remplacement aux traitements par dentisterie restauratrice proposée par Fourel en 1982 <sup>43</sup>.

#### 13.1.4 Objectifs du traitement

Le but de la chirurgie de recouvrement des récessions gingivales est d'obtenir un recouvrement radiculaire complet, d'assurer une stabilité à long terme et d'améliorer l'esthétique. Les différents objectifs du traitement de la récession gingivale sont :

- La santé parodontale :

La santé parodontale est obtenue par une réparation qui se traduit par la formation d'une nouvelle attache conjonctive dans la région la plus apicale, et d'un long épithélium de jonction dans la partie coronaire de la racine recouverte. Le parodonte est considéré comme sain si, à l'issue du traitement chirurgical, la profondeur de sondage n'excède pas 3mm et si une absence de saignement au sondage est constatée <sup>44</sup>.

- La gencive attachée :

La présence d'une bande suffisamment large de gencive attachée(>3mm) est absolument essentielle pour obtenir une stabilité des résultats à long terme.

- L'épaisseur du parodonte

Les individus ayant un parodonte fin ont un plus grand risque d'avoir des récessions gingivales que ceux ayant une gencive épaisse. De plus, des études ont démontré qu'associer le recouvrement radiculaire à une augmentation gingivale aiderait à améliorer la stabilité à long terme.

- Le recouvrement complet

Un recouvrement atteignant la jonction émail-cément constitue une réussite à 100%. Il est important d'obtenir le maximum de recouvrement, en fonction des récessions gingivales, afin de garantir la stabilité des résultats dans le temps.

- L'intégration esthétique

La majorité des chirurgies de recouvrement radiculaire sont réalisées pour des raisons esthétiques. Le tissu nouvellement formé doit se fondre parfaitement dans l'environnement naturel en termes de couleur, texture de surface et d'épaisseur <sup>45</sup>.

### 13.1.5 Critères de choix des techniques chirurgicales dans cette étude

Dans cette étude nous avons choisi de comparer une nouvelle technique de recouvrement utilisant le corps adipeux de la bouche, au "gold standard" actuel qui est la greffe de tissu conjonctif autologue<sup>46,47</sup>.

Dans le cadre de notre étude nous traitons les récessions de Classe I et II de Miller ou RT1 de Cairo, la technique de tunnélisation modifiée est donc bien une des techniques de référence. Le choix de la technique de recouvrement s'appuie sur l'arbre décisionnel décrit par Stein et Hammaächer en 2011<sup>48</sup>.

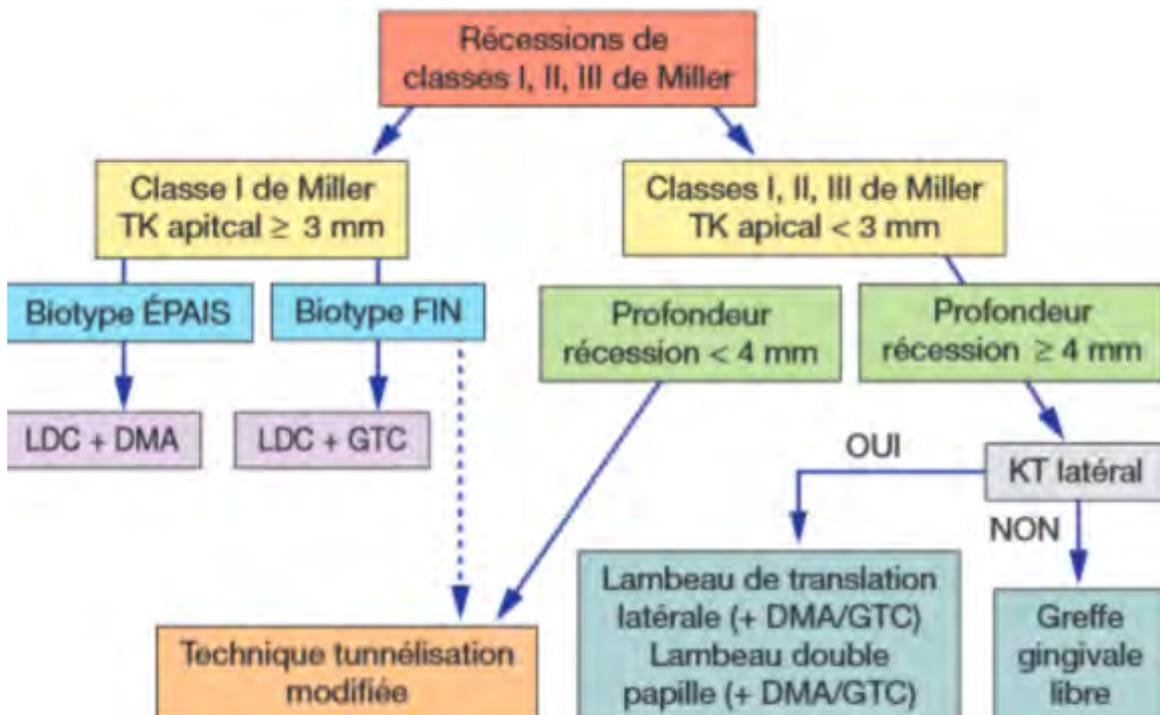


Figure 12 : Arbre décisionnel d'après Stein et Hammaächer 2011<sup>48</sup>

13.1.5.1 Technique de Tunnelisation (Allen 1994)<sup>12,13</sup> modifiée (Azzi et Etienne 1998)<sup>14</sup>

13.1.5.1.1 Avantages de cette technique

- Recouvrement prévisible et stable de l'ordre de 95%<sup>49</sup>
- Prise en charge des récessions gingivales multiples de classe I, II de Miller ou RT1 de Cairo.
- Absence d'incision de décharge verticale :
  - o maximiser les chances d'obtenir un recouvrement complet de la récession.<sup>50</sup>
  - o préserver la continuité des papilles gingivales
  - o optimiser l'apport vasculaire du lambeau et donc une meilleur survie du greffon<sup>48</sup>
  - o cicatrisation initiale rapide
  - o absence de bride cicatricielle inesthétique
- Obtention d'un gain de tissu kératinisé et d'un épaissement de la gencive.
- Traumatisme chirurgical minime au niveau du site receveur et une quantité de sutures limitées.
- Très bons résultats esthétiques dès les premières phases de cicatrisation<sup>51</sup>.
- Douleurs postopératoires diminuées et période d'inconfort plus courte pour le patient<sup>52</sup>
- Harmonie dans la couleur et texture des tissus

13.1.5.1.2 Limites de cette technique

- Nécessité de deux sites chirurgicaux si associée à un prélèvement de conjonctif palatin (quantité et épaisseur limitées)
- Difficulté technique dans la préparation du site receveur<sup>18</sup>
- Mise en place délicate du greffon dans le tunnel

Cette technique requière de l'expérience et de l'habileté de la part du chirurgien ainsi qu'une grande part de patience<sup>53</sup>

## 13.2 Le corps adipeux de la Bouche

Longtemps considéré comme un banal tissu de remplissage, elle a d'abord été décrite par Heister <sup>54</sup> en 1732 comme une « glande salivaire ». Xavier Bichat est le premier à avoir mis en évidence sa structure adipeuse en 1802, d'où son nom : boule graisseuse de Bichat<sup>55</sup>. En 1919, Scammon <sup>56</sup> lui donna son nom définitif pour la nomenclature internationale : *corpus adiposum buccae* ou corps adipeux de la bouche. Enfin, en 1951, Paturet<sup>57</sup> parle de syssarcose manducatrice, terme issu du grec "syn" signifiant avec et "sarcosae", amas de chair. Ce nom lui est donné du fait de sa localisation et de sa fonction.

Il est actuellement utilisé en chirurgie orale dans le traitement :

- Des communications bucco-sinusiennes (CBS) d'origine alvéolaire.<sup>16, 58</sup>
- Traitement des fibroses sous muqueuse <sup>59,60</sup>
- Traitement des atteintes de classe II de furcation <sup>61</sup>
- Traitement des défauts palatins <sup>62,63</sup>
- Traitement de l'ankylose de l'articulation temporo mandibulaire<sup>64</sup>

### 13.2.1 Embryologie

Le corps adipeux de la bouche est la première structure graisseuse à apparaître chez le fœtus dès la 11<sup>ème</sup> semaine *in utero* sous forme indifférenciée jusqu'à la 20<sup>ème</sup> semaine, alors que le tissu adipeux n'apparaît en moyenne qu'entre la 22<sup>ème</sup> et la 30<sup>ème</sup> semaine<sup>65</sup>.

C'est à la 20<sup>ème</sup> semaine que l'adipogénèse du corps adipeux de la bouche commence, la structure qui est encore une structure mésenchymateuse indifférenciée fait 8mm et a déjà une ramification temporale.

Le corps adipeux de la bouche comme l'essentiel du tissu adipeux de la face est constitué uniquement de graisse blanche à l'inverse de la graisse viscérale qui comporte des cellules de graisse brune.

Pour Poissonnet et al., il y a cinq stades dans la morphogénèse <sup>66</sup>

- Stade 1 : tissu graisseux indifférencié sans condensation. La graisse est composée d'une substance de base amorphe et de fibres organisées dans un tissu conjonctif en vrac : agrégat de cellules mésenchymateuses.

- Stade 2 : invasion vasculaire et angiogenèse : les vaisseaux sanguins primitifs prolifèrent (émergence du tissu gras caractéristique). Un riche réseau capillaire se développe à partir de chaque vaisseau sanguin. Les cellules mésenchymateuses environnantes se différencient en pré-adipocytes étoilés. Les vaisseaux sanguins signalent les zones où les cellules adipeuses s'organiseront en groupe.
- Stade 3 : développement des lobules mésenchymateux. Ces lobules contiennent une constellation de cellules mésenchymateuses encore appelées pré-adipocytes sans gouttelettes lipidiques.
- Stade 4 : apparition de lobules de graisse primitive. Le stockage de graisse devient visible.
- Stade 5 : Apparition des lobules graisseux définitifs. Les lobules sont bien séparés les uns des autres à travers les septa de tissu conjonctif.

