

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2018

2018 TOU3 3022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jean Larribe

Le 15 Juin 2018

**Les Plasmas froids en Parodontologie :
Une nouvelle approche thérapeutique**

Directeur de thèse : Dr Sara LAURENCIN

JURY

Président :	Professeur Franck DIEMER
1 ^{er} assesseur :	Docteur Pierre BARTHET
2 ^{ème} assesseur :	Docteur Philippes GUIGNES
3 ^{ème} assesseur :	Docteur Sarah COUSTY
4 ^{ème} assesseur :	Docteur Sara LAURENCIN





Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESSEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONNIOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN

Mr Franck DIEMER

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

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

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr. VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme NOIRRI-ESCLASSAN, Mme VALERA, Mr. MARTY

Assistants : Mme DARIES, Mme BROUTIN

Adjoint d'Enseignement : Mr. DOMINE, Mme BROUTIN, Mme GUY-VERGER

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL, Mr. ROTENBERG,

Assistants : Mme YAN-VERGNES, Mme ARAGON

Adjoint d'Enseignement : Mme DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mr. HAMEL)

Professeurs d'Université : Mr. SIXOU, Mme NABET, Mr. HAMEL

Maître de Conférences : Mr. VERGNES,

Assistant: Mr. ROSENZWEIG,

Adjoints d'Enseignement : Mr. DURAND, Mlle. BARON, Mr LAGARD

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (Mr. COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mr. BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN

Maître de Conférences Associée : Mme VINEL

Assistants: Mr. RIMBERT, Mr. ANDUZE-ACHER

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

CHIRURGIE ORALE

Maîtres de Conférences : Mr. CAMPAN, Mr. COURTOIS, Mme COUSTY
 Assistants : Mme COSTA-MENDES, Mr. BENAT
 Assistante Associée : Mme GEORG,
 Adjoints d'Enseignement : Mr. FAUXPOINT, Mr. L'HOMME, Mme LABADIE, Mr. RAYNALDI,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : Mr. KEMOUN
 Maîtres de Conférences : Mr. POULET, Mr BLASCO-BAQUE
 Assistants : Mr. LEMAITRE, Mr. TRIGALOU, Mme. TIMOFEEVA, Mr. MINTY
 Adjoints d'Enseignement : Mr. PUISSOCHET, Mr. FRANC, Mr BARRAGUE

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale**58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX** (Mr ARMAND)**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE**

Professeur d'Université : Mr. DIEMER
 Maîtres de Conférences : Mr. GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
 Assistants : Mr. BONIN, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN, Mme PECQUEUR, Mr. DUCASSE, Mr FISSE
 Adjoints d'Enseignement : Mr. BALGUERIE, Mr. MALLET, Mme FOURNIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : Mr. ARMAND, Mr. POMAR
 Maîtres de Conférences : Mr. CHAMPION, Mr. ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr. DESTRUHAUT
 Assistants : Mr. EMONET-DENAND, Mme. SELVA, Mr. LEMAGNER, Mr. HENNEQUIN, Mr. CHAMPION,
 Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GALIBOURG, Mr. GHRENASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mr. POGÉANT, Mr. GINESTE, Mr. LE GAC, Mr. GAYRARD, Mr. COMBADAZOU, Mr. ARCAUTE, Mme DE BATAILLE,

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme JONJOT, Mr. NASR, Mr. MONSARRAT
 Assistants : Mr. CANCEILL, Mr. OSTROWSKI, Mr. DELRIEU
 Adjoints d'Enseignement : Mr. AHMED, Mme MAGNE, Mr. VERGÉ, Mme BOUSQUET

A mes fabuleux parents : *Merci pour votre soutien, votre amour, et surtout de m'avoir permis de réaliser ce projet. Cette réussite est aussi la vôtre et je vous en serai toujours reconnaissant. J'ai beaucoup de chance. Je vous aime profondément.*

A ma merveilleuse Pauline : *Tu es le plus beau cadeau que la vie m'ait offert. Merci pour ton soutien permanent, ta douceur et ton amour. Je suis heureux de partager avec toi les projets qui nous animent et je suis certain que l'avenir sera très beau à tes côtés.*

A mon Vivi : *Je te remercie pour ton soutien infaillible et pour nos moments complices durant toutes ces années si précieuses pour moi. Je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur avec Perrine. Je t'aime fort.*

A mes grands-parents Linette et Guitou. : *Merci pour votre bienveillance, votre amour et pour tous ces moments de joie passés auprès de vous. Je vous aime énormément.*

A toute ma famille et mes proches (Line, Jean-Louis, Bruno et Pierrot, Jojo, Kiki et JC, Perrine, Paul, Fanny et Florian, Fabienne et Jean, Michelle et Christian, Murielle) *Je vous remercie pour votre soutien sans faille tout au long de ces années d'études, pour votre aide et vos encouragements. Vous comptez beaucoup pour moi.*

A ma chère Clotilde : *Grace à toi ces années en clinique resteront un souvenir inoubliable. Ta fantaisie et ta bonne humeur ont beaucoup compté pour moi.*

A mes amis Limougeauds et pas que : *(Dums et Philippine, Souch et Hélène, Bachou et Jeanne, Quentin, Ugo et Mathilde, Marc et Lou, Romain et Anna, Titi, Clara et Paulo, Laura, Landry, François, Jifi) Merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble. Pour cette amitié si forte. Je le savais déjà mais les années l'ont confirmé, rien n'a changé malgré la distance. Les mecs je vous assure que ce sujet de thèse est super original !*

A mes amis de fac tourneurs-fraiseurs : *Je vais être obligé de grouper du monde mais les pensées sont très nombreuses pour chacune et chacun de la promo (Tom, Yannis, Guilhem, Alex, Mous, la Team de l'Hôtel Dieu, Jéré et Simon (encore pardon pour les examens), Loulou et tant d'autres) merci à tous pour ces belles années passées à vos côtés.*

A mes Corréziens de toujours : *Pour tous ces beaux moments et pour ces belles soirées passées ensemble. Je suis certain qu'il y en aura beaucoup d'autres. Vous comptez grandement pour moi depuis longtemps déjà.*

A Antoine, *ton aide dans ce travail m'a été précieuse, que cette thèse soit la preuve de mon profond respect.*

**A Notre Président de thèse,
Monsieur le Professeur DIEMER Franck**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- D.E.A. de Pédagogie (Education, Formation et Insertion) Toulouse Le Mirail,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Responsable du Diplôme Inter Universitaire d'Endodontie à Toulouse,
- Responsable du Diplôme universitaire d'hypnose
- Co-responsable du diplôme Inter-Universitaire d'Odontologie du Sport
- Vice- Président de la Société Française d'Endodontie
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Vous nous faites un très grand honneur de présider ce jury de thèse.

Nous nous souviendrons de la grande qualité de qualité de votre enseignement donnés au sein de la faculté. Nous vous remercions et vous prions de bien vouloir trouver l'expression de notre immense respect et de notre gratitude.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur BARTHET Pierre

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

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège de profiter de votre savoir, de vos qualités d'enseignement et de votre expérience clinique durant ces trois années. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de nos remerciements les plus sincères.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur GUIGNES Philippe

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

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Nous vous remercions pour cela et pour les précieux conseils que vous m'avez si gentiment donnés et où le mot de compagnonnage a su prendre tout son sens. Nous vous prions de bien vouloir trouver, ici, le témoignage de nos plus sincères remerciements.

A notre jury de thèse,

Madame Dr COUSTY Sarah

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Diplôme d'Etudes 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.

Nous vous remercions de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de nous faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. Nous avons su apprécier votre gentillesse, la qualité de votre pédagogie et de votre enseignement pendant toutes nos études. Nous vous prions de bien vouloir trouver, ici, le témoignage de nos sincères remerciements.

A notre directeur de thèse,

Madame le Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara

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

Je vous exprime mes plus sincères remerciements pour la direction de cette thèse. Vous avez su cerner mes attentes en me proposant un sujet passionnant et novateur, je vous en suis reconnaissant. Vos précieux conseils m'ont permis de conduire au mieux ce travail. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez apportée durant ces années à la faculté. Je vous témoigne mon plus profond respect.

Table des matières

• Introduction	12
• 1 ^{ère} partie : Les plasmas gazeux : principes et généralités	
○ 1.1 Principes et généralités	14
○ 1.2 Les systèmes de plasma froid atmosphérique / Plasma medecine	16
▪ 1.2.1 Systèmes directs	18
▪ 1.2.2 Systèmes indirects	19
○ 1.3 Illustrations des dispositifs de plasmathérapie	21
• 2 ^{ème} partie : Intérêts biomédicaux des plasmas froids en parodontologie	
○ 2.1 Pourquoi les plasmas en parodontologie ?	24
○ 2.2 Action biomédicale bactéricide	25
○ 2.3 Action sur la muqueuse buccale	30
○ 2.4 Action sur le biofilm de la plaque dentaire	33
▪ 2.4.1 Réduction du biofilm	34
▪ 2.4.2 Modification chimique de la surface dentaire	35
○ 2.5 Les plasmas froids et bain de bouche	39
○ 2.6 Actions des plasmas non-thermiques sur les substances réactives (<i>ROS et RNS</i>) en parodontologie	44
○ 2.7 Effets sur les cellules souches mésenchymateuses du ligament parodontal	46
○ 2.8 Décontamination péri-implantaire	53
• Conclusion	62
• Abréviations	64
• Bibliographie	65

Introduction

Les maladies parodontales sont des maladies du système d'attache de la dent ayant pour cause un déséquilibre entre l'accumulation de biofilms majoritairement bactériens et la réponse immunitaire de l'hôte. Les effets de ces affections sont la destruction des tissus de soutien des dents : le parodonte. Les parodontopathies sont les 1ères causes de perte dentaire chez l'Homme adulte et celles-ci peuvent être assimilées à vivre avec des plaies chroniques au sein de la cavité buccale. Les stratégies thérapeutiques classiques en parodontologie tendent à limiter la formation et le développement de ces biofilms et commencent généralement par un enseignement à l'hygiène puis une prise en charge non-chirurgicale avec un débridement supra et sous gingival accompagnés éventuellement par des substances pharmacologiques : antibiotiques et antiseptiques. Depuis les années 2010 et fort d'une expérience résultant de travaux plus anciens venant de dermatologie et en oncologie, de nouveaux concepts semblent émerger dans les traitements des parodontites : les plasmas froids thérapeutiques ou *Plasma medicine*.

Les plasmas froids dans le monde biomédical ont montré leurs applications dans de nombreux domaines : la stérilisation de biomatériaux, l'hémostase, la décontamination bactérienne, la cicatrisation tissulaire et la prolifération cellulaire.

L'objectif de ce travail sera d'étudier l'apport du plasma froid dans la thérapeutique parodontale du futur en s'appuyant sur une revue de la littérature.

1^{ère} partie : Les plasmas gazeux : principes et généralités

1 Les plasmas gazeux : principes et généralités

1.1 Définitions et historique

Lorsque l'on parle de plasma, deux notions viennent à notre esprit : plasma sanguin et le plasma gazeux. Le plasma gazeux est considéré comme le 4ème état de la matière. C'est l'Américain I. Langmuir (1) qui donne le terme de (Plasma) en le caractérisant par une collection de particules dénudées. Une fois que les électrons sont dépouillés des atomes et des molécules, ces particules changent d'état et deviennent plasma. La composition de la matière sur laquelle portait ses travaux, lui rappela la composition hétéroclite du plasma sanguin.

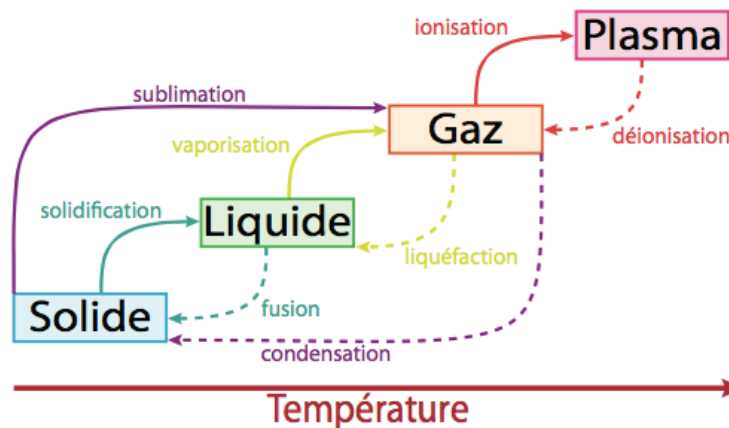


Figure 1 : les quatre états de la matière

Le plasma est un gaz ionisé générant de multiples espèces actives ; des UV, des électrons, les ions, les espèces neutres, les radicaux métastables ou les photons. Les gaz utilisables formant un plasma sont nombreux. On retrouvera des gaz rares (Hélium, Argon) et d'autres éléments atomiques (Azote, Oxygène) et souvent des mélanges plasmagènes de ces gaz.

Il existe deux grands types de plasma : les plasmas chauds et les plasmas froids.

- Dans les « plasmas chauds » ou « plasmas thermiques » : les électrons, mais aussi les ions sont assez énergétiques pour influencer le comportement du plasma. Les plasmas chauds sont retrouvés dans les mécanismes de fusion thermonucléaire contrôlés ou dans la fusion de cœur solaire.
- Dans les « plasmas froids » ou « plasmas non thermiques » : seuls les électrons ont acquis assez d'énergie pour effectuer des réactions. Les ions sont considérés comme non réactifs et seuls les électrons vont capter l'énergie du générateur électrique pour former le plasma. Ce sont les collisions des électrons sur le gaz plasmagène qui va donner les différentes espèces réactives aux plasmas froids.

Le plasma n'est qu'un état transitoire dans l'environnement visible. Il est non présent naturellement sur terre sauf lorsque la foudre se forme. L'état plasma peut être obtenu à pression atmosphérique en soumettant un gaz à des décharges électriques de haute tension en condition de laboratoire.

L'utilisation des plasmas dans le domaine biomédical remonte aux années 1970 (2), dans le cadre de la stérilisation d'objets à usage médical puis au cours des décennies suivantes, de nombreuses innovations ont permis d'ouvrir les portes des salles opératoires aux plasmas.

Pour les applications biomédicales s'intéressant à la décontamination et à la biostimulation cellulaire seuls les plasmas froids peuvent être utilisés car leurs natures froides (inférieures à 50°C) ne surajouteront pas de caractères lésionnels à l'inverse de certains plasmas utilisés historiquement pour cautériser. Dès les années 1990, des jets de plasma avec l'applications de torches à plasma ont été utilisés afin de cautériser des vaisseaux ou des plaies lors d'interventions chirurgicales (3)(4)(5).

1.2 Les systèmes de plasma froid atmosphérique / Plasma medecine

En plasmathérapie, le paramètre non thermique est primordial. Ainsi le pouvoir antibactérien sera produit soit par des sources du champ électrique soit par des espèces réactives « *Reactive Species ou RS* » de l'Oxygène et de l'Azote, « *Reactive Oxygen Species ou ROS* » et « *Reactive Nitrogen Species ou RNS* ») qui sont formés dans le plasma non thermique en raison de l'activité des électrons. Les *RS* se composent principalement de radicaux libres comme N_2 , N_2^+ , OH^- et O^- . Ces espèces réactives peuvent se dissoudre dans un liquide mais ont une courte durée de vie en phase gazeuse. Lors de l'exposition au plasma, il y a une activité de recombinaison dans ces radicaux libres, après quoi ils sont détruits avec des cinétiques d'éliminations variables selon les espèces. Ils agissent sur les membranes cellulaires en cassant les molécules d'adhésion cellulaire et ensuite, la membrane poreuse va laisser pénétrer les espèces réactives dans la cellule qui détruisent les mitochondries et le noyau après induction d'un puissant stress oxydatif sur les tissus, ce qui entraîne l'apoptose ou la nécrose. (5)(6)

Les différents plasmas froids ne sont généralement pas commercialisés et chaque appareillage possède des caractéristiques propres à l'expérimentation. Ainsi, chaque laboratoire utilise un type de plasma différent. La notion de dose évoquée lors de thérapie par plasmas froids est à ce jour, encore mal définie car chaque réacteur est différent (alimentation, puissance, conception de générateur). Seul le temps de traitement par plasma, la distance entre la cible et la plume de plasma et les compositions des gaz plasmagènes s'avèrent être les paramètres contrôlables permettant de comparer un système à un autre.

La création de cette plasmathérapie a suscité la création d'une nouvelle discipline appelée Plasma Medecine.

Les applications dans les différentes disciplines présentes en odontologie sont nombreuses car les relations avec les problèmes bactériens sont retrouvées dans nombres de disciplines telles que : la cariologie, l'endodontie, la pathologie orale et la parodontologie (6)(7)(8)(9). De nombreuses études ont rapporté que les plasmas froids gazeux sont des dispositifs de stérilisation innovants, permettant d'accéder à des espaces étroits et confinés tels que les espaces présents dans les tubulis dentinaires, les poches parodontales et péri-implantaires.

Nous évoquerons plus spécifiquement, les études se rapportant à la parodontologie, tout en nous appuyant sur des études plus générales en bactériologie et en odontologie.

De façon chronologique, les différentes études montrent que dans un premier temps, les systèmes DBD (Dielectric Barrier Discharge) et Fe-DB (Floating Electrode Dielectric Barrier Discharge) ont été utilisés. Dernièrement la recherche se tourne plus vers les jets de plasma car la possibilité de miniaturisation d'appareillage plasmatique serait une excellente arme thérapeutique en odontologie. La recherche utilise actuellement des jets de plasma au sein de capillaires souples ouvrant des thérapies par endoscopie.

- Les systèmes directs : « FE-DBD ou Floating Electrode Dielectric Barrier Discharge) (9)(10)(11)
- Les systèmes indirects : « DBD ou Dielectric Barrier Discharge » (9)(10)(11) et les jets de plasma froids à pression atmosphérique ou Cold Atmospheric Pressure Plasma Jet (CAPPJ) (12)

La différence entre la notion de systèmes direct et indirect, vient du fait que pour les systèmes dits « directs » le plasma est directement généré par au sein de l'appareillage tandis que dans les systèmes « indirects » le plasma généré sera ensuite transporté par l'intermédiaire d'un gaz jusqu'à la zone cible à traiter.

1.2.1 Systèmes directs

Dans ce système, la principale technologie est le système dit de décharge à barrières électriques « DBD ou Dielectric Barrier Discharge » qui appartient initialement à la famille des systèmes indirect. L'appareillage DBD est composé de deux électrodes métalliques et entouré d'un matériau diélectrique. Une électrode est reliée à un générateur de haute tension tandis que l'autre est reliée à la terre. Le gaz circule entre les deux électrodes où il sera ionisé. Ce type de plasma est particulièrement homogène et il est très fréquemment utilisé en laboratoire biomédical dans une optique de stérilisation de biomatériaux ou des surfaces.

Pour une application plus en accord avec un usage clinique, nous pouvons utiliser un système direct à électrode flottante « FE-DBD ou Floating Electrode Dielectric Barrier Discharge »). Ce système dit « direct » peut rester à une distance proche (de quelques millimètres à plusieurs centimètres selon les besoins expérimentaux) d'un tissu vivant à traiter et on va utiliser la zone cible comme une électrode auxiliaire. La différence entre FE-DBD et DBD est que la deuxième électrode n'est pas mise à la terre, ce qui signifie que la deuxième électrode peut être une peau humaine, un échantillon et même un organe.

Les traitements par DBD et FE-DBD permettent d'avoir une bonne couverture spatiale de la surface à traiter. Ces deux systèmes de traitements sont particulièrement utilisés en laboratoire.

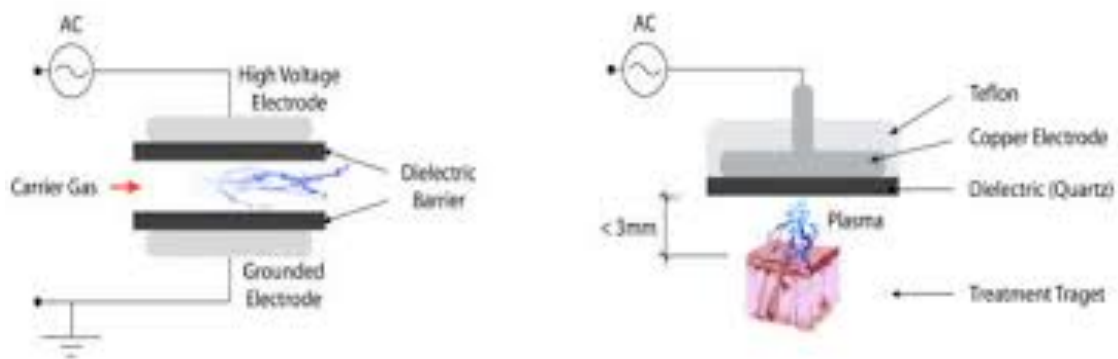


Figure 2a : Système DBD et Figure 2b : Système FE-DBD (9)

1.2.2 Systèmes indirects

Dans ce système, le plasma produit fait partie de l'appareil en lui-même. Ces systèmes sont appelés « *plasma jet* » ou jets de plasma à pression atmosphérique. Il y a apparition d'un véritable panache de plasma qui sera transporté à travers un tube vers la zone à traiter au moyen d'un gaz qui subira des décharges de hautes tensions par un générateur. Le panache de plasma créé va former une véritable « plume plasma » de diamètre variable, selon le débit et la nature du gaz présent dans le dispositif.

Il existe 3 modes de créations des jets de plasma :

- Par système de radiofréquence
- Par système micro-ondes
- Par des systèmes de DBDs annulaire

Les jets de plasma présentent l'avantage d'être plus précis pour une application clinique en fonction de la zone à traiter que les systèmes FE-DBD. Les jets de plasma peuvent être utilisés directement sur un corps vivant.

Une fois sorti du dispositif, le plasma va rentrer en contact avec l'air ambiant situé au-dessus du tissu vivant à traiter. C'est à ce moment que les productions d'espèces physico-chimiques (lumières visibles, ultraviolet, chaleurs, ions, électrons) et des espèces réactives « *Reactive Species ou RS* » composées d'oxygène et d'azote se formeront en se dégradant en (O , O_3 , NO , NO_2 , NO_3 ...) Les mécanismes d'inactivation sur les cellules vivantes dépendront des quantités d'espèces actives et des métabolites produits. L'avantage de ce système est qu'il permet de travailler à très faible débit gazeux et de produire un jet de plasma froid à température ambiante juste à quelques centimètres de la zone à traiter. Il faut garder à l'esprit que la surface sur laquelle les espèces réactives diffusent est supérieure au diamètre du jet de plasma sortant du dispositif.

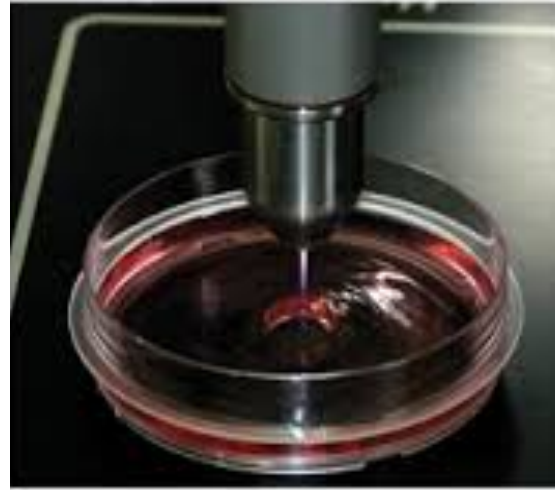


Figure (3a) et (3b) : Illustration du dispositif Kinpen08 sur la pulpe d'un doigt et sur une boîte de culture en laboratoire (12)

1.3 Illustrations des dispositifs de plasmathérapie

Les dispositifs de plasma sont à l'origine des appareils expérimentaux de tailles importantes et uniquement utilisés en laboratoire (10). Cependant, des évolutions de miniaturisations permettent une utilisation avec des dispositifs de taille beaucoup plus réduite comme de petites pièces à main libérant une plume de plasma à son extrémité (Kinpen08) (13) et dernièrement l'utilisation de capillaire permet d'avoir une propagation sur de plus longues distances (14). La possibilité d'utiliser des capillaires flexibles est un avantage pour de futurs traitements *in vivo*, puisque les propriétés de propagation du plasma ne sont à priori que très peu sensibles à la composition du capillaire. La plume plasma générée en sortie de capillaire pourra se propager dans l'air ambiant mais également dans l'eau.

Cette miniaturisation ouvre une porte dans la réflexion d'un futur dispositif applicable au fauteuil dentaire en parodontologie comme les dispositifs lasers présents actuellement sur le marché.

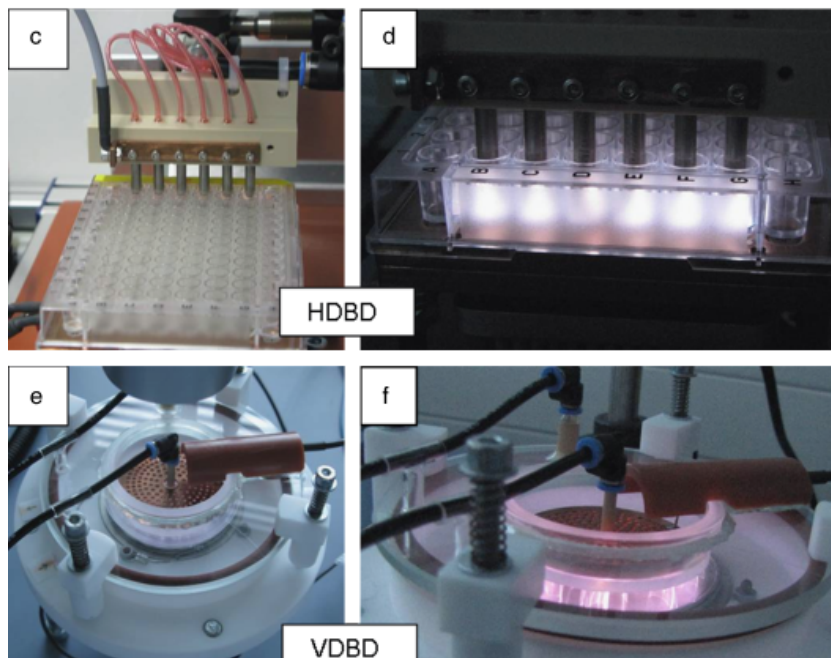


Figure 4 : exemple de dispositifs complexes de laboratoire : (c et d) système electrodes dielectric barrier discharge (HDBD), (e et f) volume ou dielectric barrier discharge (VDBD) (10)



Figure 5 : Pièce à main kINPen[®] 08, INP, Greifswald, Germany. (11)

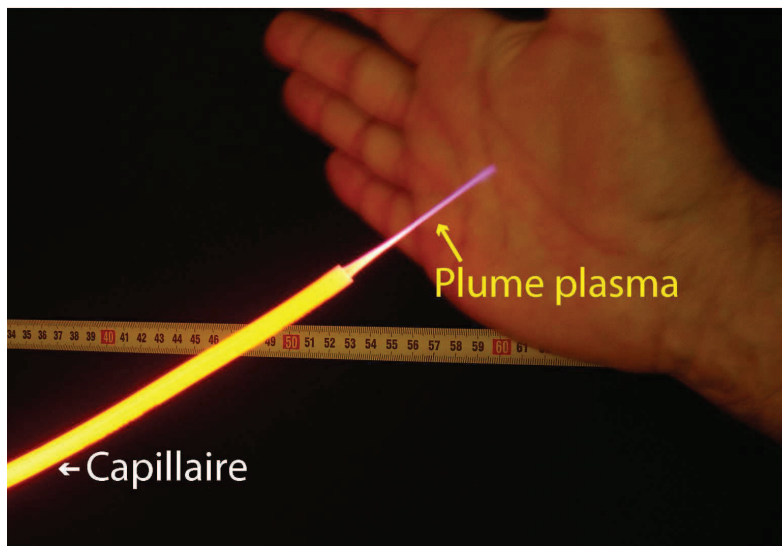


Figure 6 : Transport du plasma au travers d'un capillaire avec le système Plasma Gun avec sa plume de plasma formée (14).

2^{ème} partie : Intérêts biomédicaux des plasmas froids
en parodontologie

2 Intérêts biomédicaux des plasmas froids en parodontologie

2.1 Pourquoi les plasmas en parodontologie ?

Certaines études menées en odontologie peuvent être appliquées en parodontologie. Les chercheurs ont surtout étudié les effets antimicrobiens produits par le plasma comme moyen d'éliminer les biofilms dentaires et d'éradiquer les agents pathogènes par voie orale. Il a été démontré que les espèces réactives de l'oxygène, les particules chargées, les photons jouent le rôle principal. De plus, il a été démontré que le plasma atmosphérique froid induit l'apoptose, la nécrose, le détachement cellulaire ; cette découverte unique ouvre une thérapie potentielle à la médecine parodontale. Le plasma gazeux peut pénétrer dans les cavités irrégulières et les fissures telles que des lésions parodontales. Par rapport aux faisceaux laser, qui se propagent linéairement et peut provoquer des dégâts thermiques, il ne cause que très peu de douleur chez les patients car il ne provoque pas de dommages thermiques du fait des températures de plasma voisines de 40°C. Le plasma présente un fort caractère biocide sur les agents pathogènes de la plaque bactérienne et sur les tissus buccaux. D'autres applications du plasma médecine en parodontologie et en implantologie sont à l'étude, dans le but d'améliorer la cicatrisation parodontale et implantaire et *in fine* de proposer une future alternative thérapeutique.

2.2 Action biomédicale bactéricide

La plupart des traitements parodontaux ciblent la prise en charge de l'étiologie bactérienne. L'élimination quotidienne du biofilm et de la plaque par le détartrage et le débridement des racines à l'aide d'instruments manuels et/ou mécanisés diminuent la quantité des pathogènes à plus ou moins long terme mais ne les éliminent pas complètement (15) (16), en sachant qu'il existe une recolonisation des sites décontaminés à environ 3 mois. Les interventions mécaniques sont souvent complétées par des agents chimio-thérapeutiques afin de réduire davantage la charge bactérienne et d'inhiber la croissance bactérienne intrabuccale. Cependant, l'usage des antibiotiques systémiques entraîne l'augmentation de la surinfection par des bactéries opportunistes, le développement de souches bactériennes résistantes, les interactions indésirables avec d'autres médicaments et la mauvaise observance des patients.

De ce schéma thérapeutique classique en parodontologie, apparaît une thérapeutique par plasma ayant une action ciblée sur les divers constituants de la cellule bactérienne avec un potentiel d'inactivation et de létalité. L'action bactéricide du plasma est basée principalement sur la génération de *RS* qui vont induire des réactions chimiques au niveau des chaînes phospholipidiques de la membrane bactérienne.

L'impact des plasmas sur diverses souches de bactéries a été démontré ces dernières années. Les études menées ont concerné surtout les bactéries dites de références comme *B. subtilis* et *E. coli* qui fournissent la base théorique de réflexion. Les effets mortels des jets de plasma sur *E. coli*, un Gram négatif ont été testés par *Laroussi et al* (17). L'inactivation bactérienne est observée par la présence d'une zone d'inactivation (Figure 8a et 8b), caractérisée par sa surface.

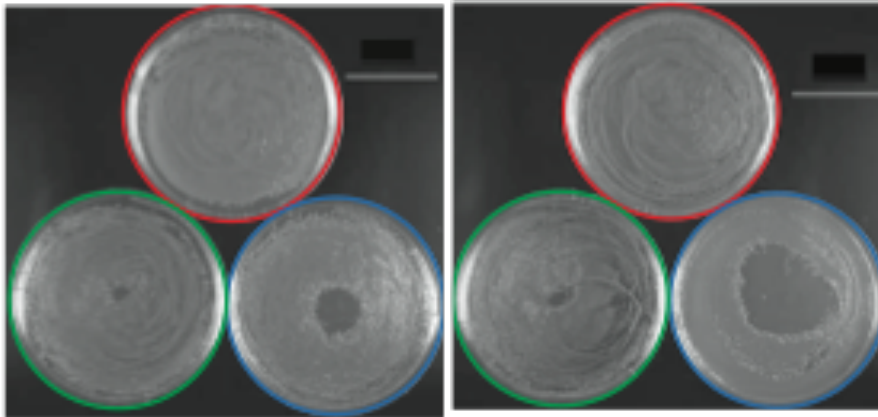


Figure 8a : Plasma Pencil sur *E.Coli* He Figure 8b : Plasma Pencil sur *E.Coli* He+ 0,75% O₂
Boîte de Pétri rouge témoin – verte après 30 s d'exposition-bleue après 120s (17)

Fort de cette étude *in vitro* faite par *Laroussi et al* (17), d'autres études *in vitro* sont apparues tournées vers une application pour les parodontopathogènes. *Mahanesh et al* ont étudié en laboratoire si le jet de plasma pouvait limiter la croissance de *Porphyromonas gingivalis*.(18) *Porphyromonas gingivalis* est une bactérie anaérobie, non mobile, pléomorphe et Gram négative. C'est un pathogène parodontal agressif qui colonise facilement les surfaces dentaires et implantaires. Une capsule la protège contre la phagocytose par le système immunitaire humain. *P. gingivalis* produit également de l'hémolysine, une enzyme qui lyse les globules rouges, et de la collagénase, une enzyme qui détruit les fibres de collagène dans les tissus parodontaux de l'hôte. De plus, *P. gingivalis* inhibe la migration de polynucléaires à travers la barrière épithéliale et affecte la production ou la dégradation des cytokines, causant la perte de tissu et d'os dans l'inflammation parodontale (16).

Un nombre élevé de *P.gingivalis* se retrouve dans la parodontite chronique et dans les sites parodontaux actifs comparativement aux sites inactifs. De plus, *P. gingivalis*, avec *A. actinomycetemcomitans*, est l'un des micro-organismes les plus significativement associés à la

parodontite sévère et aux abcès parodontaux. Lors de cette étude, des échantillons de *P. gingivalis* (la souche ATCC 33277) exposés et non exposés ont été incubés dans une chambre de culture en anaérobiose.

Après incubation, chaque gélose était maintenue à quelques centimètres au-dessus d'un fond non réfléchissant pour analyse photographique. La taille de la zone d'inhibition sur la surface supérieure de la gélose a été mesurée à l'aide d'une jauge de *Boley*.

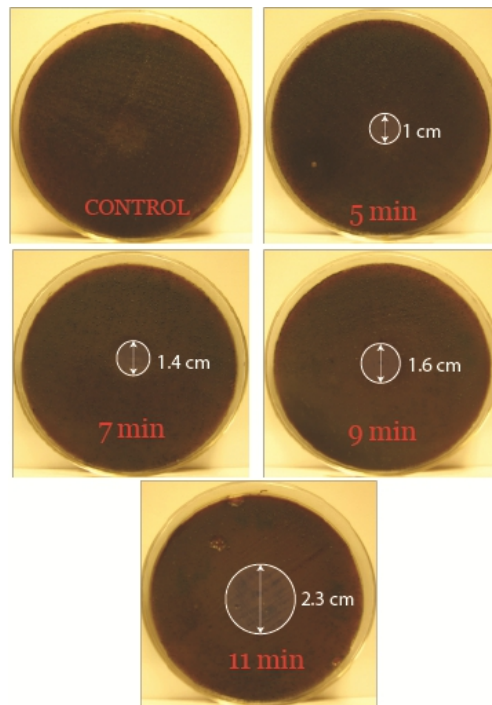


Figure 9 : Plaques de gélose *P. gingivalis* inoculée au BST. Les temps d'exposition au plasma Pen *He* et les diamètres de la zone d'inhibition sont marqués pour chaque plaque. (17)

Compte tenu du diamètre du panache du jet de plasma (3 mm), il y a un point maximum au-delà duquel l'inhibition ne dépasse pas environ 2,1 cm. Ce comportement observé du panache est considéré comme un avantage dans les applications dentaires permettant une décontamination en vision indirecte, chose particulièrement courante en thérapeutique parodontale non chirurgicale. Il est à noter que, dans d'autres études, il a été mis en évidence un effet « bouclier » lors du traitement par plasma froid atmosphérique sur boîte de culture.