### 13.2.2 Anatomie <sup>65</sup>

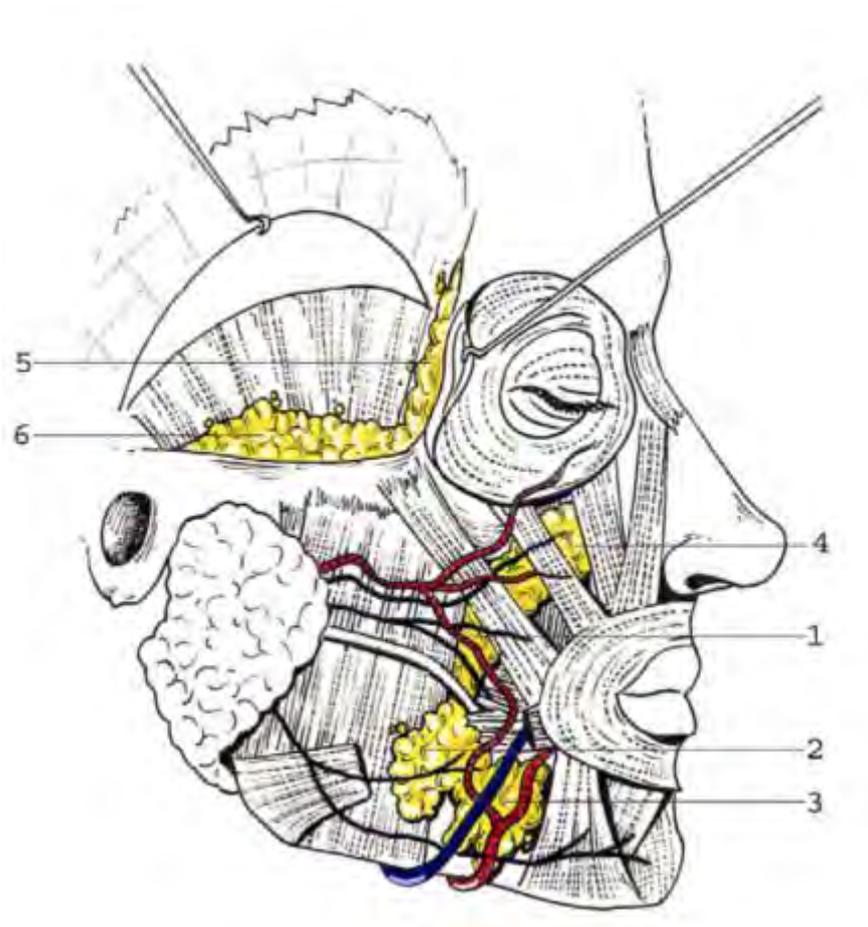
L'aspect du corps adipeux de la bouche est celui d'une lame graisseuse jaune pâle, souple et molle son poids moyen est variable entre 8 et 11,5 grammes correspondant à un volume de 10 cm<sup>3</sup>, elle est deux fois plus importante chez le nourrisson.

Le corps adipeux de la bouche se situe dans la loge manducatrice ostéo-aponévrotique. Cet espace est délimité par le fascia bucco-temporal et le fascia bucco-pharyngé ainsi le corps adipeux de la bouche est circonscrit dans une capsule conjonctive propre.



Figure 13 : Vue latérale générale de la boule de Bichat, corps et prolongements. Corps (1) ; nerf buccal (2) ; prolongement orbitaire (3) ; prolongement temporal superficiel (4) ; prolongement temporal profond (5) ; prolongement sphéno palatin (6) ; muscle ptérygoïdien latéral (7) ; prolongement interptérygoïdien (8) ; muscle ptérygoïdien médial (9) ; nerf dentaire inférieur (10) ; nerf lingual (11) ; prolongement mandibulaire (12) ; prolongement buccal (13). (Dumont et al.)<sup>65</sup>

Le corps adipeux de la bouche, contenu dans la loge manducatrice ostéoaponévrotique tapissant des éléments dynamiques représentés par la branche montante de la mandibule et les muscles temporaux, masséter et ptérygoïdiens latéral, remplit ainsi les espaces de glissement de cette loge et forme la sys sarcose manducatrice.



*Figure 14 : Vue latérale du corps et des extensions superficielles de la boule de Bichat droite. Corps (1) ; prolongement masséterin (2) ; prolongement buccal (3) ; prolongement orbitaire (4) ; prolongement temporal profond (5) ; prolongement temporal superficiel (6). (Dumont et al. )<sup>65</sup>*

Le corps adipeux de la bouche est composé d'une partie centrale, le corps qui représente la partie la plus volumineuse et des prolongements dont le nombre et la dénomination varient selon les auteurs, selon Dumont les prolongements sont : temporal superficiel, temporal profond, ptérygomandibulaire, interptérygoidien, ptérygopalatin, orbitaire inférieur, malaire, masséterin et buccal.

Récemment il a été démontré <sup>67</sup> que le corps peut être divisé en trois lobes - antérieur, intermédiaire et postérieur

- Le lobe antérieur est situé sous l'arcade zygomatique en avant du muscle buccinateur. Ce dernier englobe les vaisseaux et le nerf sous orbitaire.
- Le lobe postérieur entoure le muscle temporal et est situé dans les espaces de mastication.
- Le lobe intermédiaire ou central est situé autour et à l'intérieur du lobe postérieur.

Le corps adipeux de la bouche est vascularisé par l'artère buccale qui naît de l'artère maxillaire interne.

### 13.2.3 Le tissu adipeux

Il existe deux types de tissus adipeux chez l'homme : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun <sup>68,69</sup>. Une étude montre que le corps adipeux de la bouche est composé de tissus adipeux blanc chez l'enfant et l'adulte et de tissus bruns in utéro et en post natal (jusqu'à 1 mois de vie) <sup>70</sup>.

#### 13.2.3.1 Le tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc se développe principalement après la naissance et représente la majeure partie du tissu adipeux total, soit 10 à 15 kg chez un jeune adulte de poids moyen. Sa masse peut varier dans les situations pathologiques comme l'obésité ou l'anorexie). Il existe sous deux formes : une forme diffuse constituée de cellules plus ou moins isolées (par exemple, le tissu adipeux intramusculaire) et une forme de dépôts localisés dans différents sites anatomiques. Les dépôts les plus importants sont sous-cutanés ou profonds (intra-abdominaux et péri-gonadiques) <sup>71</sup>. Ce tissu contient majoritairement des adipocytes blancs qui constituent la principale réserve énergétique pour l'organisme. Les adipocytes blancs sont des cellules sphériques diamètre d'environ 100 microns, leur cytoplasme renferme une volumineuse vacuole lipidique unique (composé de triglycérides), entourée par une mince couronne cytoplasmique contenant un appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique granulaire, du réticulum endoplasmique lisse et des mitochondries <sup>72</sup>.

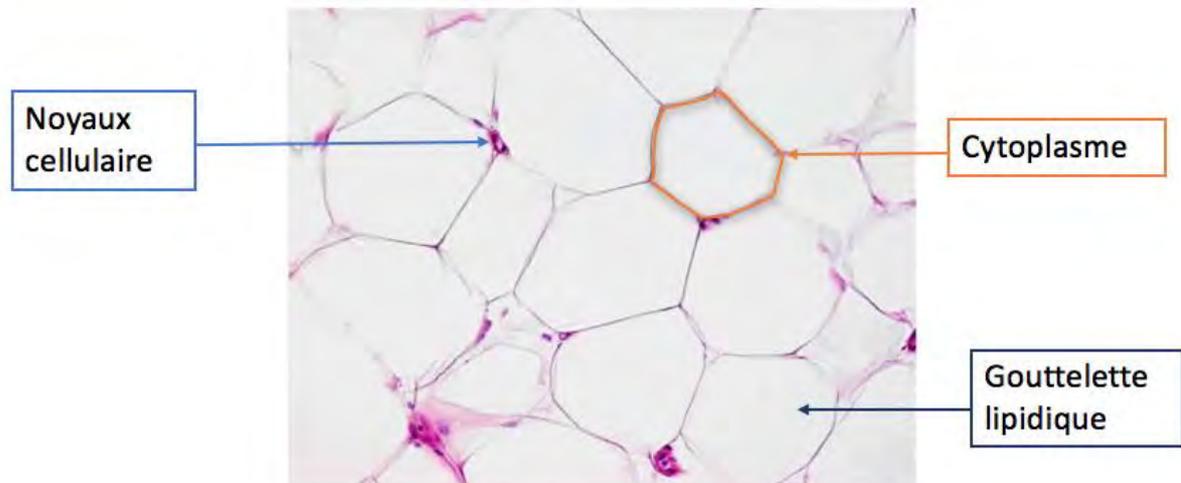


Figure 15 : Coloration hématoxyline éosine de tissus adipeux blanc humain (grossissement\*20) d'après Cinti.S <sup>73</sup>

Même si les adipocytes représentent environ 50% à 75% de la totalité des cellules, le tissu adipeux contient d'autres types cellulaires constituant la fraction stromale vasculaire (FSV)

Cette fraction cellulaire regroupe un nombre important de cellules progénitrices. Les analyses phénotypiques de la FSV ont révélé la présence de cellules souches mésenchymateuses multipotentes capables de se différencier en plusieurs types cellulaires ainsi que la présence de progéniteurs déjà engagés dans différentes voies de différenciation<sup>74,75</sup>.

C'est la digestion enzymatique du tissu adipeux, qui permet l'obtention de la FSV, qui est constituée d'un sous-ensemble de cellules <sup>76</sup> :

- Des préadipocytes, cellules relativement immatures qui se différencient en adipocytes,
- Des cellules vasculaires et endothéliales participant à la néovascularisation du TA,
- Des péricytes,
- Des cellules d'origine hématopoïétique (macrophages, lymphocytes, cellules souches hématopoïétiques),
- Des cellules nerveuses,
- Des fibroblastes,
- Des cellules souches mésenchymateuses.

Le tissu adipeux peut ainsi être considéré comme une source de cellules souches.

### 13.2.3.2 Le tissu adipeux brun

Le tissu adipeux brun est présent chez tous les mammifères à l'exception du porc. Ce tissu est localisé majoritairement autour des gros troncs artériels et des organes vitaux (cœur, rein). Les adipocytes bruns sont petits (environ 15 à 50  $\mu\text{m}$ ) et possèdent un noyau central et un cytoplasme remplis de gouttelettes lipidiques et de mitochondries <sup>71</sup>. Il est actuellement décrit que des adipocytes bruns sont présents parmi les adipocytes blancs et vice-versa<sup>77</sup>.

Le tissu adipeux brun est principalement présent chez le nouveau-né et se transforme progressivement en tissu adipeux blanc au cours du développement <sup>78,79,80</sup>. Cependant il persiste chez des animaux exposés au froid <sup>81,82</sup> et également chez l'Homme (présence d'adipocytes bruns chez des bûcherons exposés au froid)<sup>83</sup>.

Quelle que soit l'espèce, la nature des adipocytes qui constituent les tissus adipeux n'est pas homogène, il existe une plasticité au niveau du tissu adipeux.

Ce tissu participe au phénomène de thermogénèse dite de « non-frisson », qui est contrôlé par le système nerveux et la sécrétion de la noradrénaline. Cette activité se fait par l'intermédiaire de la mitochondrie et du phénomène de lipolyse, couplée à l'activation de la protéine découplante UCP1 (Uncoupling Protein 1 ou thermogénine) qui va entraîner la production de chaleur <sup>84,85</sup>. La chaleur est alors évacuée vers les diverses zones de l'organisme grâce aux nombreux vaisseaux qui irriguent le tissu adipeux brun.

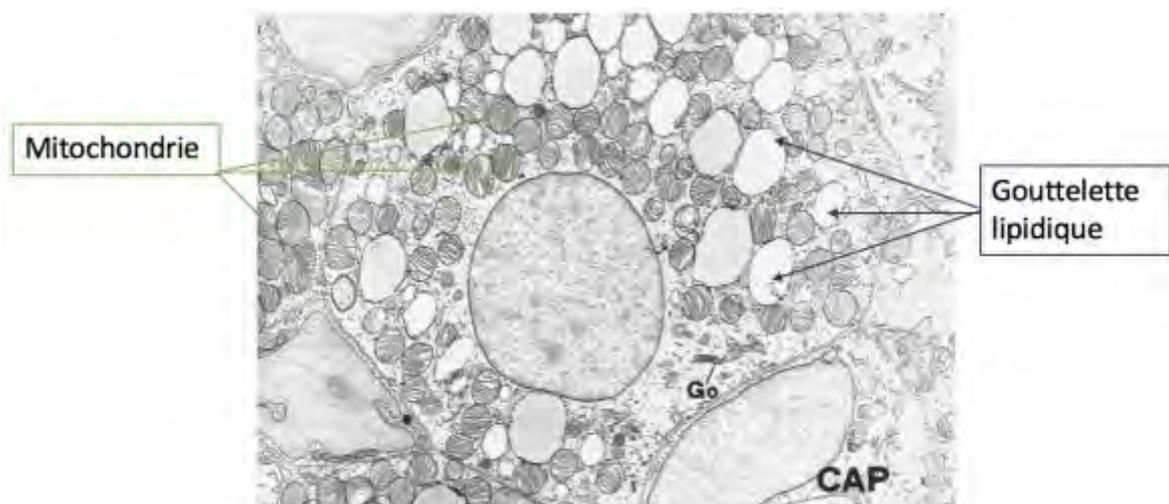


Figure 16 : Image en microscopie électronique à transmission d'un adipocyte brun d'un rat (Grossissement \*8700) Go: appareil de golgi; CAP: capillaire d'après Cinti.S <sup>68</sup>

### 13.2.3.3 Le tissu adipeux beige

Le tissu adipeux blanc peut présenter sous l'effet du froid des cellules ressemblant aux adipocytes bruns qui sont nommées adipocytes « beiges » ou « brites » pour (*BR*own *in wh*ITE). Ces cellules semblent aptes à participer à la thermogénèse même si physiologiquement leurs implications paraissent faibles. Les données récentes sur les mécanismes permettant le développement de ces cellules sous l'effet du froid semblent impliquer le facteur de transcription PRDM16 (PR domain containing 16) et l'activation des macrophages anti-inflammatoires par les interleukines (IL)-4 et IL-13<sup>86</sup>.

### 13.2.3.4 Les fonctions du tissu adipeux

Longtemps considéré comme un simple tissu de remplissage il apparaît actuellement que le tissu adipeux contribue de façon significative à la régulation de l'homéostasie de l'ensemble du corps.

- Barrière mécanique et thermique

Le tissu adipeux est en premier lieu considéré comme un isolant thermique contre l'agression par le froid, et un amortisseur de chocs mécaniques (paumes des mains, plantes des pieds).

- Régulation de l'homéostasie énergétique

Les adipocytes sont capables de stocker d'énormes quantités d'acides gras sous forme de triglycérides (TG) au niveau de leur vacuole lipidique, c'est la lipogenèse. Ils sont également capables de libérer de l'énergie sous forme d'acide gras libre et de glycérol, c'est la lipolyse. Ces processus sont régulés par des hormones, des cytokines et d'autres facteurs impliqués dans le métabolisme énergétique.

- Organe endocrinien

C'est la découverte de la leptine (hormone de satiété), en 1994 par Zhang et ses collaborateurs <sup>87</sup>, qui a permis de mettre en évidence la fonction sécrétoire du tissu adipeux. Depuis, d'autres facteurs synthétisés par les adipocytes ont été découverts comme par exemple l'adiponectine qui augmente la sensibilité à l'insuline. Plus récemment encore, les adipokines agiraient par voie autocrine et/ou paracrine (cytokines) ou au niveau systémique par une action endocrine (libération d'hormones). Le profil de sécrétions des adipocytes varie au cours de la différenciation adipocytaire et également avec l'inflammation du tissu adipeux associée à l'obésité <sup>83</sup>.

#### 13.2.4 Intérêt des cellules souches adipeuses

##### 13.2.4.1 Définitions

Les cellules souches, existant dans un état indifférencié, sont des cellules capables de s'auto-renouveler générant des cellules filles identiques pour maintenir le « pool » de cellules souches, et de se différencier en lignées cellulaires multiples. C'est la différenciation asymétrique puisqu'après chaque division cellulaire, une cellule se renouvelle alors que l'autre entre en différenciation et acquiert les caractéristiques du tissu concerné <sup>88</sup>.

Les cellules souches sont uni-, multi- ou pluripotentes.

Les cellules pluripotentes produisent des cellules et tissus appartenant aux trois feuillets embryonnaires (ectoderme, endoderme et mésoderme). Les cellules souches adultes peuvent être unipotentes (production d'un seul type cellulaire), ou multipotentes, c'est-à-dire pouvant se différencier en différentes lignées cellulaires selon le tissu dans lequel elles résident.

La découverte des cellules souches mésenchymateuses a été faite par l'équipe de Friedenstein et al. en 1968 <sup>89</sup> qui a montré que les cellules issues de moelle osseuse de rat contenaient une petite population de cellules stromales adhérentes au plastique capables de former des colonies de type fibroblastique. Puis Caplan en 1991 les a appelés « cellule souche mésenchymateuse » <sup>90</sup>.

Finalement, en 2006 l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) leur a donné le nom de multipotent Mesenchymal Stromal Cells et déterminé des critères pour les définir <sup>91</sup> :

- L'adhérence au plastique sous des conditions de culture standard.
- La présence d'antigène spécifique à leur surface à plus de 90% : CD73 ; CD90 ; CD105 ; et au moins 98% d'entre elles n'expriment pas les marqueurs hématopoïétiques suivants : CD45, CD34, CD14, CD19 ou CD11b, CD79 ou CD19, HLA-DR
- La capacité *in vitro* de donner naissance à des lignées cellulaires dérivées du mésenchyme telles que les adipocytes, les ostéoblastes et les chondrocytes.
- Les MSC de la moelle osseuse (BM-MSC pour Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells) sont les premières décrites et utilisées dans le domaine de la médecine régénérative. Actuellement d'autres sources de cellules souches multipotentes existent<sup>92</sup>, comme le tissu adipeux <sup>93</sup>, la peau, les muscles <sup>94</sup>, le tissu synovial <sup>94</sup>, le tissu pulmonaire, le sang de cordon ombilical <sup>95</sup>, et également au niveau de la cavité buccale dans la pulpe dentaire <sup>96</sup>, le desmodonte <sup>97</sup>, le follicule dentaire <sup>98</sup>, la gencive<sup>99</sup> et le périoste<sup>100,101</sup>.

Le tissu adipeux a ainsi été suggéré comme étant une source idéale et fiable de cellules souches puisque inépuisable, comparativement à d'autres tissus et son prélèvement est peu invasif et nécessite simplement une anesthésie locale, avec peu de risques post-opératoires <sup>102</sup>. Les cellules souches adipeuses peuvent être prélevées à partir du tissu adipeux sous cutané <sup>93,103</sup> ou au niveau du corps adipeux de la bouche <sup>104</sup>. Dans le tissu adipeux, la quantité estimée de progéniteurs cellulaires, basées sur les CFU-F est au moins 500 fois plus importante que celle de la moelle osseuse <sup>76</sup>.

#### 13.2.4.2 Propriétés des cellules souches adipeuse

Le terme ASC pour « *Adipose-derived Stem Cells* » qui réfère ainsi à des cellules stromales multipotentes adhérentes au plastique, isolées à partir de la SVF <sup>105</sup>.

Les propriétés des cellules souches mésenchymateuses ont été décrites dans une revue de Matthew B Murphy <sup>106</sup>. Il apparait actuellement que les ASC ont les même propriétés principales que les CSM à la différence qu'elles ne seraient pas dans les même niches cellulaires <sup>107</sup>.

Les propriétés régénératrices des ASC ont été montrées dans le traitement de plusieurs pathologies comme dans: l'infarctus du myocarde <sup>108</sup>, l'inflammation<sup>109</sup>, l'ischémie des membres<sup>110</sup> et la cicatrisation cutanée<sup>111,112</sup>.

Finalement ces cellules souches adipeuses seraient pluripotentes puisque capables de générer des cellules issues des trois feuilletts embryonnaires (endoderme, mésoderme et ectoderme) <sup>113</sup>.