Ce bouclier provient des nombreuses couches de bactéries constituant la cible. Le plasma induit la mort des bactéries des couches supérieures, puis ces dernières servent d'écran aux cellules des couches inférieures. Par conséquent, le traitement par plasma n'affecte que les couches supérieures (19)(20). Ainsi nous pouvons poser l'hypothèse de l'utilité de faire, de façon systématique, une thérapeutique non chirurgicale avec un débridement manuel ou ultrasonique du biofilm bactérien, afin d'assurer un passage sous une forme planctonique, dans le but de s'affranchir de cet « effet bouclier ».

En poussant le raisonnement et en sachant que la régénération parodontale est grandement conditionnée par une élimination significative des pathogènes de sites traités (21)(22), nous pouvons dire que l'usage de plasmas froids atmosphériques semble pouvoir être utilisé très largement en parodontologie.

Le temps d'exposition pendant lequel l'inactivation de *P. gingivalis* par l'hélium (5,7,9 et 11 minutes) a eu lieu, était plus long que celui nécessaire pour inactiver d'autres bactéries. Dans l'étude de Lee *et al* (23), une réduction de 10 % du nombre initial d' *E. coli* (bactéries à Gram négatif), de *S. aureus* (bactéries à Gram positif), de *S. cerevisiae* (levure) et de *B. subtilis* (spores bactériennes endogames) a été obtenue après 18 secondes, 19 secondes, 1 minute 55 secondes respectivement, d'exposition au jet de plasma atmosphérique.

Au cours d'un traitement plasma, les espèces réactives générées vont diffuser en direction de la surface à traiter. La surface sur laquelle elles diffusent est supérieure au diamètre du jet de plasma. Une fois la concentration en RS suffisante, les bactéries vont être inactivées. Selon la durée de vie des RS, le temps pour atteindre la concentration minimale inhibitrice sera plus ou moins long. Afin de diminuer le temps de traitement, il est nécessaire d'augmenter la quantité d'espèces réactives produites par le jet de plasma. L'une des solutions consiste à générer un plasma dans un mélange de gaz contenant un gaz moléculaire tel que de l'oxygène (O₂) ou de l'azote (N₂). Suivant la composition du gaz, la concentration de bactéries inactivées va être différente. Les mécanismes d'inactivation dépendent de la concentration en ROS tels qu'ozone O₃, les métastables de O₂ ou l'oxygène atomique. Les espèces les plus réactives pourraient conduire à une peroxydation de la bicouche lipidique dans la membrane bactérienne, entraînant la réaction de réticulation de la chaîne latérale des acides gras formant des pores transitoires dans la membrane cellulaire suivie d'une dépolarisation et d'une perméabilisation de la membrane cellulaire et une lyse bactérienne (24).

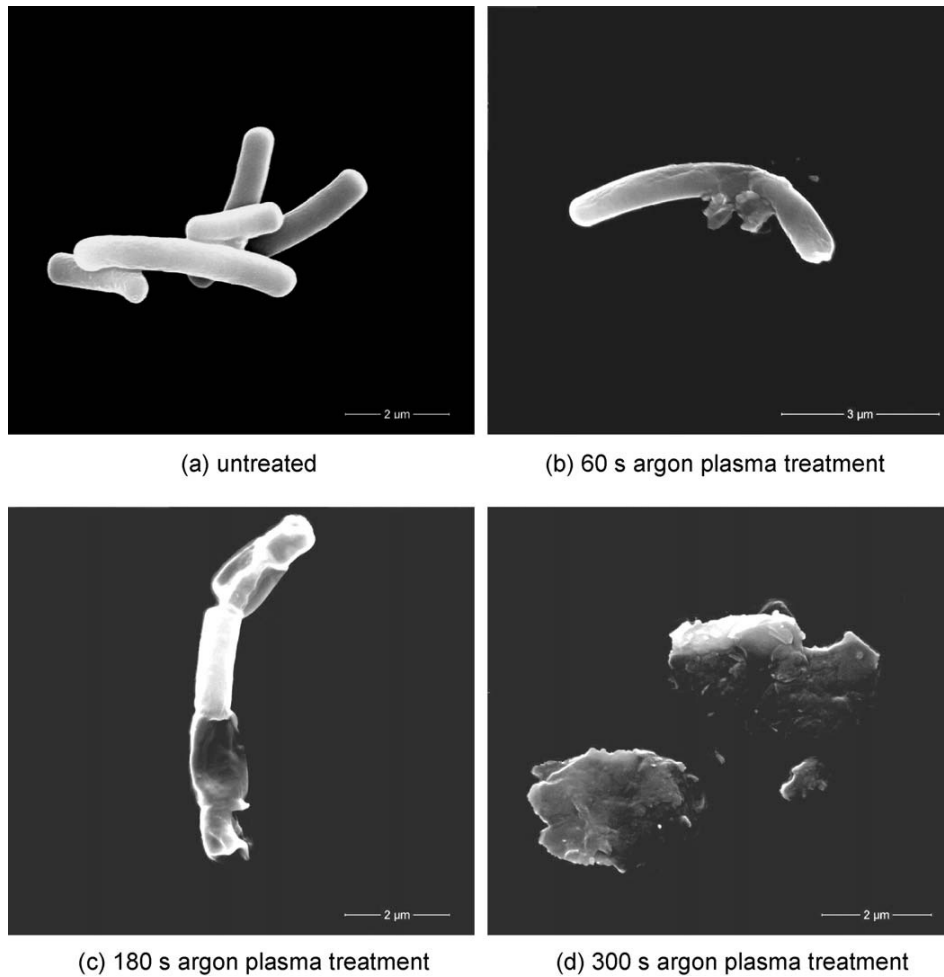


Figure 10 : Images au microscope à balayage de cellules de *L. acidophilus* de (a) contrôle non traitées ; (b) traitement plasmatisque à l'argon de 60 s; (c) traitement plasmatisque à l'argon de 180 s; et (d) traitement plasmatisque à l'argon de 300 s. (25)

2.3 Action sur la muqueuse buccale.

La stérilisation au plasma attire une attention croissante dans la communauté dentaire pour le jet de plasma à pression atmosphérique pouvant être appliqué aux pathologies bucco-dentaire et buccales. Cependant, il est encore douteux que les plasmas puissent effectivement tuer les bactéries pathogènes dans la cavité buccale, sans produire d'effet nocif sur les muqueuses orales. L'objectif de l'étude de *Liu et al* (26) a été d'évaluer l'effet antibactérien dans les biofilms contenant une monoespèce de bactéries (*Porphyromonas gingivalis* souche ATCC 33277), comme dans l'étude de *Mahanesh et al*, en ajoutant de façon conjointe, l'étude sur des éventuelles modifications pathologiques de la muqueuse buccale, après traitement plasmatique. *Pg* a été incubé pour former les biofilms in vitro, et les échantillons ont été répartis de façon aléatoire sur des lapins blancs japonais mâles pour illustrer l'expérimentation animale (26). Après incubation, *Pg* a été inoculé au niveau de la lèvre maxillaire gauche, sur la muqueuse buccale gauche et la muqueuse de la surface ventrale de la langue (0,5 cm × 0,5 cm), les muqueuses controlatérales servant de contrôle témoin. Les muqueuses des lapins ont été traitées par jets de plasma froids atmosphériques pendant 10 minutes sous anesthésie générale. Les résultats de la microscopie confocale à balayage laser, après sacrifice des animaux, mettent bien en évidence l'effet destructeur des jets de plasma sur les bactéries.

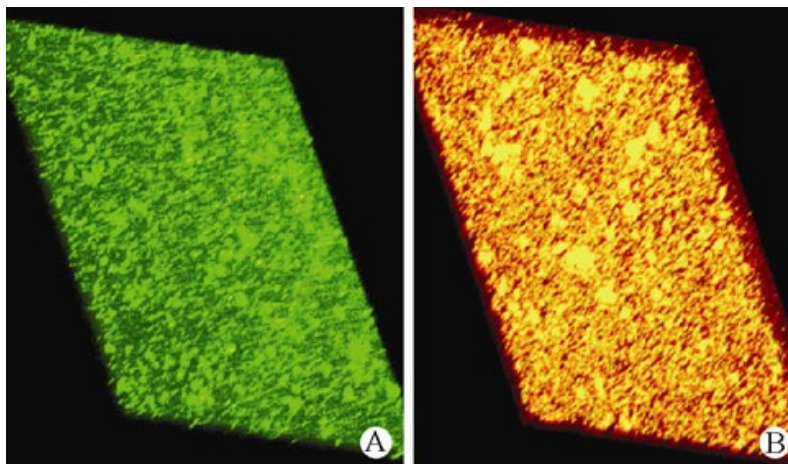


Figure 11 : Analyse microscopique confocale par balayage laser des biofilms formés par *Pg* (×40) A: Groupe A; B: Groupe B (groupe traité par plasma jet pendant 10 min) (26)

La viabilité de *Pg* dans les biofilms a été analysée, après coloration à l'acide nucléique avec SYTO 9 et iodure de propidium (PI), par la microscopie confocale à balayage laser. Les cellules bactériennes étaient étroitement disposées, et toutes les cellules présentaient une fluorescence verte traduisant une impossibilité d'entrée dans toutes les cellules. Après traitement, (groupe B), la plupart des cellules bactériennes présentaient une fluorescence jaune ou rouge traduisant des membranes cytoplasmiques vieillissantes et altérées.

Sur le plan de l'expérimentation animale, les manifestations cliniques telles que l'hyperhémie, l'œdème, et des traces d'ulcère n'ont pas été trouvées. De plus, les résultats histopathologiques (figure 12) ont montré, qu'il n'y n'avait aucune apparition d'irritation de la muqueuse (27)

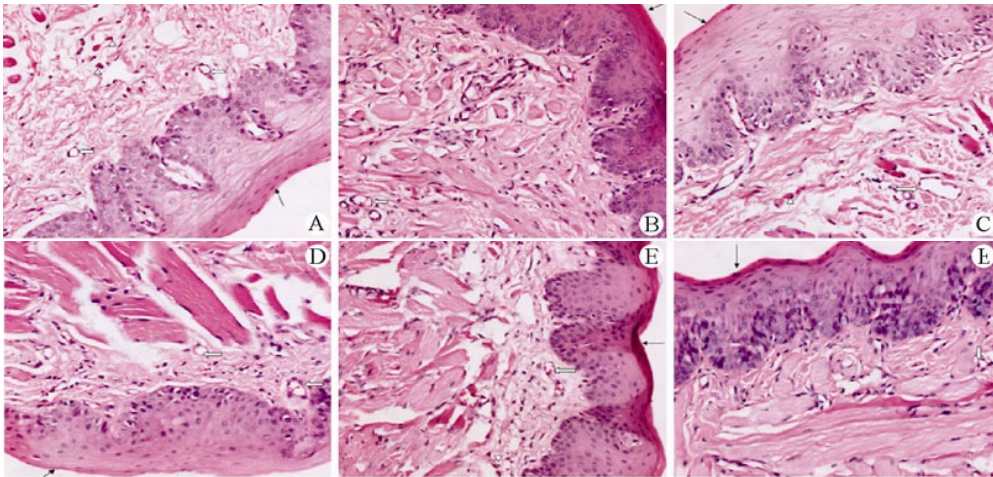


Figure 12 : Images de coupes histologiques de la muqueuse buccale du côté gauche et de la muqueuse de la surface ventrale de la langue (teinture HE, $\times 20$) (26)

A : muqueuse buccale normale ; B : muqueuse buccale 1 jour après le traitement par le plasma ; C : muqueuse buccale 5 jours après le traitement par le plasma ; D : muqueuse normale de la surface ventrale de la langue ; E : muqueuse de la surface ventrale de la langue 1 jour après le traitement ; F : muqueuse de la surface ventrale de la langue 5 jours après le traitement. Les cellules inflammatoires sont indiquées par une flèche blanche, la couche muqueuse par une flèche noire.

L'étude de *Liu et al* a démontré que les plasmas froids atmosphériques peuvent effectivement tuer les bactéries dans les biofilms et ne causent aucun dommage à la muqueuse buccale du lapin sur la base des observations cliniques et de l'examen histopathologique. De plus, *Delben et al* (28) ont utilisé du plasma froid sur l'épithélium oral reconstitué *in vitro* (culture de kératinocytes oraux sur une matrice à base de collagène) EpiOral™ et n'ont indiqué aucun dommage cellulaire important et des niveaux de viabilité élevés. Cependant les études de *Liu et al*, et de *Mahanesh et al* comportent certaines limites, comme l'utilisation d'une seule souche de bactéries pathogènes. Enfin, d'autres études doivent être menées pour valider davantage l'efficacité et l'innocuité dans le traitement des troubles buccodentaires à l'avenir.

2.4 Action sur le biofilm bactérien de la plaque dentaire

La cavité buccale est colonisée par un mélange complexe et hétérogène de micro-organismes. Ces micro-organismes sont noyés dans une matrice de polymère extracellulaire. Les biofilms sur les dents naturelles ou les implants sont intimement responsables de la formation des caries, de parodontite ou de péri-implantite (28). L'élimination du biofilm est une condition préalable à un traitement efficace des maladies parodontales associées au biofilm. L'efficacité microbienne est influencée par le grand nombre de bactéries du biofilm intra-oral avec plus de 800 espèces, l'interaction de la pellicule salivaire avec les bactéries et sa composition ainsi que la structure et l'épaisseur du biofilm (19). L'environnement oral est extrêmement difficile à simuler en laboratoire. Bien qu'on ait décrit de nombreux modèles *in vitro* et *in vivo* pour simuler le biofilm naturel, ces modèles ne pouvaient que partiellement créer des conditions naturelles (29)(30). On ne dispose que de peu d'informations sur l'application des jets de plasma à basse température pour réduire les biofilms naturels cependant, certaines études ont montré qu'il était possible d'éliminer ou de réduire les biofilms *in vitro* et *ex-vivo* de mono et multi-espèces en utilisant du plasma sous pression atmosphérique froid (31)(32). Cependant, l'étude de *Jablonowski et al*, s'est intéressée à évaluer la capacité des plasmas froids à éliminer les biofilms naturels **supra-gingivaux** de dents extraites et à décrire la chimie de surface des dents extraites avant et après le traitement par plasmathérapie, le tout en comparant ce dispositif par rapport à un dispositif sonore avec des temps d'application de 60s, 180s et 300s. (13)

2.4.1 Réduction du biofilm dentaire.

Dans l'étude récente de 2017 de *Jablonowski et al*, le jet de plasma réduit le biofilm d'environ 89,0 % et cette réduction était comparable à celle du nettoyage mécanique sonore, qui a atteint une réduction d'environ 86,2 % au bout de 300 secondes.

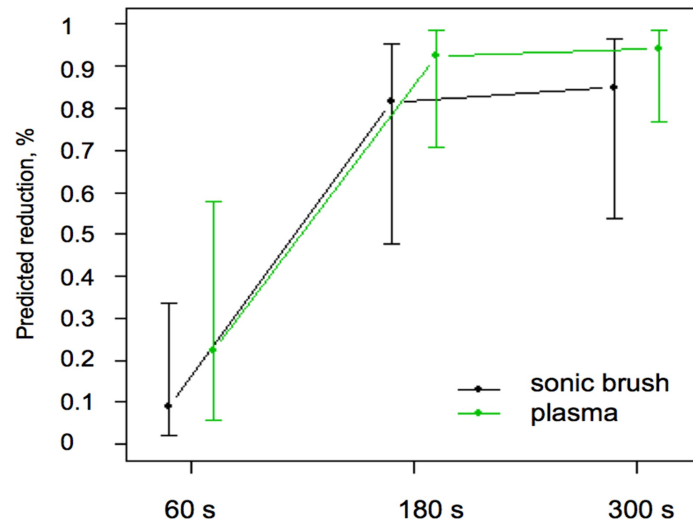


Figure 13 : Pourcentage de réduction des points de coloration (grille avec 13×17 points de croix) sur la surface des dents par un débridement sonore et le traitement plasma après 60 s, 180 s et 300 s de temps de traitement. (13)

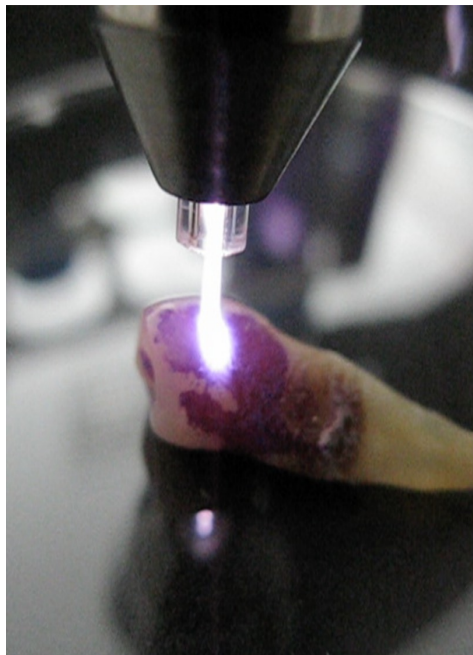


Figure 14 : Biofilm traité au plasma sur une dent extraite. (13)

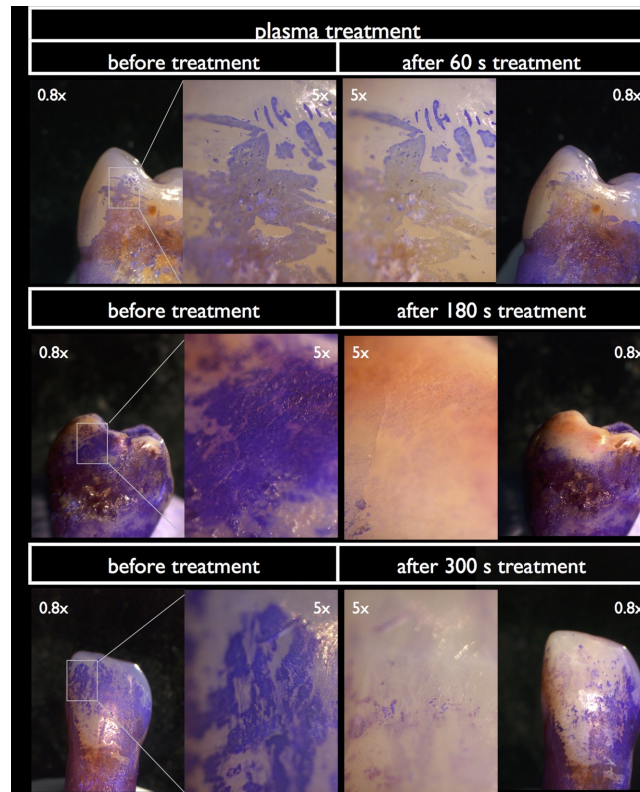


Figure 15 : Micrographies d'une dent avec traitement par plasma froid atmosphérique. Dans la première colonne, les échantillons avant le traitement, dans la deuxième colonne, les échantillons après le traitement et après la nouvelle coloration dentaire. (13)

Étonnamment, le temps de traitement a dû être augmenté à 300 s pour nettoyer une petite surface coronaire de seulement $4,19 \text{ mm}^2$. La ténacité et la robustesse de la plaque dentaire adhérente à la surface dentaire soulignent la différence entre un biofilm artificiel et un biofilm naturellement mûr et l'importance d'utiliser des biofilms naturels sur les dents extraites afin d'étudier les limites, les demandes et les conditions d'élimination de la plaque, dans des conditions quasi réelles à la différence des études faites sur des géloses avec un biofilm sous forme planctonique (23) ou peu adhérent. De plus, dans cette étude, il n'y a pas eu de comparaison entre une technique de débridement sonore associée à du plasma *versus* plasma *versus* débridement sonore. Ce qui au vu des résultats de *Jablonowski et al* pouvait être particulièrement judicieux, dans une optique d'une future thérapeutique combinée.