##### - Différenciation cellulaire

Les ASC ont la capacité de se différencier *in vitro* en cellules de plusieurs lignées telles que les ostéoblastes<sup>114,115</sup>, les adipocytes, les chondrocytes<sup>116</sup>, les myocytes, les cellules endothéliales <sup>93</sup>, les hépatocytes<sup>117</sup> et les cellules neuronales<sup>118,119</sup>.

##### - Immuno-modulation

Les ASC sont capables d'inhiber *in vitro* la prolifération lymphocytaire. Elles ont des propriétés immunosuppressives similaires aux CSM de la moelle osseuse *in vitro*<sup>120</sup>.

Il a également été montré que les ASC peuvent contrôler le rejet de greffe de moelle hématopoïétique chez la souris et empêchent donc le phénomène de maladie du greffon contre l'hôte <sup>121</sup>.

Les ASC ont montré la capacité de réduire significativement les niveau de monocytes CD14++ et CD16+ après 24h de co-culture *in vitro* sur des monocytes chez des patients en sepsis et ont également diminué l'expression de TNF-alpha et IL 10 <sup>122</sup>.

Ces données suggèrent que le tissu adipeux humain pourrait jouer un rôle dans la défense de l'hôte et l'immunité innée <sup>123</sup> mais également l'immunité adaptative <sup>122</sup>.

- Angiogenèse

L'angiogenèse est le processus qui conduit à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Il est essentiel à la régénération. Les ASC ont la capacité de se différencier en cellules endothéliales et de participer à la formation de néo-vaisseaux *in vivo* dans un modèle murin d'ischémie des membres postérieurs<sup>93</sup>.

Les ASC libèrent des facteurs angiogéniques, tels que le VEGF, l'HGF, le PDGF, le PlGF (*placental growth factor*), le FGF-2, le TGF- $\beta$ , et l'angiopoiétine-1 et 2,<sup>123</sup>. Ces facteurs sont impliqués dans la formation de nouveaux vaisseaux.

Cette capacité de néo-angiogenèse des ASC a également été décrite dans des plaies cutanées chez un modèle murin<sup>124</sup>.

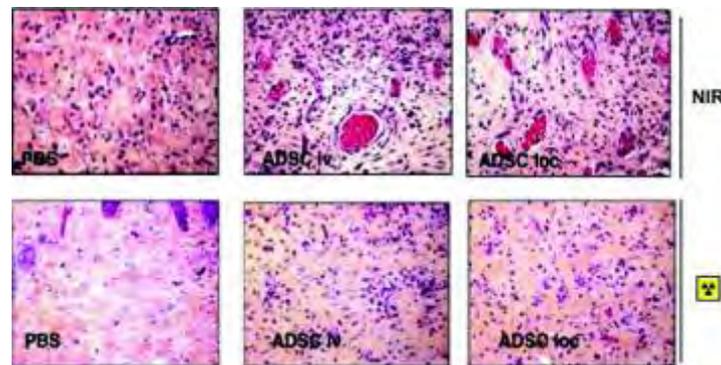


Figure 17 Coupe histologique de peau de souris coloration hématoxylline éosine et Safran, montrant la densité capillaire 7 jours après greffe de PBS (groupe contrôle) ou d'ASC en voie intraveineuse( ADC IV) ou en injection locale(ADC loc) d'après Ebrahimian et al<sup>124</sup>

- Anti fibrotique

Les propriétés anti-fibrotiques seraient principalement médiées par le  $\beta$ FGF et l'HGF, capables de prévenir la survenue de fibrose dans un modèle d'ischémie-reperfusion<sup>125</sup>.

- Anti apoptique

La sécrétion de facteurs anti-apoptotiques (VEGF, HGF, TGF  $\beta$ ) par des ASC cultivées en milieu hypoxique. Elles pourraient augmenter la croissance des cellules endothéliales et simultanément réduire le taux d'apoptose de cette population de cellules<sup>126</sup>.

- Anti bactérien

Dans une étude récente, il a été montré que l'administration d'ADSC a atténué les blessures pulmonaires induites par *Staphylococcus aureus* et amélioré le taux de survie de souris infectées. L'administration d'ADSC a également réduit la charge bactérienne *in vivo* et *in vitro* <sup>127</sup>.

- Anti oxydante

Les ASC produiraient aussi des agents antioxydants. Les ASC augmentent le taux de survie des fibroblastes en situation de stress oxydatif par rapport au groupe non traité<sup>128</sup>.

#### 13.2.4.3 Les cellules souches adipeuses en régénération parodontale

La maladie parodontale est une pathologie immuno-infectieuse plurifactorielle qui entraîne une destruction du parodonte profond et la formation de lésions parodontales.

La régénération des tissus parodontaux consécutive à cette maladie est un enjeu actuel<sup>129</sup> et complexe de par l'architecture des différents tissus à régénérer <sup>130</sup>(le ciment, le ligament parodontale et l'os alvéolaire) .

Il existe actuellement deux techniques chirurgicales de régénération parodontale qui sont<sup>131</sup>

- La régénération tissulaire guidée
- La régénération tissulaire induite avec des dérivés de la matrice amélaire (EMD)

Actuellement, ces techniques chirurgicales ont une capacité de régénération limitée et ne permettent pas une reconstruction *ad-integrum* prédictible<sup>132,130</sup> .

#### Les ASC favorisent la régénération cémentaire et ligamentaire.

Une étude menée en 2013 par Tobita et al. chez le chien présentant des lésions parodontales induites a montré que l'utilisation combinée d'ASC et de concentré plaquettaire permettrait la formation d'un néo-cément par rapport au groupe contrôle<sup>133</sup>.

Une étude menée en 2015 par Sawada et al a montré que les ASC favorisent la régénération parodontale en libérant des facteurs qui stimulent la différenciation des cellulés du ligament parodontal en cellules capables de minéralisation comme les ostéoblastes et les cémentoblastes.<sup>134</sup>

Une étude menée en 2016 par Lemaitre et al chez la souris présentant des lésions parodontales induites par gavage bactérien (modèle plus proche de la physiopathologie des lésions parodontales humaines en comparaison aux lésions parodontales induites chirurgicalement) a montré que la greffe d'ASC + collagène entraînait la régénération du cément avec une épaisseur similaire à celui observé physiologiquement par rapport au groupe contrôle. C'est-à-dire, une régénération du ligament parodontal avec un aspect microscopique proche de celui du parodonte sain avec des fibres de Sharpey plus denses et plus homogènes après la greffe <sup>135</sup>.

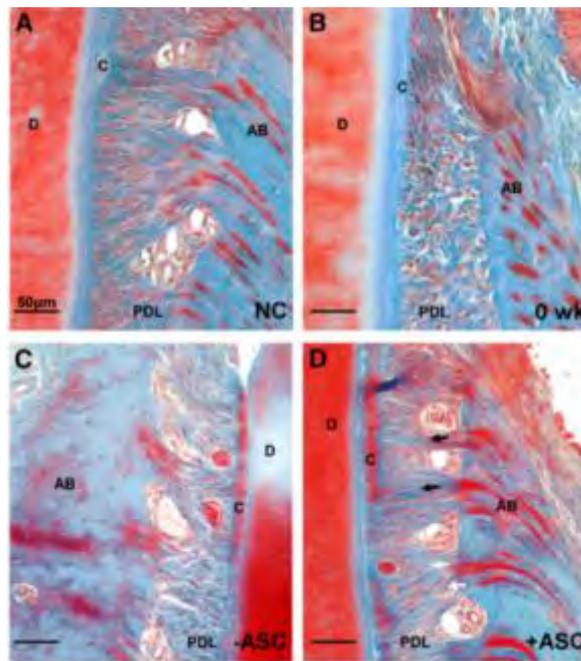


Figure 18 : Coupes histologiques d'un desmodonte de souris physiologique (a), pathologique avant traitement (b), après traitement par collagène seul (c) et par ASC+collagène (d) à 12 semaines d'après Lemaitre et al<sup>135</sup> (os alvéolaire (AB); ciment (C) ; dentine(D), ligament parodontale( PDL); flèche noire pour les fibres horizontales et blanches pour les fibres obliques.

## Les ASC induisent une angiogénèse

Cette étude a également montré une augmentation significative du nombre de vaisseaux au niveau du ligament parodontal et de l'os alvéolaire dans le groupe expérimental avec la greffe d'ASC par rapport au groupe contrôle <sup>135</sup>.

Les propriétés des ASC font qu'elles ont toutes les capacités requises à la régénération du parodonte profond, mais également du parodonte superficiel de par leur potentiel régénératif sur la cicatrisation cutanée. Il apparaît donc que l'utilisation du corps adipeux de la bouche pour le traitement des récessions gingivales pourrait être un atout dans la correction de ces défauts.

### 13.2.4.4 Corps adipeux de la bouche et récessions gingivales

Dans le cadre de la réalisation de cette étude, nous avons fait une analyse de la littérature. Nous avons recherché les articles dans les bases de données PubMed et Google Scholar avec les mots clefs suivants : « buccal fat pad », « root coverage », « gingival recession defect »,

Ainsi, nous avons trouvé 6 articles <sup>136-141</sup>:

- 5 rapports de cas clinique
- un essai clinique contrôlé randomisé

Les études ont été classées selon le grade des recommandations de la HAS (annexe 3)

Pour le lambeau pédiculé du corps adipeux de la bouche, les auteurs décrivent des avantages notamment par l'obtention de gencive attachée, une faible morbidité associée à ce prélèvement et peu d'inconfort pour le patient. Certaines études décrivent un léger trismus postopératoire et une mobilisation du corps adipeux de la bouche jusqu'à la canine. Les inconvénients sont l'impossibilité de traiter des secteurs maxillaires et mandibulaires.

Pour les lambeau non pédiculés les auteurs décrivent les mêmes avantages, notamment pour la faible morbidité du site donneur, ils ne trouvent pas de différence significative avec le conjonctif autologue et concluent que le corps adipeux de la bouche représente une alternative intéressante au greffon conjonctif.

	Design de l'étude	Effectif	Technique chirurgicale	Classe de récessions et dent concernée	Niveau de preuve	Résultats
El Haddad et al <sup>133</sup> 2008	Rapport de cas	1 patient (19 ans)	Lambeau pédiculé du corps adipeux de la bouche	Classe IV de Miller Molaire maxillaire	Niveau 4 C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recouvrement de la récession</li> <li>Gain significatif de tissu kératinisé</li> <li>Une muqueuses kératinisées saines à 6 semaines postopératoire.</li> </ul>
Kumari et al <sup>134</sup> 2010	Rapport de cas	1 patient	Lambeau pédiculé du corps adipeux de la bouche	Classe III de Miller.	Niveau 4 C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gain d'attache clinique de 4mm</li> <li>Gain de gencive kératinisée</li> <li>Ré-épithélialisation de la boule de Bichat 6 semaines post opératoire</li> </ul>
Shetty N <sup>135</sup> 2013	Rapport de cas	1 patient (52ans)	Lambeau pédiculé du corps adipeux de la bouche	Classe IV de Miller Molaire maxillaire	Niveau 4 C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suites post opératoires sans complications</li> <li>Une ré-épithélialisation du lambeau pédiculé au bout de 3 semaine.</li> </ul>
Agarwal C et al <sup>136</sup> 2014	Rapport de cas	1 patient (45 ans)	Lambeau pédiculé du corps adipeux greffe d'os allogénique	Classe IV de Miller ( et furcation de classe II ) Molaire maxillaire	Niveau 4 C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gain d'attache clinique de 4mm</li> <li>Une formation de gencive kératinisée à 4 semaines post opératoire</li> </ul>
Deliberador et al <sup>137</sup> 2015	Essai clinique contrôlé randomisé en moitié de bouche	12 patients (21-65 ans)	Grefe de corps adipeux de la bouche La greffe de conjonctif.	Classe I ou II de Miller Prémolaires ; canines maxillaires	Niveau 2 B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun des paramètres cliniques différemment significativement entre les groupes.</li> <li>Une couverture racine complète a été observée dans 50% des cas 6 mois après la chirurgie dans les 2 groupes</li> </ul>
Panda et al <sup>138</sup> 2016	Rapport de cas	1 patient (36 ans)	Lambeau pédiculé du corps adipeux de la bouche Lambeau déplacé coronairement avec recouvrement partiel	Classe III de Miller Molaire maxillaire	Niveau 4 C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gain d'attache clinique de 6 mm</li> <li>Ré-épithélialisation du lambeau à 4 semaine post opératoire.</li> </ul>

## CONCLUSION

Le corps adipeux de la bouche par sa localisation, sa facilité de prélèvement, la quantité disponible et ses propriétés (notamment les cellules souches qu'il contient) nous a semblé être une alternative intéressante au prélèvement conjonctif dans le recouvrement de récessions unitaires ou multiples.

Actuellement seules six études évaluent le taux de recouvrement radiculaire en utilisant le corps adipeux de la bouche dont des rapports de cas cliniques et une seule étude clinique randomisée contrôlée. Dans ces rapports de cas cliniques, le corps adipeux de la bouche est utilisé en lambeau pédiculé ce qui limite son utilisation à des secteurs maxillaires postérieurs et pour des classes de récessions où le pronostic de recouvrement est très défavorable. L'étude clinique, elle, utilise un prélèvement non pédiculé mais ne comporte que 12 patients, ce qui ne permet pas de conclure avec certitude que le corps adipeux peut être une alternative au conjonctif enfoui qui est actuellement le "*Gold standard*".

Pour prétendre à un niveau de preuve satisfaisant dans l'utilisation du corps adipeux de la bouche non pédiculée pour le traitement des récessions de classe 1 et 2 de Miller ou RT1 de Cairo, nous avons choisi de proposer une étude clinique contrôlée randomisée en simple insu. Nous espérons, avec cette étude, montrer un recouvrement similaire entre la greffe du corps adipeux et le conjonctif enfoui de la bouche ainsi que des bénéfices collectifs importants, avec des suites postopératoires moins douloureuses et une amélioration de la qualité de vie de nos patients.

La conception de ce protocole de recherche clinique m'a permis de me familiariser davantage avec la recherche biomédicale, ses obligations réglementaires ainsi que sa rigueur et ses exigences et ainsi de mettre en pratique la formation que j'ai reçue dans le cadre du Diplôme Universitaire de Recherche Clinique en Odontologie à Toulouse.

Président du jury  
Professeur Philippe Kémoun



Directeur de thèse  
Docteur Sara Laurencin-Dalicieux



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réalisation de la technique de tunnélisation et mise en place du conjonctif .....	19
Figure 2 : Prélèvement du corps adipeux de la bouche .....	20
Figure 3 : Technique de la trappe (Borghetti et Monnet-Corti, 2008) .....	21
Figure 4 : Prélèvement épithélio-conjonctif .....	22
Figure 5 : Desépithélialisation secondaire du greffon d'après G. Zucchelli .....	22
Figure 6 : Les sept variables du PES (Fürhauser) .....	28
Figure 7 : PES (Pink Esthetic Score de Fürhauser) .....	29
Figure 8 : Échelle visuelle analogique EVA .....	29
Figure 9 : Version française du GOHAI (General Oral Health Assessment Instrument) ...	31
Figure 10: Classe I de Miller (en haut) et classe II de Miller (en bas) d'après G.Zucchelli.	45
Figure 11 : Calcul du recouvrement attendu des récession d'après Zucchelli et al .....	46
Figure 12 : Arbre décisionnel d'après Stein et Hammaächer 2011 .....	52
Figure 13 : Vue latérale générale de la boule de Bichat, corps et prolongements. ....	56
Figure 14: Vue latérale du corps et des extensions superficielles de la boule de Bichat droite.....	57
Figure 15 : Coloration hématoxyline éosine de tissus adipeux blanc humain.....	59
Figure 16: Image en microscopie électronique à transmission d'un adipocyte brun d'un rat .....	60
Figure 17 Coupe histologique de peau de souris.....	65
Figure 18 : Coupes histologiques d'un desmodonte de souris physiologique.....	67

## ANNEXE 1 : LISTING DES INVESTIGATEURS

NOM ET PRÉNOM	Spécialité	Fonction	Nom de l'établissement	Adresse de l'établissement	Téléphone, fax et courriel	N°RPPS
Laurencin-Dalieux Sara	Parodontologie	MCU-PH	Odontologie et traitement dentaire	3, chemin des Maraîchers - TSA 50032 - 31059 Toulouse Cedex 9	Tél : 05.61.32.20.30 Fax : 05.61.32.20.40 Courriel : laurencin.s@chu-toulouse.fr	

## **ANNEXE 2 : NOTES D'INFORMATION PATIENT**

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes venu(e)s dans le service de parodontologie de l'hôpital de Toulouse pour une prise en charge de récessions gingivales. Nous proposons de vous inclure dans un projet de recherche clinique nommée :

« Évaluation du recouvrement radiculaire dans le traitement de récessions gingivales multiples maxillaires avec prélèvement conjonctif autologue versus le corps adipeux de la bouche : étude randomisée en bouche divisée avec 1 an de suivi. »

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un nouveau protocole opératoire utilisant la boule de Bichat dans le recouvrement des récessions en comparant ce nouveau protocole à une technique de référence utilisant le greffon libre de conjonctif.

Le CHU de Toulouse est le promoteur de cette recherche, c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise.

### **DETAIL DES CALENDRIERS DE CE PROTOCOLE**

Votre participation éventuelle à cette recherche durera 1 an et 3 mois au maximum.

Votre accord pour la participation à cette recherche vous engage pendant toute la durée de la recherche à vous rendre à toutes les visites prévues dans le protocole.

La visite de pré-inclusion :

Après explication de l'étude par votre médecin, vous signerez le formulaire de consentement éclairé si vous souhaitez y participer, votre date de naissance, sexe seront enregistrés, les antécédents médicaux et ses traitements seront notés.

Les critères d'inclusion et non-inclusion seront vérifiés. Un examen clinique sera effectué. Réalisation de la plaque palatine.

La dates de la première intervention sera fixé

La visite de randomisation (tirage au sort) et première chirurgie J0 :

Vérification des critères d'inclusion et non-inclusion

Recueil des traitements associés et éventuels événements indésirables

Examen clinique

Randomisation

Réalisation de la première chirurgie

Remise du questionnaire de douleur remplis à 24h, 3J, 7J, 10J et 15j suivant la chirurgie.

Ce questionnaire sera à donner à votre médecin lors de la dépose des points.

Deuxième chirurgie

Réalisation de la chirurgie

Remise du questionnaire de douleur remplis à 24h, 3J, 7J, 10J et 15j suivant la chirurgie.

Ce questionnaire sera a donner à votre médecin lors de la dépose des points.

Les visites de suivi à 15 J, 3 mois, 6 mois et 1 an postopératoire.

### COMMENT VOUS DECIDER ?

Le dentiste qui vous soigne vous a donné des explications. Elles sont résumées dans ce document intitulé « note d'informations ». Nous vous invitons à le lire attentivement avant de vous décider. Prenez le temps que vous souhaitez pour réfléchir, et tenez-nous au courant si possible. Nous vous demanderons si vous êtes ou non opposé à cette étude deux semaines après la proposition de greffe gingivale.

Si vous acceptez la participation à cette recherche, nous vous demanderons de signer une attestation de consentement. Cette attestation sera aussi signée par le praticien. Cette signature confirmera que vous êtes d'accord de participer à la recherche. Votre signature est indispensable, ainsi que celle du médecin. Même après avoir signé pour donner votre accord, vous garderez le droit d'interrompre à tout moment votre participation à la recherche sans avoir à vous justifier.

### QUELS SONT LES RISQUES ?

Cette recherche ne présente aucun risque de plus que la prise en charge habituelle qui serait proposée si vous ne participiez pas à cette étude.

Les effets indésirables que vous pouvez être amené à rencontrer sont :

- Douleur postopératoire sur le site prélevé et greffé
- Œdèmes et hématomes postopératoires
- Hémorragie secondaire et infections postopératoires

En cas de problème, et à tout moment dans la recherche, vous devrez contacter le médecin-investigateur : *adresse et numéro de téléphone de la personne à contacter en cas de problème.*

#### QUELS SONT LES BÉNÉFICES QUE VOUS POUVEZ ESPÉRER ?

Le bénéfice collectif envisagé est le recouvrement similaire des récessions gingivales entre les deux techniques, gage d'une bonne santé parodontale.