2.4.2 Modification chimique de la surface dentaire.

Actuellement, le traitement plasma est utilisé pour stériliser et modifier les surfaces afin de changer leurs propriétés physiques et chimiques ou leur biocompatibilité (33)(34). L'impact biocide et la déstructuration du biofilm par les plasmas froids atmosphériques sont deux notions ressortant de nombreuses études. Cependant, il semble très important d'étudier l'impact des espèces réactives (*RS*) lors des traitements par plasmas froids atmosphériques sur les surfaces dentaires. Il faudra regarder s'il y a des altérations et des modifications ou non sur le plan structural, au niveau coronaire et radiculaire pour envisager un usage thérapeutique dans un futur proche.

L'étude de *Jablonowski et al*, nous apporte un taux de réduction du biofilm comparable entre une thérapeutique classique de débridement sonore versus une thérapeutique plasmatique non thermique atmosphérique, mais elle apporte en plus une analyse spécifique de la structure de l'émail après ces deux thérapeutiques.

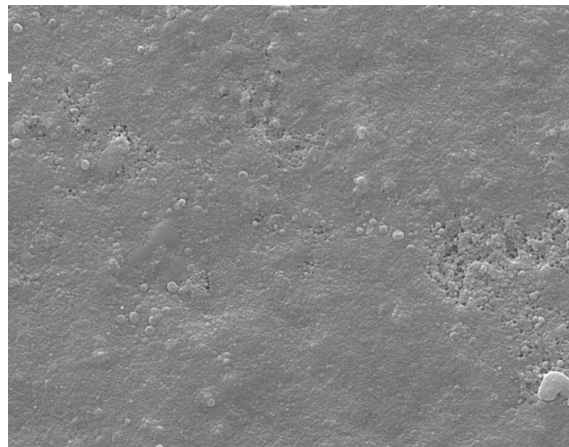


Figure 16a : Analyse microscopique à balayage de la surface des dents extraites avec des biofilms naturels encore présents après 60 s de traitement par débridement sonore. (13)

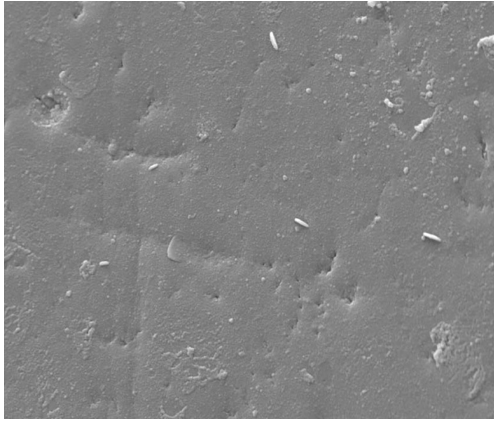


Figure 16b

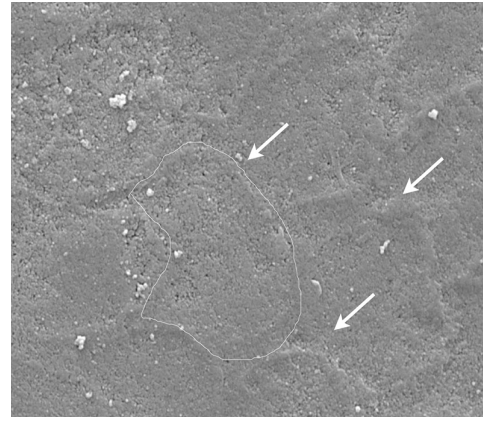


Figure 16c

Figure 16b : Analyse microscopique à balayage du biofilm des dents extraites après 60s de traitement plasmatique. Figure 16c : après 300 s de traitement plasmatique. (13)
Les flèches marquent les bords des prismes d'émail mis à nu.

Les images au microscope électronique à balayage (MEB) illustrent que le plasma a non seulement éliminé le biofilm de la surface de l'émail, mais qu'il semble également avoir éliminé la pellicule surfacique présente sur l'émail, contrairement au débridement sonore. Le traitement au plasma semble libérer l'émail d'un frottis protéiné. L'observation de ces prismes d'émail est comparable à l'effet du blanchiment de l'émail par le peroxyde de carbamide (35) (9).

De plus, les analyses par spectroscopie de photoélectrons (XPS) ont corroboré cette interprétation microscopique à balayage. Ainsi, après le traitement plasmatique, les concentrations atomiques de C et N ont diminué, en sachant que les éléments C et N sont les principaux composants des acides aminés protéiques et peptidiques, tandis que les concentrations de O, Ca, P et F constituants de composants minéraux comme l'Hydroxyapatite, principal composant de la dentine et de l'émail, ont augmenté (34). En revanche, le traitement par débridement sonore n'a pas eu d'impact notable sur les concentrations élémentaires de l'émail dentaire. Le rapport Ca/P final obtenu était d'environ 1,3 après traitement plasmatique, ce qui est proche de la valeur attendue car en raison des impuretés présentes dans l'émail, le rapport Ca/P normal retrouvé dans la littérature est de l'ordre de $1,48 \pm 0,09$ (35)(36).

Les résultats en microscopie à balayage et l'étude spectroscopique confirment que le traitement du biofilm dentaire par plasma froid atmosphérique a une efficacité de nettoyage plus élevée que le débridement sonore et que le plasma peut être une modalité de traitement adjuvante dans les cas où l'élimination ou la réduction du biofilm joue un rôle décisif, comme dans les parodontites et les péri-implantites.

Mots clés : plasma froids - biofilm bactérien

- Action Bactéricide rapide : anaérobie > aérobie
- Action sur des flores bactériennes sous forme planctonique (monoespèce) et sur du biofilm dentaire (écosystème = pluri-espèces)
- Action sur le biofilm supra-radulaire.
- Effet anti-plaque du plasma > débridement sonore
- Possibilités d'utilisation dans diverses disciplines (endodontie, carologie, parodontologie)
- Future thérapie adjuvante
- Effets supérieurs ou égaux à une thérapie mécanique classique en parodontologie
- Caractère atraumatique vis-à-vis des tissus durs et des tissus mous
- Pas assez de recul clinique pour l'instant
- Difficulté de comparaison entre les différents systèmes existants

2.5 Les plasmas froids et bain de bouche

L'utilisation d'un bain de bouche antimicrobien a été proposée comme un moyen efficace de contrôler les niveaux de bactéries pathogènes buccales. Parmi les bains de bouche actuels, le *gold standard* est le digluconate de Chlorhexidine (CHX). Cependant, la CHX a un certain nombre d'effets secondaires, tels que l'érosion des muqueuses, les colorations dentaires, la perturbation du goût (38). De récentes études, comme celle de *Li and al*, ont évalué les effets antimicrobiens de l'eau activée par plasma non thermique (*PAW* : *plasma activated water*), dans le but de former un nouveau bain de bouche *in vitro* (39). Toujours dans une optique d'avoir une action bactéricide, *Li and al* se sont intéressés au pouvoir d'inactivation de trois pathogènes buccaux : *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus* et *Porphyromonas gingivalis*.

L'effet d'inactivation a été évalué en utilisant la méthode de formation de colonies (*CFU*), l'étude des changements morphologiques et structuraux par microscopie électronique à balayage et par microscopie électronique à transmission (*MET*).

De nombreuses études antérieures ont réalisé que le plasma non thermique est une technologie prometteuse en raison de l'existence d'espèces ultraviolettes (*UV*), réactives à l'oxygène (*ROS*) et d'espèces azotées réactives (*RNS*). L'eau activée par plasma (*PAW*) possède des fonctions multibiologiques pouvant être obtenues en exposant l'eau distillée par décharges plasmatiques. (39)

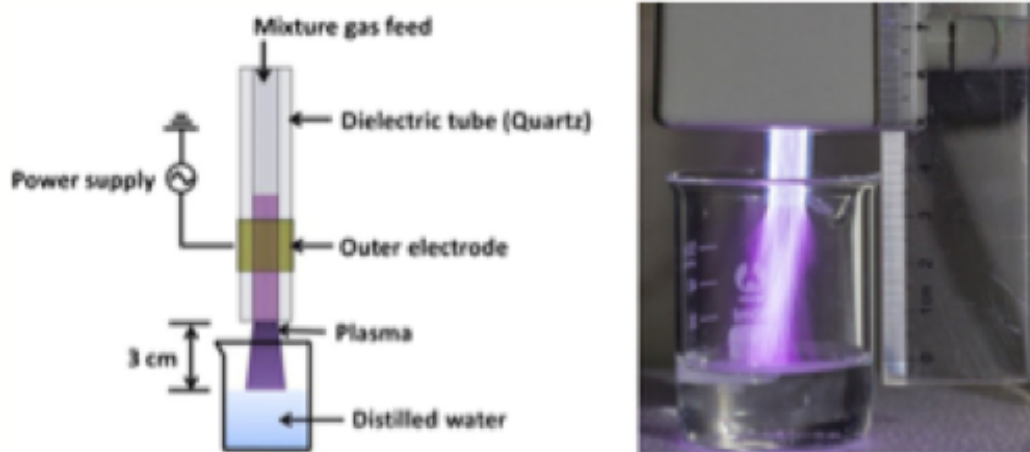


Figure 17 : Schéma expérimental et photographie du processus de production d'eau activée par plasma (*PAW*) avec plasma : argon (Ar) + oxygène (O₂) = Ar/O₂ (98%:2%; v/v) (39)

L'étude de *Li and al* portant sur la diminution du nombre total de CFU des trois espèces de bactéries sur une période de 60 s fait ressortir un taux de désinfection pouvant atteindre 99,99%. Les résultats ont montré que l'effet de désinfection de PAW est unique pour chaque espèce de bactérie, dans l'ordre : *P. gingivalis* > *A. viscosus* > *S. mutans*. Cette différence d'efficacité pourrait être attribuée à la structure et aux caractéristiques variables de la bactérie.

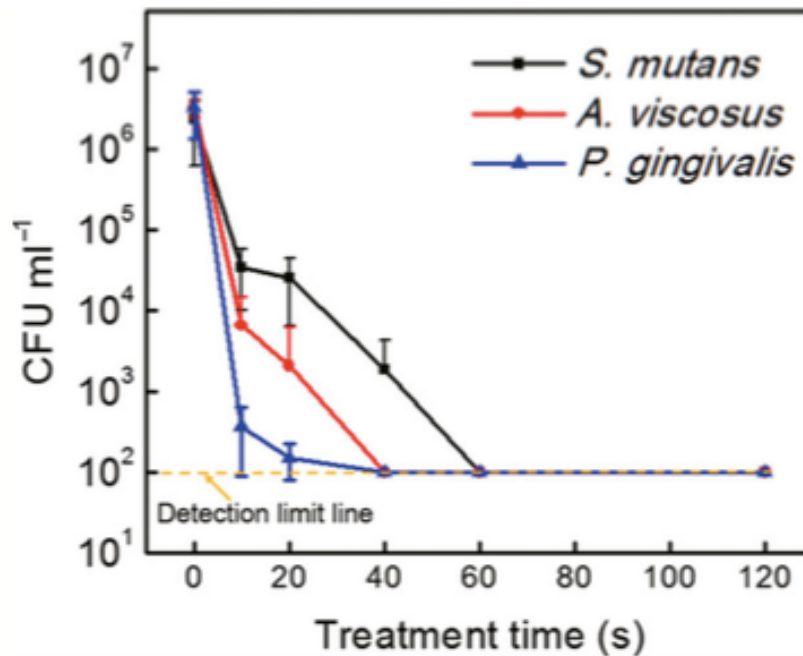


Figure 18 : Évaluation de l'efficacité bactéricide par traitement de l'eau traitée à l'aide d'un plasma.(39)

Comme le montre la microscopie électronique à balayage (39), la morphologie de *P. gingivalis* traitée par PAW indique une rupture cellulaire sévère tandis que *A. viscosus* et *S. mutans* présentent un rétrécissement cellulaire. Les bactéries aérobies (*S. mutans*) semblent moins sensibles que les bactéries anaérobies (*A. viscosus* et *P. gingivalis*) lorsqu'elles sont exposées au même stress oxydatif, ce qui semble évident et correspond aux attentes expérimentales. La couche de peptidoglycane de la membrane plasmique formant la paroi cellulaire des bactéries Gram+, peut avoir jusqu'à 50 couches d'épaisseur, tandis que chez les bactéries Gram-, on a une épaisseur d'une à trois couches seulement. La paroi cellulaire des bactéries Gram+ a une plus grande résistance aux facteurs de virulence et permet le maintien de la morphologie

cellulaire. La membrane bactérienne constitue un élément structurel clé pour résister aux effets biocides des plasmas.

Ainsi les bactéries Gram- et anaérobie, telle que *P.gingivalis*, semblent être plus sensibles aux ROS et RNS par leur structure même et leur caractère anaérobie. Nous pouvons extrapoler à l'avenir que *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* se retrouvent être les cibles privilégiées de cette nouvelle arme thérapeutique.

Les paramètres physiques importants à analyser pour un éventuel usage futur sont la température de l'eau sortant de l'exposition plasmatique et le pH. La température du PAW a augmenté avec un temps de traitement prolongé et il a atteint l'équilibre à 29 °C après 20 minutes. La température de culture de *S. mutans*, *A. viscosus* et *P. gingivalis* était de 37 °C. Ainsi, l'effet d'inactivation de PAW n'a pas été causé par des effets thermiques.

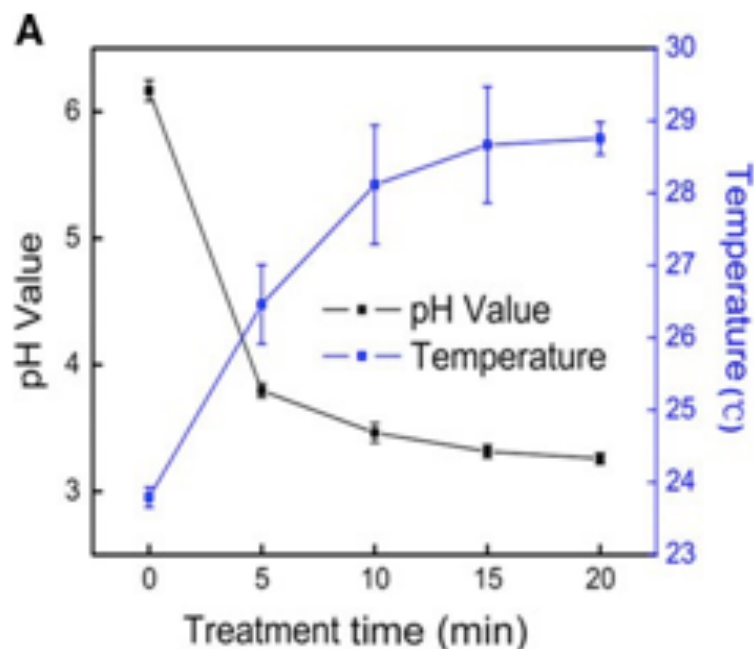


Figure 19 : Evolution des propriétés physico-chimiques de l'eau traitée avec du plasma d'Ar/O2 (98% : 2% ; v/v). La température de l'eau était d'environ 29°C et le pH de l'eau activée par plasma (PAW) est passé de pH 6 à environ pH 3 après 20 minutes de traitement. (39)

En outre, le mécanisme spéculé de la stérilisation des *PAW* est l'usage de *ROS*, en particulier les radicaux libres tels que O^{\cdot} , OH^{\cdot} et H_2O_2 , qui sont les agents germicides les plus importants. Un pH faible est plus favorable pour qu'une espèce réactive pénètre dans une membrane cellulaire. D'autre part, les conditions acides pourraient accélérer les réactions chimiques, comme celles induites par les radicaux oxygénés ayant un fort pouvoir oxydant et initieront la peroxydation des acides gras dans la membrane cellulaire (40). *Streptococcus mutans* et *A. viscosus* sont considérés comme des agents pathogènes de la carie dentaire et présentent des propriétés d'acidophile et de tolérance aux acides (41). Cependant, le pH optimal pour la croissance de *P. gingivalis* est de pH 6,5-7,0 (42). Ainsi de l'érosion dentaire pourrait se produire avec un pH faible avec un développement d'une flore cariogène importante (43). Considérant qu'un pH faible est préjudiciable pour les dents, les futures études devraient essayer d'augmenter la valeur du pH des *PAW* afin de réduire les effets secondaires. *Ikawa et al* (44) ont appliqué un tampon citrate de sodium pour neutraliser le pH du milieu, mais l'effet inhibiteur a diminué une fois que la valeur du pH a dépassé un pH 4,8. Les études futures devraient se concentrer sur l'équilibre de la valeur du pH.