Le prélèvement de conjonctif autologue n'est pas recommandé si l'anatomie de la fibro-muqueuse palatine n'est pas favorable.

Des techniques alternatives sont actuellement proposées avec l'utilisation de matrice dermique acellulaire, mais le coût global de l'opération est augmenté, et il existe un risque de rejet de ces biomatériaux exogènes.

L'autre bénéfice collectif envisagé est la diminution de la douleur postopératoire avec le protocole utilisant la boule de Bichat

#### QUELLES SONT LES ALTERNATIVES ?

Si vous refusez de participer à l'étude votre médecin vous proposera le traitement habituel.

#### QUE SE PASSERA-T-IL À LA FIN DE LA RECHERCHE, SI LA RECHERCHE S'ARRÊTE OU SI VOUS DECIDEZ D'INTERROMPRE VOTRE PARTICIPATION ?

La recherche peut être interrompue à tout moment :

- par les autorités de santé,
- du fait du promoteur, le CHU de Toulouse : si un élément nouveau survient, le médecin-investigateur en sera informé et il vous transmettra alors les éléments susceptibles de modifier votre accord de participation pour votre enfant.
- du fait du médecin-investigateur, pour des raisons médicales vous concernant: il peut décider à tout moment de vous sortir de l'étude (par exemple à cause d'un effet secondaire ou d'une évolution de votre état de santé) et vous en informera.
- par vous-même : si vous acceptez de participer à cette recherche, il s'agira d'un acte volontaire. Vous pourrez à tout moment décider d'arrêter cette participation, sans pénalité ni préjudice. Dans ce cas, vous devrez informer le médecin-investigateur de votre décision.

- -Quelle que soit la raison de votre interruption, le médecin-investigateur vous informera alors des mesures à suivre.

#### Y AURA T'IL DES FRAIS SUPPLEMENTAIRES POUR VOUS ?

La participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à la prise en charge habituelle de cette maladie.

#### QUELS SONT VOS DROITS PENDANT LA RECHERCHE ?

Le personnel impliqué dans la recherche est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

- Accès aux données vous concernant
  - Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la recherche et de remplir l'objectif de la recherche.
  - Pour cela, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche (CHU de Toulouse) ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales.
  - Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités sanitaires habilitées. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.
  - Ces droits s'exercent auprès du médecin-investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche.
  - Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.
  - À la fin de la recherche biomédicale, et à votre demande, vous pourrez être informé(s) par le médecin-investigateur des résultats globaux de cette recherche (dès qu'ils seront disponibles).

## QUELLES SONT VOS OBLIGATIONS PENDANT LA RECHERCHE ?

- Vos obligations

Vous devez informer le médecin investigateur de tous les médicaments que vous prenez.

Vous devez aussi l'informer immédiatement de tout effet indésirable éventuellement rencontré au cours de votre participation à la recherche.

Vous devez vous assurer de vous rendre aux visites prévues.

### Modalités de participation à une autre recherche

Pendant toute la durée de l'étude vous ne devez pas participer à une autre étude biomédicale.

## LE CADRE REGLEMENTAIRE

Cette recherche est conforme :

- Aux articles L. 1121-1 à L. 1126-7 du code de la santé publique relatifs aux recherches biomédicales, - A la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée.

(vous pouvez retrouver tous ces textes sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr>)

Conformément aux dispositions réglementaires :

- Le CHU de Toulouse organise cette recherche en tant que « promoteur ». Il a souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie.....)
- Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection Ouest et Outre-Mer le .../.../..... La recherche a aussi reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament), le .../.../.....

Votre accord pour la participation à cette recherche est libre. Vous pouvez refuser de participer.

De plus, vous pouvez à tout moment arrêter de participer, sans préjudice.

Si vous décidez ne pas donner votre accord ou si vous décidez d'arrêter de participer à cette recherche :

- cela n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins qui vous seront donnés
- vous devrez simplement en informer le médecin-investigateur. Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin-investigateur (Dr...), il vous sera proposé, si vous êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.

Vous pouvez prendre votre temps avant de nous donner votre réponse. Au cours de ce délai de réflexion, vous pouvez bien entendu continuer par téléphone à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin (Dr/Pr..... tél.....).

Nous vous prions d'agréer, Madame, Mademoiselle, Monsieur, l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

### ANNEXE 3 : GRADE DES RECOMMANDATIONS HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<b>A</b> Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<b>B</b> Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
<b>C</b> Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Busson E, Thepenier C, B. F. et al. *Mesenchymal stem cells. in : regenerative medicine and cell therapy.* (J.F Stoltz., 2012).
2. Miller, P. D. A classification of marginal tissue recession. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* **5**, 8–13 (1985).
3. Cairo, F., Nieri, M., Cincinelli, S., Mervelt, J. & Pagliaro, U. The interproximal clinical attachment level to classify gingival recessions and predict root coverage outcomes: an explorative and reliability study. *J. Clin. Periodontol.* **38**, 661–666 (2011).
4. Tubert-Jeannin, S., Riordan, P. J., Morel-Papernot, A., Porcheray, S. & Saby-Collet, S. Validation of an oral health quality of life index (GOHAI) in France. *Community Dent Oral Epidemiol* **31**, 275–284. (2003).
5. McGuire, M. K., Scheyer, E. T. & Schupbach, P. A Prospective, Case-Controlled Study Evaluating the Use of Enamel Matrix Derivative on Human Buccal Recession Defects: A Human Histologic Examination. *J. Periodontol.* **87**, 645–653 (2016).
6. Ahn, C., Heo, M. & Zhang, S. *Sample size calculations for clustered and longitudinal outcomes in clinical research.*
7. Sanz, M., Simion, M. & Working Group 3 of the European Workshop on Periodontology. Surgical techniques on periodontal plastic surgery and soft tissue regeneration: consensus report of Group 3 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J. Clin. Periodontol.* S92-7 (2014). doi:10.1111/jcpe.12215
8. Papageorgakopoulos, G., Greenwell, H., Hill, M., Vidal, R. & Scheetz, J. P. Root coverage using acellular dermal matrix and comparing a coronally positioned tunnel to a coronally positioned flap approach. *J. Periodontol.* **79**, 1022–30 (2008).
9. Aroca, S., Keglevich, T., Barbieri, B., Gera, I. & Etienne, D. Clinical Evaluation of a Modified Coronally Advanced Flap Alone or in Combination With a Platelet-Rich Fibrin Membrane for the Treatment of Adjacent Multiple Gingival Recessions: A 6-Month Study. *J. Periodontol.* **80**, 244–252 (2009).
10. Zuhr, O., Rebele, S. F., Schneider, D., Jung, R. E. & Hürzeler, M. B. Tunnel technique with connective tissue graft *versus* coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part I. Clinical and patient-centred outcomes. *J. Clin. Periodontol.* **41**, 582–592 (2014).
11. Zucchelli, G., Marzadori, M., Mounssif, I., Mazzotti, C. & Stefanini, M. Coronally advanced flap + connective tissue graft techniques for the treatment of deep gingival recession in the lower incisors. A controlled randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* **41**, 806–813 (2014).
12. Allen, A. L. Use of the supraperiosteal envelope in soft tissue grafting for root coverage. II. Clinical results. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* **14**, 302–15 (1994).
13. Allen, A. L. Use of the supraperiosteal envelope in soft tissue grafting for root coverage. I. Rationale and technique. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* **14**, 216–227 (1994).
14. R Azzi & D Etienne. Recouvrement radiculaire et reconstruction papillaire par greffon conjonctif enfoui sous un lambeau vestibulaire tunnelisé et tracté coronairement - JPIO n° 1 du 01/02/1998. *J. Parodontol. d'Implantologie Orale n° 1* (1998).

15. Stajčić, Z. The buccal fat pad in the closure of oro-antral communications: a study of 56 cases. *J. Craniomaxillofac. Surg.* **20**, 193–7 (1992).
16. Poeschl, P. W. *et al.* Closure of oroantral communications with Bichat's buccal fat pad. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **67**, 1460–6 (2009).
17. Edel, A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva. *J. Clin. Periodontol.* **1**, 185–96 (1974).
18. Borghetti, A. & Monnet-Corti, V. *Chirurgie plastique parodontale 2e edition CdP.* (2008).
19. Zucchelli, G. & Gori, G. *Mucogingival esthetic surgery.* (2013).
20. Griffin, T. J., Cheung, W. S., Zavras, A. I. & Damoulis, P. D. Postoperative Complications Following Gingival Augmentation Procedures. *J. Periodontol.* **77**, 2070–2079 (2006).
21. Wilson, W. *et al.* Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J. Am. Dent. Assoc.* **139 Suppl**, 3S–24S (2008).
22. Fürhauser, R. *et al.* Evaluation of soft tissue around single-tooth implant crowns: the pink esthetic score. *Clin. Oral Implants Res.* **16**, 639–44 (2005).
23. Atchison, K. A. & Dolan, T. A. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *J. Dent. Educ.* **54**, 680–7 (1990).
24. American Academy of Periodontology. GLOSSARY OF PERIODONTAL TERMS. *J. Periodontol.* **63**:47 (1992).
25. Guinard, E. A. & Caffesse, R. G. Localized gingival recessions: 1. Etiology and prevalence. *J. West. Soc. Periodontol. Periodontol. Abstr.* **25**, 3–9 (1977).
26. GARDELLA, J. & MONNET-CORTI, V. *La chirurgie muco-gingivale. Réal clin* (1997).
27. Zucchelli, G., Testori, T. & De Sanctis, M. Clinical and Anatomical Factors Limiting Treatment Outcomes of Gingival Recession: A New Method to Predetermine the Line of Root Coverage. *J. Periodontol.* **77**, 714–721 (2006).
28. Gorman, W. Prevalence and etiology of gingival recession. *J. Periodontol.* (1967).
29. Seibert, J. & Lindhe, J. *Esthetics and periodontal therapy. Textb. Clin. Periodontol. 2nd ed.* (1989).
30. Olsson, M. & Lindhe, J. Periodontal characteristics in individuals with varying form of the upper central incisors. *J. Clin. Periodontol.* **18**, 78–82 (1991).
31. Maynard, J. G. & Wilson, R. D. Physiologic dimensions of the periodontium significant to the restorative dentist. *J. Periodontol.* **50**, 170–4 (1979).
32. Rodier, P. *Recherche clinique sur l'étiopathogénie des recessions parodontales. J Parodontol* (1990).
33. Priyanka, M., Sruthi, R., Ramakrishnan, T., Emmadi, P. & Ambalavanan, N. An overview of frenal attachments. *J. Indian Soc. Periodontol.* **17**, 12–5 (2013).
34. WENNSTROM, J. & PINI PRATO, G. *Mucogingival therapy-periodontal plastic surgery.* (Oxford Blackwell, 2003).
35. Carlos, M., Muyco, M. & Caliwag, M. The prevalence and distribution of gingival recession among UE dental students with a high standard of oral hygiene. *J.* (1994).
36. Löe, H., Anerud, A. & Boysen, H. The natural history of periodontal disease in man: prevalence, severity, and extent of gingival recession. *J. Periodontol.* **63**, 489–95 (1992).