Tous les résultats suggèrent que le *PAW* est prometteur en tant que nouveau type de bain de bouche pour la lyse ou l'inhibition de la croissance des bactéries pathogènes buccales. Mais en sachant que la pénétration d'un bain de bouche sous gingivale n'est plus efficace au-delà de 2 mm de profondeur. Pourquoi ne pas privilégier dans un avenir proche, une solution d'irrigation chargée en radicaux libre venant des *PAW* comme une solution d'irrigation sous-gingivale profonde permettant d'appliquer directement les radicaux libres venant d'une thérapie par plasma au plus près d'une flore bactérienne majoritairement anaérobie, agressive et parodontopathogène par exemple : celle retrouvée dans le complexe rouge (*Pg et Aa*) (19).

Pour aller encore plus loin dans une future application thérapeutique, nous pouvons imaginer un changement de forme galénique de ce bain de bouche pour une forme de gel chargé en espèces réactives que l'on pourrait déposer au plus près des sites infectés. On pourrait laisser ce gel chargé en *RS* agir seul ou l'activer avec une pièce à main avec une fibre optique contenant un plasma froid dédiée à cet effet, dans le même esprit que les thérapies photodynamiques parodontales activant le bleu de Toluidine ou le bleu de méthylène.

Les futures études devraient aussi se concentrer sur l'évaluation de la biosécurité des *PAW* sur le tissu oral et les effets de désinfection des *PAW* sur les biofilms bactériens plutôt que sur les suspensions bactériennes.

Des limites se posent à l'utilisation de *PAW* par rapport à la Chlorhexidine. Il ne semble pas exister d'effet de rémanence (38) comme retrouvée avec la Chlorhexidine, du fait de la grande instabilité avec les substances réactives *ROS/RNS* plasmatiques dans le temps. De plus la faisabilité au quotidien et les temps d'applications pour un futur usage en bouche ne sont pas encore explorés dans la littérature.

Mots clés : plasmas froids - bain de bouche

- Action Bactéricide rapide anaérobie> aérobie
- pH fortement acide
- Dispositif purement expérimental
- Pas d'informations sur le caractère rémanent
- Cinétiques d'éliminations des espèces réactives non connues
- Lourdeur expérimentale pour la création des *PAW* à l'heure actuelle (laboratoire hyperspécialisé)
- Préparation extemporanée
- Preuve de principe

2.6 Actions des plasmas non thermiques sur les substances réactives *RS* en parodontologie

On a constaté que la génération d'oxygène réactif et d'espèces azotées (*ROS et RNS*) se produisait au cours de procédures inflammatoires, d'ischémies cellulaires et dans divers processus de développement cellulaire. En dentisterie, on peut trouver des *ROS et RNS* dans les lasers, les agents photosensibilisants, les agents de blanchiment et les plasmas froids contribuent tous à la génération des *ROS et RNS*. Le plasma froid a été utilisé comme source de (*RS*) pour des applications biomédicales et pourrait également être utilisé avec les cellules souches dentaires. Il existe différents types de cellules souches dentaires, mais leur utilisation thérapeutique reste largement inexploitée, l'accent étant actuellement mis sur les cellules souches ligamentaires parodontales. Les *RS* dans le corps humain jouent un rôle clé dans les voies de signalisation cellulaire. À de faibles concentrations, ils peuvent être hautement bénéfiques pour des processus tels que la réparation tissulaire et l'angiogenèse, alors qu'à des concentrations élevées, des lésions tissulaires et/ou des apoptoses peuvent se produire.

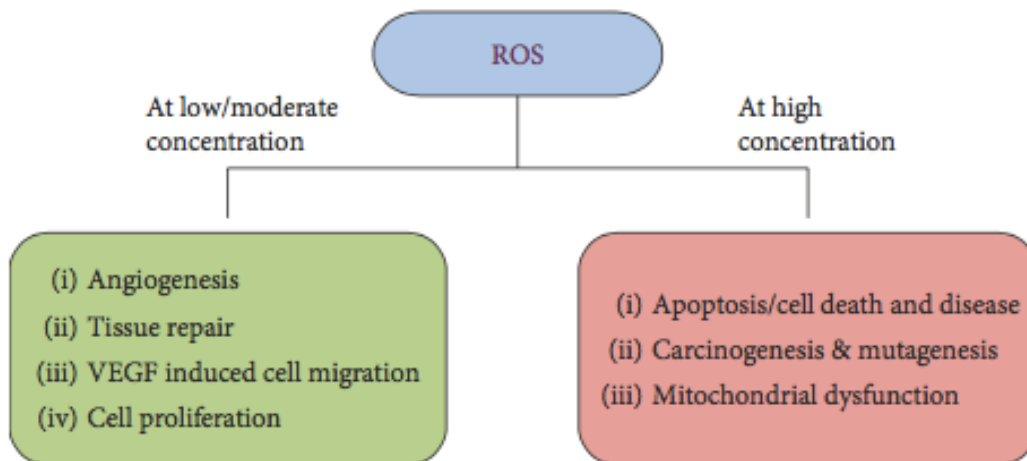


Figure 20 : Activité ROS au sein des cellules. À de faibles niveaux, des effets positifs tels que la réparation tissulaire et la différenciation cellulaire sont amorcés, alors qu'à des niveaux élevés, une activité cellulaire incontrôlée peut entraîner un dysfonctionnement mitochondrial, une mutagenèse et l'apoptose. (45)

Les plasmas froids étant basés sur les principes de formation d'espèces réactives (*ROS et RNS*) pourraient être utilisés pour éliminer les pathogènes parodontaux. Des recherches considérables ont été entreprises dans ce domaine, en montrant principalement les spécificités bactéricides. Mais récemment, la thérapie par cellules souches est apparue comme une nouvelle option thérapeutique pour rétablir les cellules et les tissus, et des efforts sont faits pour utiliser cette modalité de traitement dans les thérapies parodontales. A l'heure actuelle, on sait très peu de choses sur l'effet du plasma froid sur les cellules souches mésenchymateuses et d'autres cellules souches dentaires (46) et la compréhension des effets pathologiques et thérapeutiques des espèces réactives libres est l'un des axes majeurs de la recherche avec des perspectives d'avenir prometteuses sur cette technologie (47). Des efforts devraient être faits pour accroître la recherche sur l'interaction des espèces réactives (*RS*) avec les cellules souches dentaires pour accélérer la formation de cellules du ligament parodontal et la cicatrisation osseuse. (47)(48)(49)

Une étude récente de *Kalghagi et al* a mis en cause l'implication de *ROS* dans la prolifération des cellules endothéliales (51), de sorte qu'on peut présumer que ces espèces sont impliquées dans les effets induits par le plasma sur la prolifération et la différenciation des cellules souches mésenchymateuse du ligament parodontal « *hPDL-CSM : human periodontal ligament – cells stem mesenchymal* ». Bien que la signification biologique à l'aide de plasma non thermique avec ces procédures n'ait pas encore été bien établie, elle pourrait être utile à l'avenir dans les thérapies cellulaires à visées parodontales.

2.7 Effets des plasmas froids sur les cellules souches mésenchymateuses du ligament parodontal.

La parodontite est l'une des principales causes de détresse chez les chirurgiens-dentistes qui rencontrent des patients souffrant de destruction osseuse chronique et de perte de dents due à cette affection inflammatoire. La régénération du tissu parodontal perdu a toujours été le but ultime de la thérapie parodontale, mais les procédures de régénération actuelles restent limitées et difficilement prévisibles. La thérapie des cellules souches est une option novatrice et prometteuse pour la régénération des tissus parodontaux, puisque ces cellules ont été utilisées pour la réparation et/ou la régénération de tissus et d'organes défectueux comme les os, le cartilage, et la moelle épinière. L'identification et l'isolement des cellules souches mésenchymateuses dérivées pour l'usage en dentisterie offrent des possibilités d'applications intéressantes dans le génie tissulaire, ainsi que dans les thérapies géniques en dentisterie reconstructrice. Récemment, des populations de cellules souches multipotentes ont été isolées du ligament parodontal des dents extraites de la troisième molaire humaine, et les données rapportées suggèrent que ces cellules peuvent être idéales pour des applications thérapeutiques potentielles dans la régénération parodontale. L'identification et la caractérisation des cellules souches mésenchymateuses (*MSC*) dentaires se sont avérées très bénéfiques pour les thérapies de régénération parodontale. A l'heure actuelle, les *MSC* sont définies comme des cellules fibroblastiques multi-potentielles qui expriment CD73, CD105 et CD90 et sont négatives pour les marqueurs hématopoïétiques CD14, CD34, CD38 et CD45. (50) (51)

Le traitement plasmatique non thermique atmosphérique est bactéricide et semble être une application prometteuse. Cependant, outre l'effet bactéricide rapide et efficace, le traitement plasmatique peut affecter d'autres cellules de la région parodontale. (52) De la littérature, deux études ressortent : celles de *Nayansi and al* et *Miletic and al* qui mesurent l'effet du traitement plasma sur les cellules souches mésenchymateuses dérivées du ligament parodontal humain (*hPDL-MS*) et vérifient les effets sur la différenciation ostéogénique de ces cellules.

Selon *Miletic and al* (46), les *hPDL-CSM* soumises au traitement par plasma atmosphérique non thermique voient apparaître des modifications sur le plan de leur croissance et de leur différenciation. Les données obtenues indiquent que le dispositif plasmique non thermique combine une activité spécifique avec des propriétés non destructives sur les *hPDL-CSM*, tout en réduisant la prolifération et la migration sans affecter leur viabilité.

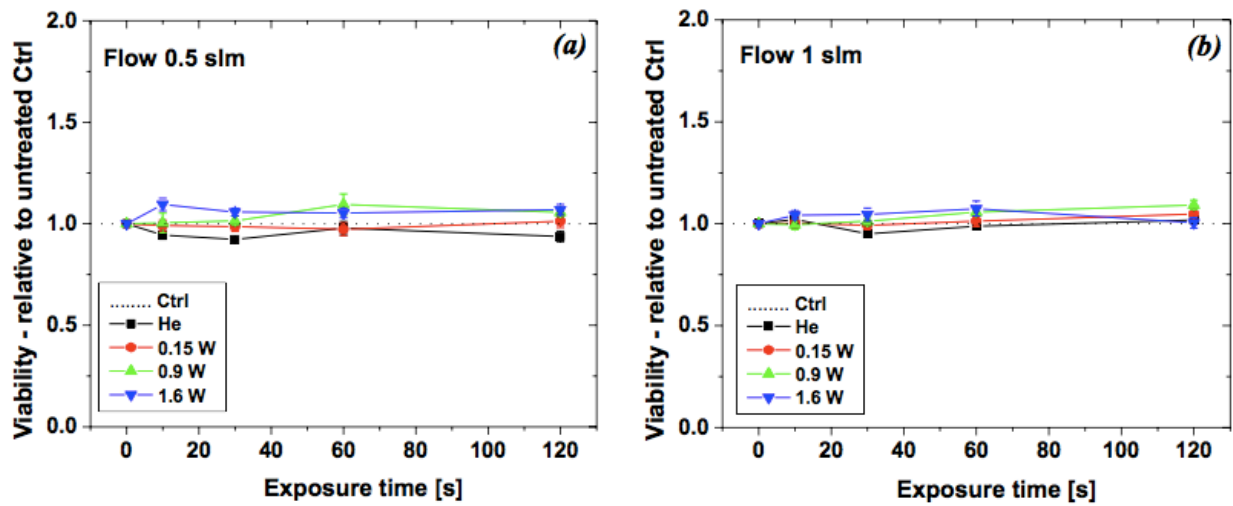


Figure 21 : Effets du plasma non thermique sur la viabilité des *hPDL-CSM*. Les cellules ont été traitées par trois puissances plasmiques différentes (0,15,0,9 et 1,6 W) ou uniquement gazeuses (He), combinées à deux écoulements He différents (0,5 et 1slm) et quatre temps d'exposition (10,30,60 et 120 s) (46)

Les résultats de l'essai sur la viabilité des *hPDL-CSM* ont démontré qu'aux deux écoulements gazeux, le plasma atmosphérique non thermique généré n'a montré aucun effet significatif sur la viabilité cellulaire avec trois puissances testées, comparativement aux cellules témoins non traitées et aux cellules témoins He-seulement traitées (figure 21). Cette constatation concernant l'effet sur la conservation de la viabilité des *hPDL-CSM* est d'une grande importance si l'on veut envisager des applications potentielles en thérapie parodontale.

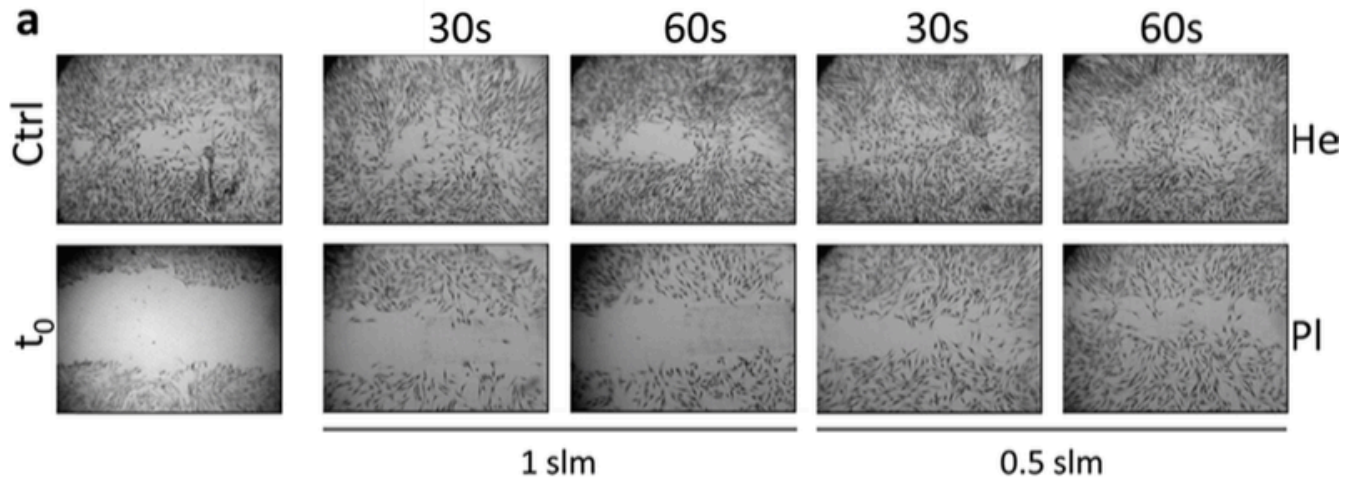


Figure 22 : Effet du plasma non thermique sur la migration des *CSM-hPDL*. Après avoir atteint la confluence, une égratignure a été faite dans la monocouche (t_0) et les cellules ont été traitées par 1,6 W plasma (PI) ou gaz seulement (He), à deux écoulements He différents (1 ou 0,5 slm) pendant 30 s et pendant 60 s. Les cellules de contrôle ont été laissées non traitées. Après 24 heures supplémentaires de culture, la zone d'égratignure a été photographiée. Les panels représentatifs de trois expériences sont présentés. (46)

Une fois la viabilité des cellules souches examinées d'autres tests doivent être réalisés. Toujours lors de l'étude de *Miletic et al*, le test d'égratignure *in vitro* a été réalisé afin d'étudier l'effet plasmatique sur la mobilité et la migration des *hPDL-CSM*. Comme le montre la figure 22, le traitement au plasma a considérablement réduit la capacité de migration des *hPDL-CSM*. De plus, lorsque le pourcentage de la zone exempte de cellules a été quantifié, des différences significatives ont été mesurées par rapport aux cellules témoins non traitées et aux cellules témoins traitées uniquement par de l'Hélium ayant juste un rôle de gaz de transport inerte sur le graphique de la figure 23.

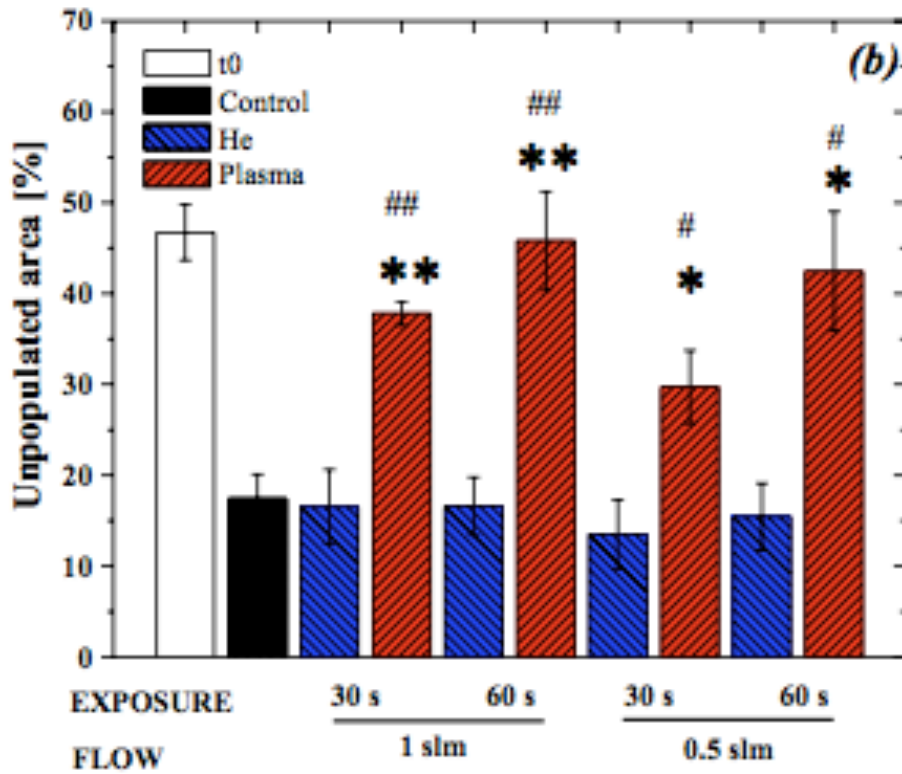


Figure 23 : La zone d'égratignure non peuplée a été mesurée à l'aide du logiciel TScratch® et est présentée comme le pourcentage moyen de la zone sans cellule \pm MEB de trois expériences distinctes (46)

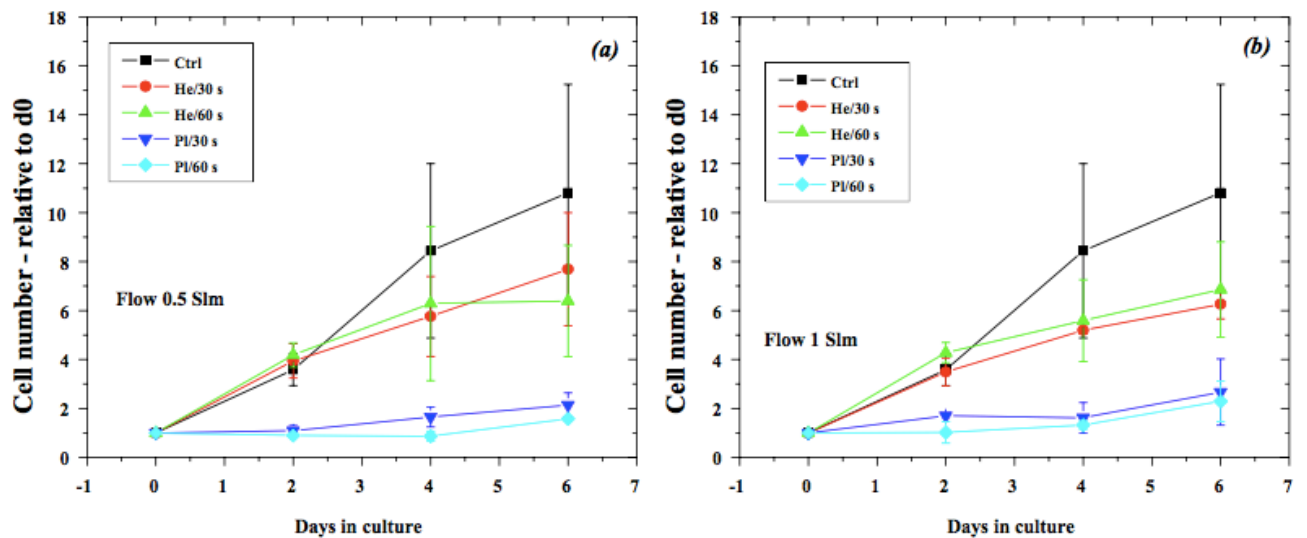


Figure 24 : Effet du plasma non thermique sur la prolifération des *hPDL-CSM* (46)

Les *hPDL-CSM* non traités ont présenté un taux de prolifération élevé, le nombre de ces cellules ayant plus que décuplé au jour 6. (Figure 24). Cependant, après la même période de temps, la population cellulaire a seulement doublé dans les cultures traitées au plasma, sans tenir compte des différences de flux gazeux ou de temps d'exposition appliqués. Ceci montrant que la prolifération cellulaire est plus faible avec une exposition plasmatique. Cette propriété va à l'encontre d'une éventuelle régénération cellulaire parodontale.

Afin d'analyser l'effet du plasma non thermique sur le potentiel de différenciation des *hPDL-CSM*, le dosage des phosphatases alcalines (*ALP*) dans les surnageants de culture cellulaire des cellules traitées au plasma a été quantifié. Cette forte production de phosphatase alcaline (*ALP*) suggère fortement que le traitement plasmatique pourrait favoriser leur différenciation ostéogénique. Ces résultats sont d'une certaine manière, inattendus, puisqu'aucun effet nocif sur la viabilité des *hPDL-CSM* n'a été observé dans ces cellules. De plus, l'augmentation de phosphatase alcaline, comme marqueur précoce de la différenciation ostéoblastique, suggère que le traitement plasmatique pourrait induire la différenciation ostéogénique sur les *hPDL-CSM*.

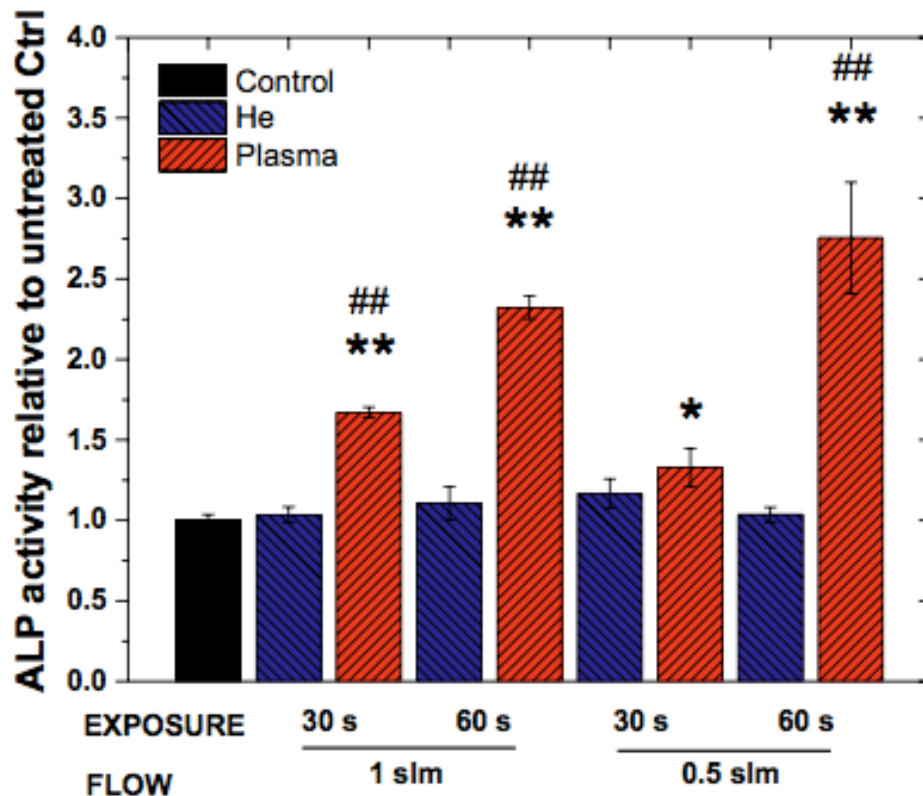


Figure 25 : L'activité de la phosphatase alcaline (*ALP*) des *hPDL-CSM* après un traitement plasmatique non thermique. L'activité de l'*ALP* a été mesurée après le traitement plasmatique, avec He seul et dans des cellules témoins non traitées après 10 jours de culture dans un milieu ostéogénique. (48)

En général, la prolifération et la différenciation sont peu cohérentes et le processus de différenciation est défini comme un événement suivant la prolifération cellulaire. Plus précisément, lorsque des cellules souches ou progénitrices se différencient en cellules spécialisées lors de la régénération ou de la reconstruction des tissus endommagés, les facteurs et les signaux intracellulaires impliqués dans la croissance cellulaire sont également inhibés. Par conséquent, nous pouvons supposer que la diminution induite par le plasma sur le taux de croissance des *hPDL-CSM* était probablement une condition préalable à leur induction ultérieure de la différenciation.

A l'heure actuelle, à l'exception des effets découverts du traitement plasmatique sur l'apoptose (53), la nécrose (54), on connaît très peu de chose dans la littérature sur l'influence du traitement plasmatique sur d'autres fonctions cellulaires, en particulier sur les cellules souches mésenchymateuses dérivant du ligament parodontal et leur capacité de prolifération et de différenciation.

Bien que des études plus approfondies soient nécessaires pour étudier les mécanismes associés à la différenciation ostéogénique par voie plasmatique des *hPDL-CSM*, les résultats retrouvés dans la littérature laissent entrevoir de nouvelles applications possibles des plasmas froids, fournissant ainsi de nouvelles perspectives sur l'établissement de stratégies thérapeutiques cellulaires : les thérapeutiques de régénération osseuse guidée et régénération tissulaire guidée.

Les plasmas froids sont complexes à caractériser, à modéliser et à comparer. De plus, leurs cibles biologiquement actives sont nombreuses. Il est difficile d'en étudier les effets, et encore plus difficile d'en élucider tous les mécanismes.

Mots clés : plasmas froids – cellule souche mésenchymateuse du ligament parodontal humain

- Caractère non destructeur sur les *CSM du ligament parodontal humain*
- Diminution de la migration et de la prolifération cellulaire
- Différenciation ostéogénique de ces cellules.
- Viabilité cellulaire des *CSM* supérieure avec système Indirect > Direct
- Peu d'études et de recul clinique
- Compréhension complexe des effets pathologiques et thérapeutiques des espèces réactives libres

2.8 Décontamination péri-implantaire

Ces dernières années, avec le développement continu et l'application étendue de la technologie des implants dentaires, la péri-implantite est devenue une préoccupation de plus en plus fréquente dans les cliniques dentaires. La péri-implantite est un terme pour les réactions inflammatoires avec perte de support osseux dans les tissus environnants et est un facteur de risque de perte d'implant. Selon les données cliniques disponibles, l'incidence de péri-implantite varie entre 28 et 56% (55). Ainsi, les maladies péri-implantaires sont incontestablement l'un des risques les plus importants d'échec.

Dans le cadre du traitement de la péri-implantite, deux problèmes doivent être résolus :

- Le nettoyage intra-oral de la surface de l'implant contaminée bactériologiquement.
- Le rétablissement des caractéristiques surfaciques qui favorisent la régénération osseuse.

Le traitement des implants avec péri-implantite est souvent infructueux, car une surface instrumentée de l'implant et un biofilm microbien résiduel empêchent la ré-ostéointégration.

Les principales techniques utilisées pour le traitement de la péri-implantite comprennent :

- La chirurgie : curette (plastique, métal, carbone) pour curetage du tissu de granulation +/- Brossette en titane.
- La chimiothérapie : antiseptique → digluconate de chlorhexidine 0,20 % ou H₂O₂ 5%.
- La thérapie au laser. laser Diode-CO₂, laser Er : YAG.
- Air abrasion avec un aéropoliseur.

Au cours des dernières années, les technologies plasmas froids et à propriétés chimiques actives, ont fait l'objet d'une attention croissante dans le domaine des applications biomédicales. Plus précisément, certaines études de *Duske et Koban* ont rapporté que les plasmas froids pourraient avoir des applications potentielles dans le traitement de la péri-implantite (32)(56). En particulier, ces recherches ont montré que les dispositifs plasmatiques pouvaient endommager les membranes des microorganismes et favoriser une ré-ostéointégration.

Mais il est important de noter que peu de recherches pertinentes sont disponibles sur l'utilisation de plasma dans le traitement de la maladie péri-implantaire.

Dans une très récente étude *in vitro* datant de février 2018 (57), des chercheurs chinois *Yang et al* ont mené une recherche sur les modifications de composition élémentaire de surface implantaire, la rugosité, l'hydrophilie, les effets de stérilisation sur *Porphyromonas gingivalis* et le taux de croissance relative sur les cellules ostéoblastiques après traitements d'implants dentaires avec un jet de plasma d'air sous pression atmosphérique froide (*CAPAJ* : *Cold Atmospheric Pressure Plasma Jet*)

Les résultats ont montré que la *CAPAJ* pouvait considérablement améliorer le caractère hydrophile et la rugosité de l'implant sans pour autant altérer son état de surface initial.

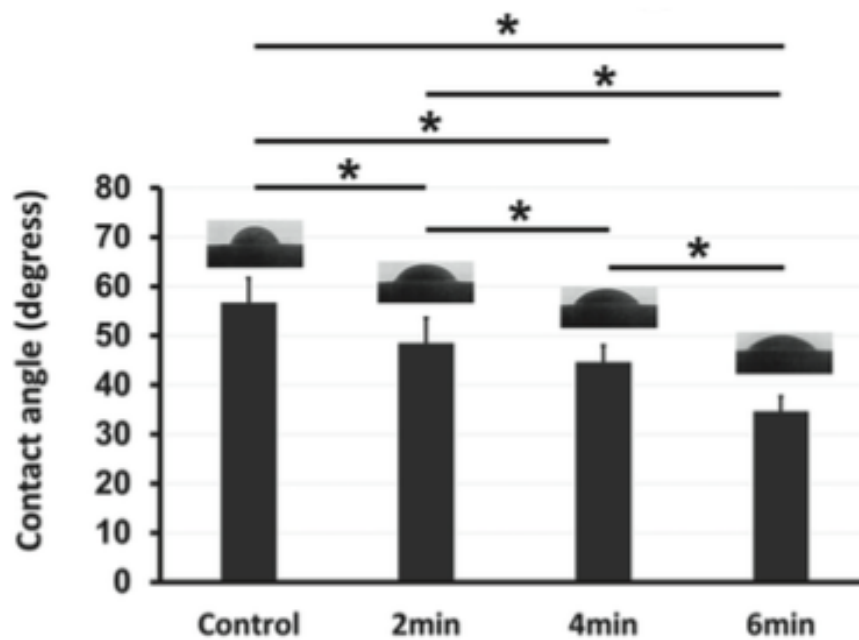


Figure 23 : Changements dans l'angle de contact avec l'eau des échantillons de titane après le traitement (*CAPAJ*) traduisant une augmentation des propriétés hydrophiles. (57)

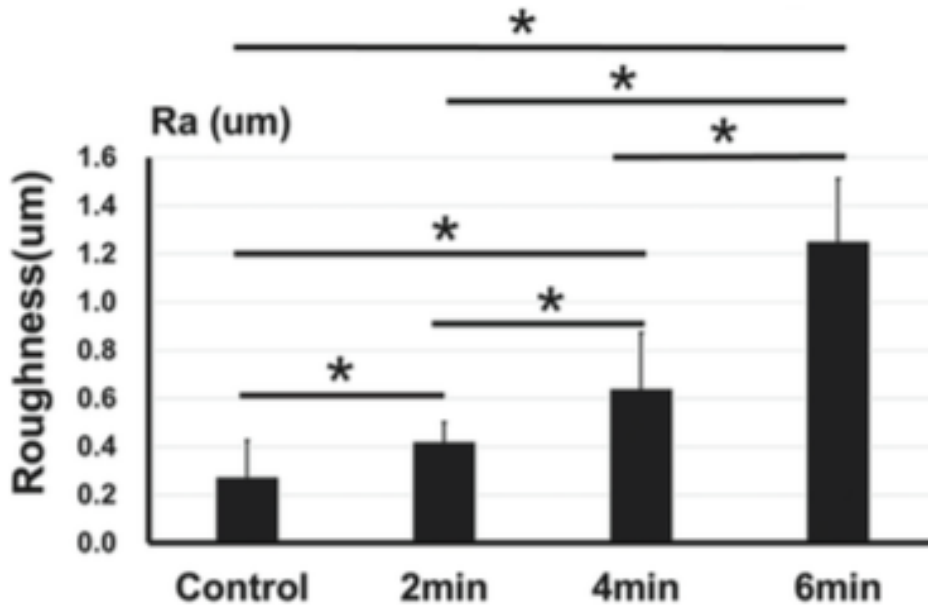


Figure 24 : Changements dans la rugosité de surface des échantillons de titane après le traitement (*CAPAJ*) (57)

Ceci peut être causé par le clivage des groupes fonctionnels d'origine et la formation de nouveaux groupes hydrophiles sur la surface du titane (58). Par rapport à une surface lisse en titane, la rugosité sur une surface peut améliorer l'adhésion cellulaire, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes (59).

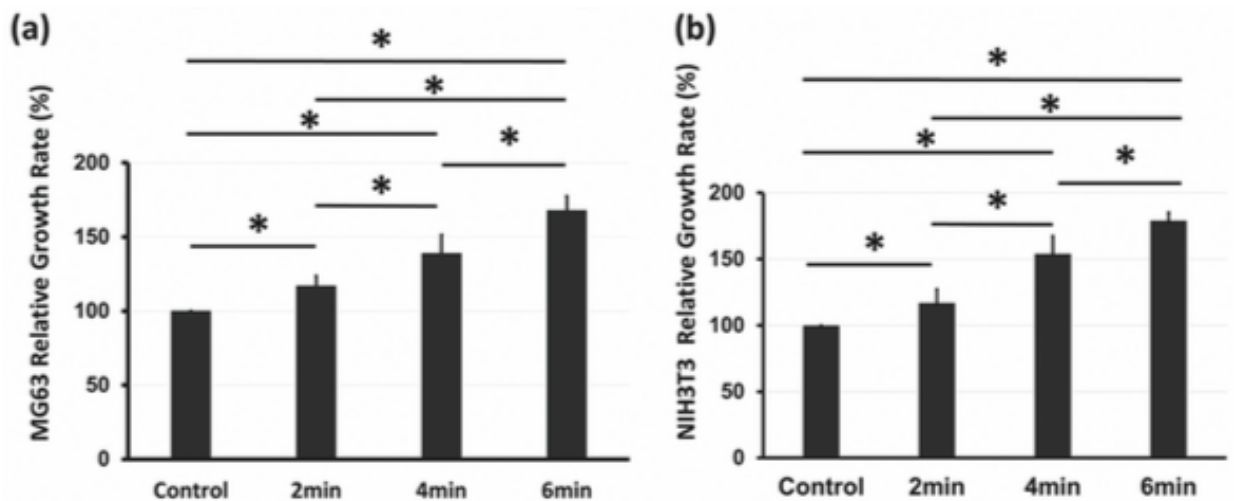


Figure 25 : Le taux de croissance relative de 48 h des lignées d'ostéoblastes MG63 (a)

et MC3T3-E1 (b) après traitement par

CAPAJ. (57)

Typiquement, la modification de la surface des implants dentaires en titane, peut améliorer l'ostéointégration et réduire le temps de cicatrisation (60) (61). En effet, le traitement par plasma froid atmosphérique pourrait améliorer l'hydrophilie de surface et rétablir la rugosité des implants. De plus lors de cette même étude, une analyse bactériologique sur *Porphyromonas gingivalis* montrent que les bactéries ont été complètement éliminées en 6 min et les deux lignées cellulaires d'ostéoblastes MG-63 et MC3T3-E1 étaient bien fixées à la surface modifiée du titane marquant une recolonisation des cellules osseuses supérieure par rapport au groupe contrôle.