37. Lindhe, J., Socransky, S. S., Nyman, S. & Westfelt, E. Dimensional alteration of the periodontal tissues following therapy. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* **7**, 9–21 (1987).
38. Kassab, M. M. & Cohen, R. E. The etiology and prevalence of gingival recession. *J. Am. Dent. Assoc.* **134**, 220–5 (2003).
39. Solberg, W. The role of morphofunctional occlusal factors in periodontal disease. *Glickman's Clin. Periodontol. 7th ed. Philadelphia* (1990).
40. Maheu-Robert, L.-F., Andrian, E. & Grenier, D. Overview of complications secondary to tongue and lip piercings. *J. Mich. Dent. Assoc.* **91**, 38, 40–3 (2009).
41. Korbendau, J. & Guyomard, F. Mise en place des incisives retenues: problèmes muco-gingivaux et remaniements tissulaires. *J Parodontol.* (1983).
42. Cortellini, P. & Pini Prato, G. Coronally advanced flap and combination therapy for root coverage. Clinical strategies based on scientific evidence and clinical experience. *Periodontol. 2000* **59**, 158–84 (2012).
43. Fourel, J. Gingival reattachment on carious tooth surfaces. *J. Clin. Periodontol.* (1982).
44. Erpenstein, H. & Borchard, R. Criteria for the selection of root coverage procedures. Part 1: Intention, indication, methods. *Perio 2006* (2006).
45. Bouchard, P., Malet, J. & Borghetti, A. Decision-making in aesthetics: root coverage revisited. *Periodontol. 2000* **27**, 97–120 (2001).
46. Tatakis, D. N. *et al.* Periodontal Soft Tissue Root Coverage Procedures: A Consensus Report From the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontol.* **86**, S52–S55 (2015).
47. Tonetti, M. S., Jepsen, S. & Working Group 2 of the European Workshop on Periodontology. Clinical efficacy of periodontal plastic surgery procedures: Consensus Report of Group 2 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J. Clin. Periodontol.* **41**, S36–S43 (2014).
48. STEIN, J. & HAMMÄCHER, C. Technique de tunnélisation modifiée: options et indications en chirurgie muco-gingivale. *J. Parodontol. d'* (2011).
49. Tözüm, T., Keçeli, H. & Güncü, G. Treatment of gingival recession: comparison of two techniques of subepithelial connective tissue graft. *J.* (2005).
50. Aroca, S., Molnár, B., Windisch, P. & Gera, I. Treatment of multiple adjacent Miller class I and II gingival recessions with a Modified Coronally Advanced Tunnel (MCAT) technique and a collagen matrix or palatal. *J. Clin.* (2013).
51. Tozum, T. A promising periodontal procedure for the treatment of adjacent gingival recession defects. *Journal-Canadian Dent. Assoc.* (2003).
52. Georges, P., Nisand, D. & Etienne, D. Efficacy of the supraperiosteal envelope technique: a preliminary comparative clinical study. *Int. J.* (2009).
53. Zabalegui, I., Sicilia, A., Cambra, J., Gil, J. & Sanz, M. Treatment of multiple adjacent gingival recessions with the tunnel subepithelial connective tissue graft: a clinical report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* **19**, 199–206 (1999).
54. Heister, L. Compendium Anatomicum. Norimbearge, 1732. *Appl. Surg. Anat. Buccal Fat Pad* (1990).
55. Bichat, X. Anatomie générale appliquée ala physiologie et ala médecine. *Paris, Fr. Bross. Gabon Cie* (1802).
56. Scammon, R. On the development and finer structure of the corpus adiposum buccae. *Anat. Rec.* (1919).
57. Paturet, G. *Traité d'anatomie humaine.* Paris: Ed. (1951).
58. Fan, L., Chen, G., Zhao, S. & Hu, J. Clinical application and histological observation of pedicled buccal fat pad grafting. *Chin. Med. J. (Engl).* (2002).

59. Saravanan, K. & Narayanan, V. The use of buccal fat pad in the treatment of oral submucous fibrosis: a newer method. *Int. J. Dent.* (2012).
60. Narketpally, N. Versatility of pedicled buccal fat pad in surgical management of oral submucous fibrosis—A study in 20 cases. *IJDA* (2009).
61. Deliberador, T., Mendes, R. & Storrer, C. Autogenous bone graft combined with buccal fat pad as barrier in treatment of Class II furcation defect: A case report. *Bull. Tokyo* (2012).
62. Debnath, S. A comparative study of primary palatoplasty using the bilateral pedicled buccal pad fat graft. (2006).
63. Ashtiani, A., Bohluli, B. & Motamedi, M. Effectiveness of buccal fat in closing residual midpalatal and posterior palatal fistulas in patients previously treated for clefts. *J. Oral* (2011).
64. Rattan, V. A simple technique for use of buccal pad of fat in temporomandibular joint reconstruction. *J. oral Maxillofac. Surg.* (2006).
65. Dumont, T., Simon, E., Stricker, M., Kahn, J.-L. & Chassagne, J.-F. La graisse de la face : anatomie descriptive et fonctionnelle à partir d'une revue de la littérature et de dissections de dix hémifaces. *Ann. Chir. Plast. Esthétique* **52**, 51–61 (2007).
66. Poissonnet, C. M., LaVelle, M. & Burdi, A. R. Growth and development of adipose tissue. *J. Pediatr.* **113**, 1–9 (1988).
67. Zhang, H.-M., Yan, Y.-P., Qi, K.-M., Wang, J.-Q. & Liu, Z.-F. Anatomical structure of the buccal fat pad and its clinical adaptations. *Plast. Reconstr. Surg.* **109**, 2509–18–20 (2002).
68. Cinti, S. The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proc. Nutr. Soc.* **60**, 319–28 (2001).
69. Cinti, S. Between brown and white: Novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann. Med.* **43**, 104–115 (2011).
70. Ponrartana, S. *et al.* Brown adipose tissue in the buccal fat pad during infancy. *PLoS One* **9**, e89533 (2014).
71. Casteilla, L. *et al.* [Adipose tissue, plastic and reconstructive surgery: come back to sources]. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* **49**, 409–18 (2004).
72. André Jean-Michel *et al.* *Histologie : les tissus - Niveau PAES.* (2008).
73. Cinti, S. The adipose organ. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fat. Acids* **73**, 9–15 (2005).
74. Prunet-Marcassus, B. *et al.* From heterogeneity to plasticity in adipose tissues: site-specific differences. *Exp. Cell Res.* **312**, 727–36 (2006).
75. Rodriguez, A.-M., Elabd, C., Amri, E.-Z., Ailhaud, G. & Dani, C. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Biochimie* **87**, 125–8 (2005).
76. Locke, M., Windsor, J. & Dunbar, P. R. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery. *ANZ J. Surg.* **79**, 235–44 (2009).
77. Cousin, B. *et al.* Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J. Cell Sci.* 931–42 (1992).
78. Gemmell, R., Bell, A. & Alexander, G. Morphology of adipose cells in lambs at birth and during subsequent transition of brown to white adipose tissue in cold and in warm conditions. *Dev. Dyn.* (1972).
79. Vatnick, I., Tyzbit, R. S., Welch, J. G. & Hooper, A. P. Regression of brown adipose tissue mitochondrial function and structure in neonatal goats. *Am. J. Physiol.* **252**, E391-5 (1987).

80. Casteilla, L., Champigny, O., Bouillaud, F., Robelin, J. & Ricquier, D. Sequential changes in the expression of mitochondrial protein mRNA during the development of brown adipose tissue in bovine and ovine species. Sudden occurrence of uncoupling protein mRNA during embryogenesis and its disappearance after birth. *Biochem. J.* **257**, 665–71 (1989).
81. Loncar, D. Convertible adipose tissue in mice. *Cell Tissue Res.* **266**, 149–61 (1991).
82. Klingenspor, M. Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Exp. Physiol.* **88**, 141–8 (2003).
83. Pradère, J.-P. Etude de la régulation et du rôle de l'autotaxine et de l'acide lysophosphatidique dans le tissu adipeux et le rein. (2007).
84. Argyropoulos, G. & Harper, M.-E. Invited Review: Uncoupling proteins and thermoregulation. *J. Appl. Physiol.* **92**, 2187–2198 (2002).
85. Erlanson-Albertsson, C. The role of uncoupling proteins in the regulation of metabolism. *Acta Physiol. Scand.* **178**, 405–412 (2003).
86. Métrat, S. Tissu adipeux brun et tissu adipeux beige: Données actuelles. *Med. des Mal. Metab.* **8**, 280–284 (2014).
87. Zhang, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425–32 (1994).
88. Bongso, A. & Richards, M. History and perspective of stem cell research. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **18**, 827–42 (2004).
89. Friedenstein, A. J., Petrakova, K. V, Kurolesova, A. I. & Frolova, G. P. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* **6**, 230–47 (1968).
90. Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.* **9**, 641–50 (1991).
91. Casteilla, L., Planat-Benard, V., Laharrague, P. & Cousin, B. Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update. *World J. Stem Cells* **3**, 25–33 (2011).
92. Calloni, R., Cordero, E. A. A., Henriques, J. A. P. & Bonatto, D. Reviewing and updating the major molecular markers for stem cells. *Stem Cells Dev.* **22**, 1455–76 (2013).
93. Planat-Benard, V. *et al.* Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* **109**, 656–63 (2004).
94. De Bari, C., Dell'Accio, F., Tylzanowski, P. & Luyten, F. P. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum.* **44**, 1928–42 (2001).
95. Carvalho, M. M., Teixeira, F. G., Reis, R. L., Sousa, N. & Salgado, A. J. Mesenchymal stem cells in the umbilical cord: phenotypic characterization, secretome and applications in central nervous system regenerative medicine. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* **6**, 221–8 (2011).
96. Gronthos, S. *et al.* Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J. Dent. Res.* **81**, 531–5 (2002).
97. Straka, M. *et al.* Effect of long-term cultivation on morphological and biological characteristics of human periodontal ligament stem cells. *Neuro Endocrinol. Lett.* **37**, 361–367 (2016).
98. Honda, M. J., Imaizumi, M., Tsuchiya, S. & Morscheck, C. Dental follicle stem cells and tissue engineering. *J. Oral Sci.* **52**, 541–52 (2010).
99. Zhao, N., Wu, Z., Qin, L., Guo, Z. & Li, D. Characteristics and Tissue Regeneration Properties of Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* **25**, 135–44 (2015).
100. Mizuno, H. *et al.* A novel approach to regenerating periodontal tissue by grafting autologous cultured periosteum. *Tissue Eng.* **12**, 1227–335 (2006).