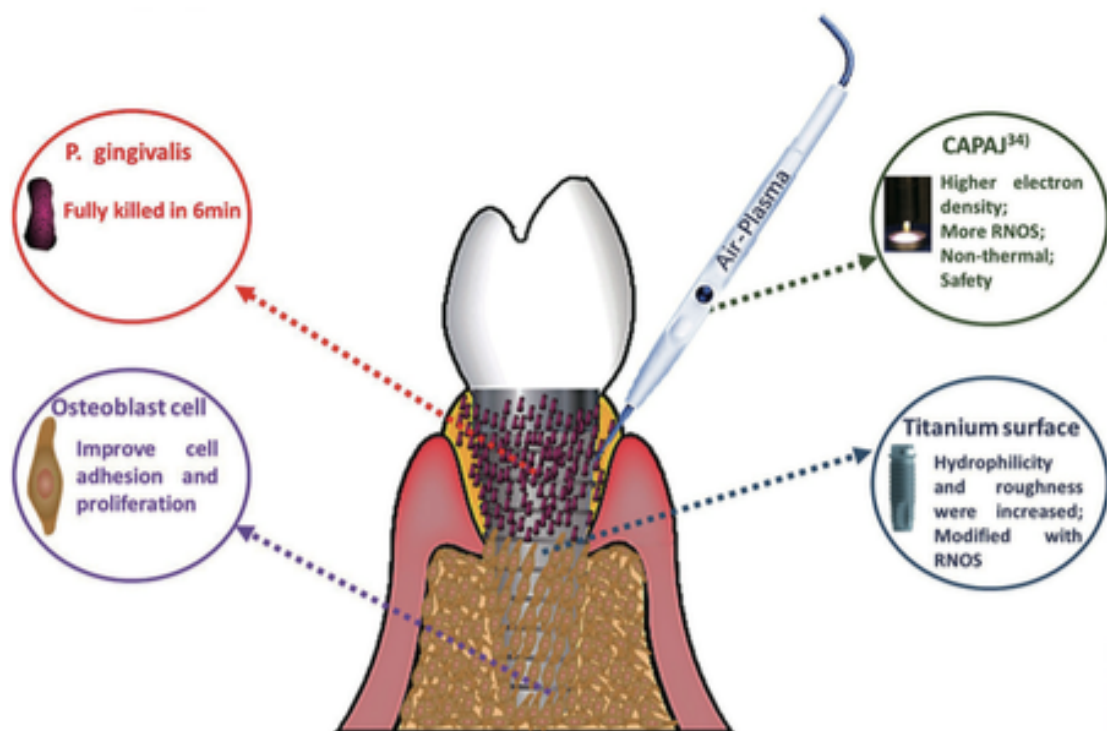


Figure 26 : Illustration schématique du CAPAJ pour le traitement de la péri-implantite. (57)

Dans les limites de l'étude de *Yang et al*, le traitement par plasmas froids en complément de la thérapie conventionnelle semble être une approche simple, efficace et prometteuse pour le traitement de la péri-implantite.

Une autre étude *in vitro* allemande dirigée par *Preissner et al* (62) met en avant la supériorité bactéricide des plasmas froids vis-à-vis d'une thérapie laser, le tout sans altération de l'état de surface des implants dentaires ce qui est bénéfique pour une recolonisation cellulaire.

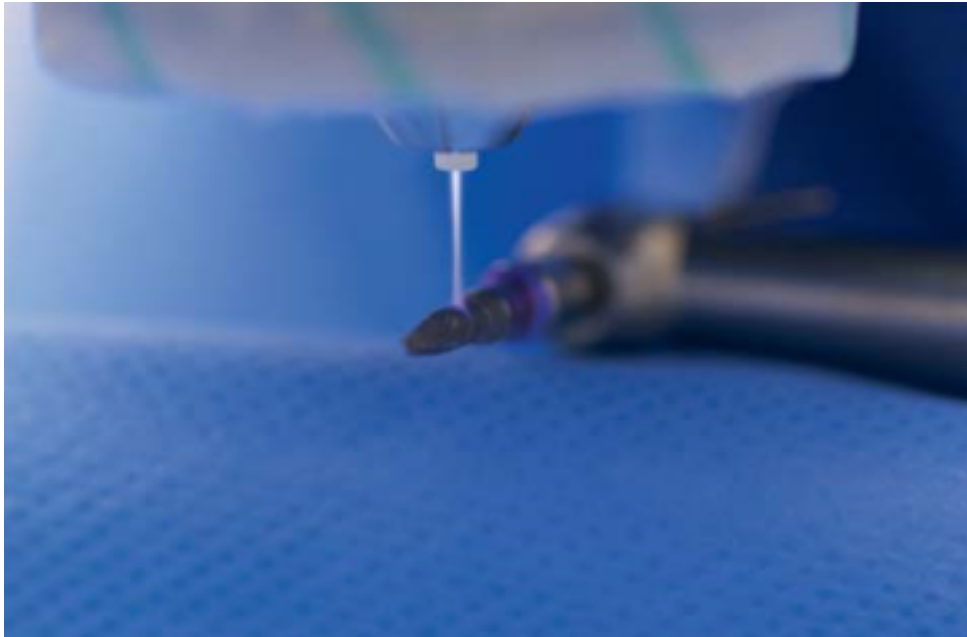


Figure 27 : Irradiation plasmatique de la surface implantaire. (62)

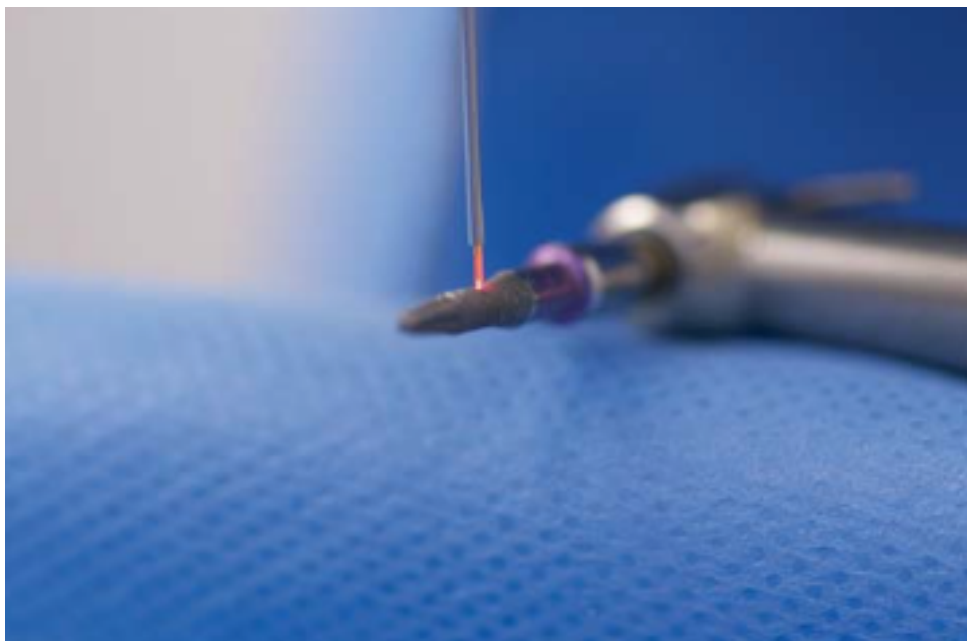


Figure 28 : Rayonnement laser à diodes sur la surface de l'implant. (62)

Dans la littérature une étude *in vivo* de *Shi et al* (63) évalue les effets du plasma froids dans le traitement de la péri-implantite induite par des ligatures chez le chien Beagle. Ainsi six Beagles ont reçu 12 implants installés en position de la quatrième prémolaire mandibulaire et des péri-implantites induites par ligature ont été déclenchées 3 mois après l'implantation. Quand environ 40% de l'os de soutien a été perdu, les ligatures ont été enlevées et les implants ont été traités par un détartrage sous une irrigation de digluconate de Chlorhexidine à 0,2% avec et sans irrigation plasmatique. Trois mois plus tard, des analyses cliniques, radiographiques et microbiologiques ont été effectuées. Des biopsies de blocs osseux ont été préparées et analysées. Le résultat principal était la différence de cicatrisation osseuse sur des sites péri-implantaires, et les résultats secondaires comprenaient des changements dans les paramètres cliniques (indice de saignement - sulcus bleeding index *SBI*, profondeur de poche – probing depth *PD*) et la détection bactérienne (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*).

Time	BH _(CT) (mm)		BH _(HM) (mm)		RH _(HM) (mm)	
	Plasma	Control	Plasma	Control	Plasma	Control
Baseline	5.89 ± 0.85	5.62 ± 0.70	–	–	–	–
Month 3	7.22 ± 0.75* [#]	6.13 ± 0.69	7.52 ± 0.47 [#]	6.38 ± 0.55	1.52 ± 0.46 [#]	0.81 ± 0.37

Data are presented as mean ± standard deviation.

**p* < 0.05 versus baseline in each group.

[#]*p* < 0.05 versus control at the same points.

BH_(CT), Bone height of CT analysis; BH_(HM), Bone height of histomorphometric analysis; RH_(HM), Height of linear re-osseointegration.

Figure 29 : Le niveau osseux chez les chiens beagle atteints d'une péri-implantite traitée par un plasma non équilibré au début et au bout de 3 mois. (63)

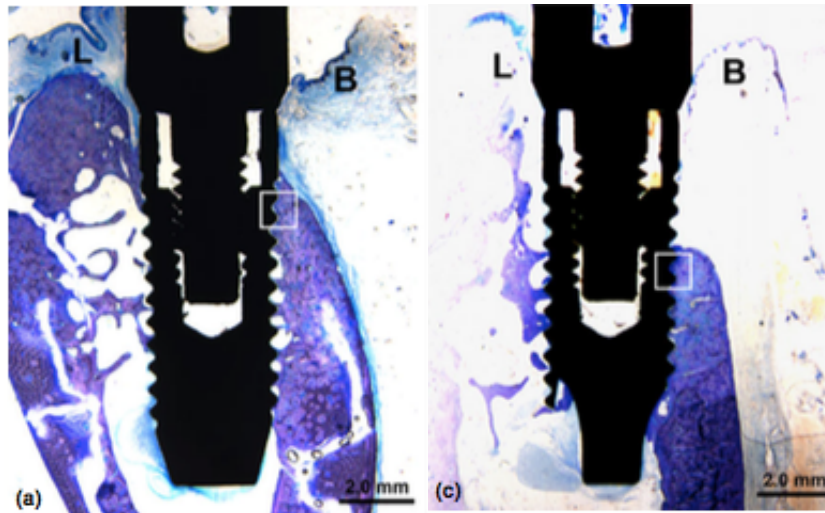


Figure 30 : Coupe histomorphométrique (bucco-linguale) de l'implant avec les tissus environnants au 3^{ème} mois (coloration bleu de toluène à 1%). (a) Sections du groupe plasma. (c) Sections du groupe témoin. Points de repère pour l'analyse histomorphométrique : B, côté buccal ; L, côté lingual ; barres d'échelle = 2,0 mm (a, c)
(63)

Time	SBI		PD (mm)	
	Plasma	Control	Plasma	Control
Baseline	4 (3—5)	4 (3—5)	4.77 ± 1.45	4.27 ± 1.25
Month 3	1 (0—2)*.#	1.5 (0—2)*	2.52 ± 0.70*.#	3.29 ± 0.58*

Data are presented as median (range) or mean ± standard deviation.

* $p < 0.05$ versus baseline in each group.

$p < 0.05$ versus control at the same points.

SBI, sulcus bleeding index; PD, probing depth.

Figure 31 : Constatations cliniques chez les chiens beagle atteints de péri-implantite traités par un plasma non équilibré au départ et au bout de 3 mois. (63)

Time	<i>Pg</i>		<i>Aa</i>		<i>Tf</i>	
	Plasma	Control	Plasma	Control	Plasma	Control
Baseline	0.67	0.67	0.33	0.33	0.83	0.83
Month 1	0.17*. [#]	0.33*	0*. [#]	0.17	0.17*. [#]	0.50*
Month 2	0.17*. [#]	0.33*	0.17	0.33	0.33*. [#]	0.50*
Month 3	0.33*. [#]	0.50	0.21	0.33	0.33*. [#]	0.67

* $p < 0.05$ versus baseline in each group.

[#] $p < 0.05$ versus control at the same points.

Pg = *P. gingivalis*, *Aa* = *A. actinomycetemcomitans* and *Tf* = *T. forsythia*.

Figure 32 : Le taux de détection des trois bactéries *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* et *T. forsythia* (63)

Il ressort des résultats de cette étude faite par *Shi et al* que l'adjonction de plasmas froids entraîne :

- Une meilleure cicatrisation osseuse et un meilleur gain osseux lors de la ré-ostéointégration
- Des valeurs de l'indice de saignement et des profondeurs de poches significativement plus faibles.
- Une plus faible détection de bactérie parodontopathogène (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*) au bout de 3 mois.

De plus, ces résultats corroborent d'autres conclusions antérieures selon lesquelles, après un pré-traitement plasmatique, des implants peuvent améliorer la formation osseuse *in vivo*. (62) (65). Ainsi selon la littérature, la thérapie conventionnelle associée à l'application de plasma peut induire une ré-ostéointégration osseuse *in vivo*, mais la raison de ce phénomène n'est pas claire et reste complexe.

En émettant toutes les précautions dues aux faibles nombres d'études existantes sur ce sujet, nous pouvons conclure que l'apport des plasmas froids dans un futur proche semblerait être une possibilité thérapeutique majeure pour accentuer le succès du traitement de la maladie péri-implantaire non standardisée à l'heure actuelle. Le besoin de trouver une solution thérapeutique à la maladie péri-implantaire se pose maintenant comme une nécessité majeure à un problème de santé publique encore trop peu connu par le grand public.

Mots clés : plasmas froids – maladies péri-implantaires

- Détoxification des surfaces implantaires
- Atraumatique pour les surfaces implantaires
- Hydrophilie augmentée
- Rugosité augmentée
- Décontamination bactérienne
- Induction ostéoblastique
- Thérapeutique régénératrice et de soutien
- Peu d'études *in vitro* et *in vivo*
- Thérapeutique prometteuse de par l'importance des problèmes péri-implantaires dans la population.

Conclusion

Forte de l'expérience résultant des travaux en oncologie et en dermatologie sur le sujet, la thérapie par plasmas froids en odontologie se montre comme une thérapeutique novatrice qui connaît un très fort attrait en recherche et développement. Il semble que dans un avenir très proche (5 à 10 ans), la place de la thérapie par Plasma médecine en parodontologie puisse être une nouvelle arme prometteuse au sein de l'arsenal thérapeutique déjà existant.

La littérature met en avant principalement le caractère antibactérien puissant des plasmas froids reposant sur la production d'espèces réactives en azote et en oxygène, sans pour autant produire de dommages structurels.

Les études expérimentales *in vivo et in vitro* en lien avec la parodontologie bien que peu nombreuses mettent en avant principalement des effets bénéfiques sur :

- La destruction de bactéries planctoniques et de biofilms bactériens.
- Une innocuité vis-à-vis des tissus parodontaux.
- La régénération tissulaire.
- Un respect des surfaces implantaire avec une détoxification profonde.

Pour l'instant nombre de résultats expérimentaux ne peuvent être qualifiés que de preuve de principe car beaucoup de mécanismes d'actions restent non élucidés. Peu d'études et d'essais cliniques sont encore présents sur ce sujet en parodontologie. Des efforts de miniaturisation et de standardisations des dispositifs plasmatiques seront néanmoins obligatoires à l'avenir pour que les plasmas froids se présentent comme un nouvel outil thérapeutique applicable en cabinet dentaire afin d'endiguer et de stopper la maladie parodontale et péri-implantaire.