101. Okuda, K. *et al.* Tissue-Engineered Cultured Periosteum Sheet Application to Treat Infrabony Defects: Case Series and 5-Year Results. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* **33**, 281–287 (2013).
102. Klar, A. S., Zimoch, J. & Biedermann, T. Skin Tissue Engineering: Application of Adipose-Derived Stem Cells. *Biomed Res. Int.* **2017**, 9747010 (2017).
103. De Francesco, F., Ricci, G., D’Andrea, F., Nicoletti, G. F. & Ferraro, G. A. Human Adipose Stem Cells: From Bench to Bedside. *Tissue Eng. Part B. Rev.* **21**, 572–84 (2015).
104. Broccaioli, E. *et al.* Mesenchymal Stem Cells from Bichat’s Fat Pad: In Vitro Comparison with Adipose-Derived Stem Cells from Subcutaneous Tissue. *Biores. Open Access* **2**, 107–17 (2013).
105. Zuk, P. Adipose-derived stem cells in tissue regeneration: a review. *ISRN Stem Cells* (2013).
106. Murphy, M. B., Moncivais, K. & Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp. Mol. Med.* **45**, e54 (2013).
107. Bourin, P. *et al.* Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International So. *Cytotherapy* **15**, 641–648 (2013).
108. Madonna, R. & De Caterina, R. Adipose tissue: a new source for cardiovascular repair. *J. Cardiovasc. Med.* **11**, 71–80 (2010).
109. Li, X. *et al.* Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Reduce Lymphocytic Infiltration in a Rabbit Model of Induced Autoimmune Dacryoadenitis. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **57**, 5161 (2016).
110. Sumi, M. *et al.* Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis. *Life Sci.* **80**, 559–65 (2007).
111. Shin, L. & Peterson, D. A. Human Mesenchymal Stem Cell Grafts Enhance Normal and Impaired Wound Healing by Recruiting Existing Endogenous Tissue Stem/Progenitor Cells. *Stem Cells Transl. Med.* **2**, 33–42 (2013).
112. Hanson, S. E. *et al.* Local delivery of allogeneic bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells for cutaneous wound healing in a porcine model. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **10**, E90-100 (2016).
113. Zuk, P. A. The adipose-derived stem cell: looking back and looking ahead. *Mol. Biol. Cell* **21**, 1783–7 (2010).
114. Han, D. S., Chang, H. K., Kim, K. R. & Woo, S. M. Consideration of Bone Regeneration Effect of Stem Cells. *J. Craniofac. Surg.* **25**, 196–201 (2014).
115. Catalano, M. G. *et al.* Extracorporeal shockwaves (ESWs) enhance the osteogenic medium-induced differentiation of adipose-derived stem cells into osteoblast-like cells. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **11**, 390–399 (2017).
116. Erickson, G. R. *et al.* Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells in vitro and in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **290**, 763–9 (2002).
117. Fu, Y. *et al.* Rapid generation of functional hepatocyte-like cells from human adipose-derived stem cells. *Stem Cell Res. Ther.* **7**, 105 (2016).
118. SAFFORD, K., Safford, S. D., Gimble, J. M., Shetty, A. K. & Rice, H. E. Characterization of neuronal/glia differentiation of murine adipose-derived adult stromal cells. *Exp. Neurol.* **187**, 319–328 (2004).
119. Safford, K. M. *et al.* Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **294**, 371–9 (2002).

120. Puissant, B. *et al.* Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br. J. Haematol.* **129**, 118–129 (2005).
121. Yañez, R. *et al.* Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Have In Vivo Immunosuppressive Properties Applicable for the Control of the Graft-Versus-Host Disease. *Stem Cells* **24**, 2582–2591 (2006).
122. Qiu, G. *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells modulate CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> expression on monocytes from sepsis patients in vitro via prostaglandin E2. *Stem Cell Res. Ther.* **8**, 97 (2017).
123. Saillan-Barreau, C. *et al.* Human adipose cells as candidates in defense and tissue remodeling phenomena. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **309**, 502–505 (2003).
124. Ebrahimian, T. G. *et al.* Cell therapy based on adipose tissue-derived stromal cells promotes physiological and pathological wound healing. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **29**, 503–10 (2009).
125. Suga, H. *et al.* IFATS collection: Fibroblast growth factor-2-induced hepatocyte growth factor secretion by adipose-derived stromal cells inhibits postinjury fibrogenesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanism. *Stem Cells* **27**, 238–49 (2009).
126. Rehman, J. *et al.* Secretion of Angiogenic and Antiapoptotic Factors by Human Adipose Stromal Cells. *Circulation* **109**, (2004).
127. Qian, J. *et al.* Protective Role of Adipose-Derived Stem Cells in *Staphylococcus aureus* -Induced Lung Injury is Mediated by RegIII $\gamma$  Secretion. *Stem Cells* **34**, 1947–1956 (2016).
128. Kim, W.-S. *et al.* Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J. Dermatol. Sci.* **49**, 133–42 (2008).
129. Susin, C. & Wikesjö, U. M. E. Regenerative periodontal therapy: 30 years of lessons learned and unlearned. *Periodontol. 2000* **62**, 232–242 (2013).
130. Aichelmann-Reidy, M. E. & Reynolds, M. A. Predictability of clinical outcomes following regenerative therapy in intrabony defects. *J. Periodontol.* **79**, 387–93 (2008).
131. Kao, R. T., Nares, S. & Reynolds, M. A. Periodontal Regeneration – Intrabony Defects: A Systematic Review From the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontol.* **86**, S77–S104 (2015).
132. Trombelli, L. Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect? *Periodontol. 2000* **37**, 88–105 (2005).
133. Tobita, M., Uysal, C. A., Guo, X., Hyakusoku, H. & Mizuno, H. Periodontal tissue regeneration by combined implantation of adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma in a canine model. *Cytotherapy* **15**, 1517–26 (2013).
134. Sawada, K. *et al.* Trophic factors from adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells promote cytodifferentiation of periodontal ligament cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **464**, (2015).
135. Lemaitre, M. *et al.* Periodontal Tissue Regeneration Using Syngeneic Adipose-Derived Stromal Cells in a Mouse Model. *Stem Cells Transl. Med.* **6**, 656–665 (2016).
136. El Haddad, S. A., Abd El Razzak, M. Y. & El Shall, M. Use of Pedicled Buccal Fat Pad in Root Coverage of Severe Gingival Recession Defect. *J. Periodontol.* **79**, 1271–1279 (2008).
137. Kumari, B. N. *et al.* A new technique for root coverage using buccal fat pad--a short case report. *Quintessence Int.* **41**, 547–9 (2010).

138. Shetty, N. Root coverage of severe gingival recession using pedicled buccal pad fat. (2013).
139. Agarwal, C., Gayathri, G. V & Mehta, D. S. An innovative technique for root coverage using pedicled buccal fat pad. *Contemp. Clin. Dent.* **5**, 386–8 (2014).
140. Deliberador, T. M. *et al.* Non-Pedicled Buccal Fat Pad Grafts to Treatment for Class I and II Gingival Recessions: A Clinical Trial. *Braz. Dent. J.* **26**, 572–579 (2015).
141. Panda, S., Del Fabbro, M., Satpathy, A. & Das, A. C. Pedicled buccal fat pad graft for root coverage in severe gingival recession defect. *J. Indian Soc. Periodontol.* **20**, 216–9 (2016).

**LE CORPS ADIPEUX DE LA BOUCHE DANS LE TRAITEMENT DES RECESSIONS GINGIVALE MULTIPLES, PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE**

---

RESUME EN FRANÇAIS:

Le *gold standard* actuel dans le traitement des récessions gingivales est le prélèvement et la greffe de conjonctif autologue. Du fait d'une comorbidité importante ce prélèvement ne peut pas être réalisé lorsque la fibro-muqueuse palatine est trop fine. Une analyse de la littérature propose une alternative au conjonctif en utilisant le prélèvement du corps adipeux de la bouche. Ce tissu adipeux a également été identifié comme étant une source riche en cellules souches adipeuses appelées ASC (Adipose derived Stem Cells).

Le CHU de Toulouse se proposent de mettre en place un essai clinique randomisé en bouche divisée (*split-mouth*) avec 1 an de suivi, afin d'évaluer le recouvrement radiculaire dans le traitement de récessions gingivales multiples maxillaires et mandibulaires de classe I et II de Miller avec prélèvement conjonctif autologue versus le corps adipeux de la bouche. Ce protocole de recherche a pour objectif de trouver une alternative autologue au prélèvement de conjonctif

---

TITRE EN ANGLAIS: The buccal fat pad in the treatment of gingival recessions, proposal of a clinical research protocol.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

---

MOTS-CLES : corps adipeux de la bouche, récessions gingivales, tunnélisation, conjonctif enfouie, "split mouth design"

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

---

Directeur de thèse : Sara LAURENCIN-DALICIEUX