Le Président de Jury

Professeur Franck DIEMER



Le Directeur de thèse

Docteur Sara DALICIEUX-LAURENCIN



Mots clés pour la stratégie de recherche :

Google Scholar	<p>(« cold atmospheric plasma » OR « plasma pencil » OR « Plasma medicine » OR « plasma jet ») AND (« <i>porphyromonas gingivalis</i> » OR « Oral bacteria » OR « biofilm » OR « oral mucosa » OR « periodontal disease »)</p>
Pubmed	<p>(« cold atmospheric plasma » OR « plasma pencil » OR « Plasma medicine » OR « plasma jet » OR « Dentistry », OR « Reactive Oxidative Species ») AND (« Apoptosis » OR « Necrosis » OR « sterilization ») AND (« <i>porphyromonas gingivalis</i> » OR « Oral bacteria » OR « biofilm » OR « oral mucosa » OR « disinfection » OR « oral pathogens » OR « surface morphology change ») AND (« periodontal disease » OR « Wounds » OR « Wounds healing » OR « extracted tooth ») AND (« dental implants » OR « implant surface » OR « osteoblasts MG-63 » OR « surface preparation » OR « periodontal ligament mesenchymal stem cells ») AND (« peri-implantitis »)</p>

Abréviations

DBD : Dielectric Barrier Discharge

FE-DBD : Floating Electrode DBD

CAP : Cold Atmospheric Plasma

CAPAJ : Cold Atmospheric Plasma Air Jet

RS : Reactive Species

ROS : Reactive Oxygen Species

RNS : Reactive Nitrogene Species

PAW : Plasma Activated Water

Pg : Porphyromonas gingivalis

Aa : Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Tf : Tannerella forsythia

PAL : Phosphatase Alcaline

SBI : Sulcus Bleeding Index

PD : Probing Depth

TNC : Thérapeutique Non Chirurgicale

MEB : Microscope Electronique à Balayage

hPDL-CSM : human Periodontal Ligament – Cells Stem Mesenchymal

BIBLIOGRAPHIE

1. Tonks L, Langmuir I. Oscillations in Ionized Gases. *Phys Rev.* 1929 ; 33(2) : 195-210.
2. Lerouge S, Tabrizian M, Wertheimer MR, Marchand R, Yahia L. Safety of plasma-based sterilization : Surface modifications of polymeric LBiomed Mater Eng. 2002 ; 12(1) : 3-13.
3. Lloyd G, Friedman G, Jafri S, Schultz G, Fridman A, Harding K. Gas Plasma : Medical Uses and Developments in Wound Care. *Plasma Process Polym.* 2010 ; 7(3-4) : 194-211.doi.10.1002/ppap.200900097
4. Stoffels E. "Tissue Processing" with Atmospheric Plasmas. *Contrib Plasma Phys.* 2007 ; 47(1-2) : 40-8.doi.10.1002/ctpp.200710007
5. Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Morfill G, Landthaler M, Shimizu T, et al. Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 ; 25(1) : 1-11.doi .10.1111/j.1468-3083.2010.03702.x
6. Lu X, Ye T, Cao Y, Sun Z, Xiong Q, Tang Z, et al. The roles of the various plasma agents in the inactivation of bacteria. *J Appl Phys.* 2008 ; 104(5) : 053309.doi.10.1063/1.2977674
7. Laroussi M, Leipod F. Evaluation of the roles of reactive species, heat, and UV radiation in the inactivation of bacterial cells by air plasmas at atmospheric pressure. *Int journal of Mass Spectrometry.*2004 doi.10.1016/j.ijms.2003.11.016
8. Lee HW, Nam SH, Mohamed A-AH, Kim GC, Lee JK. Atmospheric Pressure Plasma Jet Composed of Three Electrodes : Application to Tooth Bleaching. *Plasma Process Polym.* 2010 7(3-4) :274-80.doi.org/10.1002/ppap.200900083.
9. Lee HW, Kim GJ, Kim JM, Park JK, Lee JK, Kim GC. Tooth Bleaching with Nonthermal Atmospheric Pressure Plasma. *J Endod.* 2009 ; 35(4) : 587-91.doi.10.1016/j.joen.2009.01.008
10. Choi JH, Han I, Baik HK, Lee MH, Han D-W, Park J-C, et al. Analysis of sterilization effect by pulsed dielectric barrier discharge. *J Electrostat.* 2006 ; 64(1) : 17-22. doi.10.1016/j.elstat.2005.04.001

11. Hoffmann C, Berganza C, Zhang J. Cold Atmospheric Plasma : methods of production and application in dentistry and oncology | Medical Gas Research. 2013 ; 3 : 21. doi.10.1186/2045-9912-3-21
12. Isbary G, Shimizu T, Li Y-F, Stolz W, Thomas HM, Morfill GE, et al. Cold atmospheric plasma devices for medical issues. Expert Rev Med Devices. 2013 ;10(3) : 367-77. doi.10.1586/erd.13.4
13. Jablonowski L, Fricke K, Matthes R, Holtfreter B, Schlüter R, von Woedtke T, et al. Removal of naturally grown human biofilm with an atmospheric pressure plasma jet : An in-vitro study. J Biophotonics. 2017 ; 10(5) : 718-26. doi.10.1002/jbio.201600166
14. Pouvesle J-M, Robert É. Applications thérapeutiques des plasmas froids atmosphériques. Reflets Phys. (33) :17-22. doi :10.4172/2161-1122.1000189
15. Matevski D, Weersink R, Tenenbaum HC, Wilson B, Ellen RP, Lépine G. Lethal photosensitization of periodontal pathogens by a red-filtered Xenon lamp in vitro. J Periodontal Res. 2003 ; 38(4) : 428-435. doi.10.1034/j.1600-0765.2003.00673.x
16. Fukui M, Yoshioka M, Satomura K, Nakanishi H, Nagayama M. Specific-wavelength visible light irradiation inhibits bacterial growth of *Porphyromonas gingivalis*. J Periodontal Res. 2008 ; 43(2) : 174–178. doi.10.1034/j.1600-0765.2003.00673.x
17. Laroussi M. Sterilization of contaminated matter with an atmospheric pressure plasma. IEEE Trans Plasma Sci. 1996 ; 24(3) : 1188-91. doi.10.1109/27.533129
18. Mahasneh A, Darby M, Tolle SL, Hynes W, Laroussi M, Karakas E. Inactivation of *Porphyromonas gingivalis* by Low-Temperature Atmospheric Plasma. PlasmaMed.2011 ; 1:101615/PlasmaMed.2012002854 doi.10.1615/PlasmaMed.2012002854
19. Socransky S s., Haffajee A d., Cugini M a., Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998 ; 25(2):134-44. doi.10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x
20. Deng XT, Shi JJ, Shama G, Kong MG. Effects of microbial loading and sporulation temperature on atmospheric plasma inactivation of *Bacillus subtilis* spores. Appl Phys Lett. 2005 ; 87(15) : 153901. doi.10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x
21. Yu H, Perni S, Shi J j., Wang D z., Kong M g., Shama G. Effects of cell surface loading and phase of growth in cold atmospheric gas plasma inactivation of *Escherichia coli* K12. J Appl Microbiol. 2006 ;101(6) : 1323-30. doi.10.1111/j.1365-2672.2006.03033.x

22. Slots J, MacDonald ES, Nowzari H. Infectious aspects of periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 1999 ;19(1) : 164–172. doi.10.1111/j.1600-0757.1999.tb00154.x
23. Lee HW, Nam SH, Mohamed A-AH, Kim GC, Lee JK. Atmospheric pressure plasma jet composed of three electrodes : application to tooth bleaching. *Plasma Process Polym*. 2010 ;7(3-4) : 274–280. doi.10.1002/ppap.200900083
24. Zhang Q, Ma R, Tian Y, Su B, Wang K, Yu S, et al. Sterilization efficiency of a novel electrochemical disinfectant against *Staphylococcus aureus*. *Environ Sci Technol*. 2016 ;50(6) : 3184–3192. doi.10.1021/acs.est.5b05108
25. Yang B, Chen J, Yu Q, Li H, Lin M, Mustapha A, et al. Oral bacterial deactivation using a low-temperature atmospheric argon plasma brush. *J Dent*. 2011 ; 39(1) : 48–56. doi.10.1016/j.jdent.2010.10.002
26. Liu D, Xiong Z, Du T, Zhou X, Cao Y, Lu X. Bacterial-killing effect of atmospheric pressure non-equilibrium plasma jet and oral mucosa response. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2011 ; 31(6) : 852–6. doi.10.1007/s11596-011-0690-y
27. Al-Niaimi A, Rice LW, Shitanshu U, Garvens B, Fitzgerald M, Zerbel S, et al. Safety and tolerability of chlorhexidine gluconate (2%) as a vaginal operative preparation in patients undergoing gynecologic surgery. *Am J Infect Control*. 2016 ; 44(9) : 996–998. doi.10.1016/j.ajic.2016.02.036
28. Christersson LA, Zambon JJ, Genco RJ. Dental bacterial plaques. *J Clin Periodontol*. 1991 ;18(6) : 441–446. doi.10.1111/j.1600-051X.1991.tb02314.x
29. Delben JA, Zago CE, Tyhovych N, Duarte S, Vergani CE. Effect of atmospheric-pressure cold plasma on pathogenic oral biofilms and in vitro reconstituted oral epithelium. *PloS One*. 2016 ;11(5) : e0155427. doi.10.1371/journal.pone.0155427
30. Coenye T, Nelis HJ. In vitro and in vivo model systems to study microbial biofilm formation. *J Microbiol Methods*. 2010 ; 83(2) : 89–105. doi.10.1016/j.mimet.2010.08.018
31. Lee K, Paek K, Ju W-T, Lee Y. Sterilization of bacteria, yeast, and bacterial endospores by atmospheric-pressure cold plasma using helium and oxygen. *J Microbiol*. 2006 ; 44(3) : 269–275.

32. Duske K, Jablonowski L, Koban I, Matthes R, Holtfreter B, Sckell A, et al. Cold atmospheric plasma in combination with mechanical treatment improves osteoblast growth on biofilm covered titanium discs. *Biomaterials*. 2015 ; 52 : 327-34.doi.10.1016/j.biomaterials.2015.02.035
33. Fricke K, Duske K, Quade A, Nebe B, Schroder K, Weltmann K-D, et al. Comparison of Nonthermal Plasma Processes on the Surface Properties of Polystyrene and Their Impact on Cell Growth. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2012 ; 40(11) : 2970–2979.
34. Kim MC, Yang SH, Boo J-H, Han JG. Surface treatment of metals using an atmospheric pressure plasma jet and their surface characteristics. *Surf Coat Technol*. 2003 ; 174 : 839–844. doi.10.1016/S0257-8972(03)00560-7
35. Pinto CF, Leme AFP, Cavalli V, Giannini M. Effect of 10% carbamide peroxide bleaching on sound and artificial enamel carious lesions. *Braz Dent J*. 2009 ; 20(1) : 48–53. doi.10.1590/S0103-64402009000100008
36. Nelson AE, Hildebrand NK, Major PW. Mature dental enamel [calcium hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] by XPS. *Surf Sci Spectra*. 2002 ; 9(1) : 250–259. doi.10.1116/11.20030701
37. Lu HB, Campbell CT, Graham DJ, Ratner BD. Surface characterization of hydroxyapatite and related calcium phosphates by XPS and TOF-SIMS. *Anal Chem*. 2000 ; 72(13) : 2886–2894. doi.10.1021/ac990812h
38. Jones CG. Chlorhexidine : is it still the gold standard ? *Periodontol* 2000. 1997 ;15(1) : 55–62.doi.10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x
39. Li Y, Pan J, Ye G, Zhang Q, Wang J, Zhang J, et al. In vitro studies of the antimicrobial effect of non-thermal plasma-activated water as a novel mouthwash. *Eur J Oral Sci*. doi.10.1111/eos.12374
40. Liu ZC, Liu DX, Chen C, Li D, Yang AJ, Rong MZ, et al. Physicochemical processes in the indirect interaction between surface air plasma and deionized water. *J Phys Appl Phys*. 2015 ; 48(49) : 495201.
41. Wei G-X, Campagna AN, Bobek LA. Effect of MUC7 peptides on the growth of bacteria and on *Streptococcus mutans* biofilm. *J Antimicrob Chemother*. 2006 ; 57(6) : 1100–1109.doi.10.1093/jac/dkl120

42. Takahashi N, Schachtele CF. Effect of pH on the growth and proteolytic activity of *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides intermedius*. *J Dent Res*. 1990 ; 69(6) : 1266–1269.
43. Shaw L, Smith AJ. Paediatric Dentistry : Dental erosion—the problem and some practical solutions. *Br Dent J*. 1999 ;186(3) : 115–118. doi:10.1038/sj.bdj.4800037
44. Ikawa S, Kitano K, Hamaguchi S. Effects of pH on Bacterial Inactivation in Aqueous Solutions due to Low-Temperature Atmospheric Pressure Plasma Application. *Plasma Process Polym*. 2010 ; 7(1) : 33–42. doi.org/10.1002/ppap.200900090
45. Nayansi Jha, Jae Jun Ryu, Eun Ha Choi, and Nagendra Kumar Kaushik Generation and Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species Induced by Plasma, Lasers, Chemical Agents, and Other Systems in Dentistry. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.doi.10.1155/2017/7542540
46. Miletic M, Mojsilovic S, Dordevic IO, Maletic D, Puač N, Lazovic S, et al. Effects of non-thermal atmospheric plasma on human periodontal ligament mesenchymal stem cells. *J Phys Appl Phys*. 2013 ; 46(34) : 345401.
47. Graves DB. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J Phys Appl Phys*. 2012 ; 45(26) : 263001.
48. Kashyap R. SHED - Basic Structure for Stem Cell Research. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015 ; 9(3) : ZE07-ZE09. doi.10.7860/JCDR/2015/9871.5636
49. Kalghatgi S, Friedman G, Fridman A, Clyne AM. Endothelial Cell Proliferation is Enhanced by Low Dose Non-Thermal Plasma Through Fibroblast Growth Factor-2 Release. *Ann Biomed Eng*. 2010 ; 38(3) : 748-57.
50. Ponnaiyan D, Jegadeesan V. Comparison of phenotype and differentiation marker gene expression profiles in human dental pulp and bone marrow mesenchymal stem cells. *Eur J Dent*. 2014 ; 8(3) : 307.doi : 10.4103/1305-7456.13763
51. Acharya A, Shetty S, Deshmukh V. Periodontal ligament stem cells : an overview. *J Oral Biosci*. 2010 ; 52(3) : 275–282. doi.10.2330/jorlabiosci.52.275
52. Rodríguez-Lozano FJ, Bueno C, Insausti CL, Meseguer L, Ramirez MC, Blanquer M, et al. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues. *Int Endod J*. 2011 ; 44(9) : 800–806. doi .10.1111/j.1365-2591.2011.01877.x

53. Kieft IE, Kurdi M, Stoffels E. Reattachment and apoptosis after plasma-needle treatment of cultured cells. *IEEE Trans Plasma Sci.* 2006 ; 34(4) : 1331–1336. doi:10.1109/TPS.2006.876511
54. Kieft IE, Darios D, Roks AJ, Stoffels E. Plasma treatment of mammalian vascular cells : a quantitative description. *IEEE Trans Plasma Sci.* 2005 ; 33(2) : 771–775. doi:10.1109/TPS.2005.844528
55. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* Sept 2008 ; 35 : 286-91.
56. Koban I, Jablonowski L, Kramer A, Weltmann K-D, Kocher T. Medical Plasma in Dentistry : A Future Therapy for Peri-implantitis. In : *Plasma for Bio-Decontamination, Medicine and Food Security.* Springer, Dordrecht ; 2012 : 191-200.
57. Yang Y, Guo J, Zhou X, Liu Z, Wang C, Wang K, et al. A novel cold atmospheric pressure air plasma jet for peri-implantitis treatment: An in vitro study. *Dent Mater J.* 2018 ; 37(1) : 157–166.
58. Pan H, Wang G, Pan J, Ye G, Sun K, Zhang J, et al. Cold plasma-induced surface modification of heat-polymerized acrylic resin and prevention of early adherence of *Candida albicans*. *Dent Mater J.* 2015 ; 34(4) : 529-36.
59. Schwartz Z, Olivares-Navarrete R, Wieland M, David L, Cochran Barbara D, Boyan. Mechanisms regulating increased production of osteoprotegerin by osteoblasts cultured on microstructured titanium surfaces - *Biomaterials.* 2009 Volume 30, Issue 20, 3390-3396.
60. Yang Y, Oh N, Liu Y, Chen W, Oh S, Appleford M, et al. Enhancing osseointegration using surface-modified titanium implants. *JOM.* 1 juill 2006 ; 58(7) : 71-6.
61. Marticorena M, Corti G, Olmedo D, Guglielmotti MB, Duhalde S. Laser surface modification of Ti implants to improve osseointegration. *J Phys Conf Ser.* 2007 ; 59(1) : 662.
62. Preissner S, Wirtz HC, Tietz A-K, Abu-Sirhan S, Herbst SR, Hartwig S, et al. Bactericidal efficacy of tissue tolerable plasma on microrough titanium dental implants : An in-vitro-study. *J Biophotonics.* 2016 ; 9(6) : 637–644.
63. Shi Q, Song K, Zhou X, Xiong Z, Du T, Lu X, et al. Effects of non-equilibrium plasma in the treatment of ligature-induced peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2015 ; 42(5) : 478–487.

64. Giro G, Tovar N, Witek L, Marin C, Silva NR, Bonfante EA, et al. Osseointegration assessment of chairside argon-based nonthermal plasma-treated Ca-P coated dental implants. *J Biomed Mater Res A*. 2013 ; 101(1) : 98–103.
65. Canullo L, Peñarrocha D, Clementini M, Iannello G, Micarelli C. Impact of plasma of argon cleaning treatment on implant abutments in patients with a history of periodontal disease and thin biotype : radiographic results at 24-month follow-up of a RCT. *Clin Oral Implants Res*. 2015 ; 26(1) : 8–14.

Les Plasmas froids en Parodontologie : Une nouvelle approche thérapeutique

RESUME EN FRANÇAIS :

La maladie parodontale est une maladie fréquente chez les chirurgien-dentiste et des efforts nouveaux sont faits pour utiliser une nouvelle modalité de traitement dans les thérapies parodontales.

La parodontologie est une spécialité s'ouvrant à un discipline médicale nouvelle : le Plasma médecine.

L'objectif de cette thèse est d'analyser la littérature sur les points clés des traitements parodontaux en relation avec les plasmas froids (effets antibactérien, rôle sur le biofilm bactérien, impact sur la cicatrisation et régénération tissulaire, forme galénique, innocuité sur les tissus parodontaux et implantaire).

TITRE EN ANGLAIS : Cold Atmospheric Plasmas in Periodontology : A new therapeutic approach

RESUME EN ANGLAIS :

Periodontal disease is a common disease well known by dentists and new efforts are being made to develop a new approaches in periodontal therapy.

Periodontology is a speciality that underlies a new medical discipline : Plasma Medicine.

The objective of this thesis is to analyze the literature on the key points of periodontal treatments in relation to cold plasmas (antibacterial effects, role on bacterial biofilm, impact on healing and tissue regeneration, galenic form, safety on periodontal and implant tissues)

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : Plasmas froids, Plasmas non-thermique, Parodontologie, Thérapeutique

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 THESE : Docteur Sara LAURENCIN