

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Lucas RIAZUELO**

le 20 Septembre 2021

**Acceptabilité des patients vis à vis des procédures d'ingénierie tissulaire par  
cellules stromales mésenchymateuses allogéniques issues du tissu adipeux :  
une analyse qualitative auprès de patients atteints de parodontite**

Directeur de thèse : Dr Paul MONSARRAT

Co-directeur de thèse : Dr Mathieu MARTY

**JURY**

Président : Pr Philippe KEMOUN

1er assesseur : Dr Alexia VINEL

2e assesseur : Dr Mathieu MARTY

3e assesseur : Dr Paul MONSARRAT

4e assesseur : Dr Valérie PLANAT-BENARD

# Liste des enseignants

\*\*\*



## Faculté de Chirurgie Dentaire

### ➔ DIRECTION

#### DOYEN

M. Philippe POMAR

#### ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT  
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

#### DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

#### PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

### ➔ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +  
M. Jean-Philippe LODTER +  
M. Gérard PALOUDIER  
M. Michel SIXOU  
M. Henri SOULET

#### CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)  
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)  
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)  
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)  
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

### ➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

## Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

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

#### ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE  
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY  
Assistants : Mme Marion GUY-VERGER, Mme Alice BROUTIN (associée)  
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE.

#### ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG  
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

### 56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES  
Assistant : M. Julien ROSENZWEIG  
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme Géromine FOURNIER  
M. Fabien BERLIOZ, M. Jean-Philippe GATIGNOL, Mme Carole KANJ

## Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

### 57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

#### PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL  
Assistants : Mme Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN  
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE  
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

### CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY  
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS  
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE  
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,  
M. Jérôme SALEFRANQUE.

### BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN  
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE  
Assistants : Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI  
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

## **Section CNU 58 : Réhabilitation Orale**

### 58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

#### DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER  
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE  
Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme. Manon SAUCOURT  
M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX  
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

#### PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR  
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT, M. Antoine GALIBOURG,  
Assistants : M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE  
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,  
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA, M. Victor EMONET-DENAND  
M. Thierry DENIS

#### FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONIOI, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT, M. Thibault CANCEILL  
Assistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES  
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 01septembre 2021

## Remerciements

### A ma famille

A ma mère et à mon père, pour votre soutien pendant toute ces années d'étude, vous m'avez beaucoup apporté et je n'en serais pas là sans vous

A ma sœur, qui me rends très fier et m'inspire, pour ne pas m'avoir (trop) victimisé quand j'étais petit

A Bibou, pour être le meilleur neveu du monde

A Bruno, pour supporter ma sœur et pour nous inviter dans la future piscine

A Yoyo, pour toujours m'avoir encouragé dans les moments importants

Et à Alex (et oui tu vas dans la famille) pour les années d'amitié et les souvenirs. J'espère qu'on continuera à aller en Espagne longtemps (et que tu y survivras)

### A Julie

Pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien, et pour toutes les aventures que l'on va vivre ensemble. Tu me rends très heureux, te quiero (mais prends pas la grosse tête quand même)

### A mes amis

A Vincent, pour tous les moments de rigolades (une pensée émue pour le réveil dans la tempête en Norvège) et pour être resté mon pote malgré ma prestation aux TPE

A Robin, pour ton humour, la synthwave, le déhanché, mais pas pour ta résistance au rhum

A Paul, pour les memes et pour les soirées aux botanistes. On finira Sense 8 un jour, c'est un plan sans accros

A Hugo, pour ta sagesse, pour nous supporter depuis si longtemps et pour les leçons de surf

A Fanny, pour avoir partagé cette année de colocation et pour les soirées Mario kart

A Guigui, pour les soirées nanar incroyables, tu nous manques (un peu, parfois)

A Romain pour les dimanches de cuissots foots et les aprèm skatepark

A Neïla, Marine, Julie, Chloé, Claire Valentin, Laurène, Quinine (et Ezra ou Zoé ?)

A Erlann, Baptiste, Marjo, Valentin, Anto, Marie, Hugo, Nico, Jean et à toute la décadence

A Elsa, pour la traduction

A Gilles pour les leçons avisées, et au cabinet de Bagatelle pour l'accueil.

Aux patients qui ont accepté de répondre aux entretiens et à tous ceux que j'oublie mais qui sont présent dans ma vie

*A pépé, mémé et tonton*

A notre président du jury,

Monsieur le Professeur **Philippe KEMOUN**

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

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider notre jury de thèse.  
Nous vous remercions pour l'enseignement que vous nous avez transmis et espérons  
que ce travail témoignera du respect que nous vous portons.*

A notre jury,

Madame le Docteur **Alexia VINEL**

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

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.  
Nous sommes admiratifs de la qualité de vos enseignements cliniques et théoriques.  
Nous vous remercions également d'avoir organisé les entretiens avec les patients.  
Soyez assurée de notre plus grande estime.*

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur **MONSARRAT Paul**

- Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier en Odontologie
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale
- Diplôme universitaire de Recherche Clinique en Odontologie
- Habilitation à Diriger les Recherches (HDR)
- Lauréat de la faculté de Médecine Ranguel et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse, nous vous en sommes sincèrement reconnaissants.*

*Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre implication dans ce travail, mais aussi pour votre enseignement tout au long de ces années d'études.*

*Veillez trouver dans cette thèse l'expression de toute notre gratitude*

A notre co-directeur de thèse,

Monsieur le Docteur **MARTY Mathieu**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- CES de Chirurgie Dentaire Odontologie Pédiatrique et Prévention
- CES de Physiopathologie et diagnostic des dysmorphies crânio-faciales
- Master 2 "Sciences de l'éducation Université" Paul VALÉRY Montpellier 3

*Nous vous remercions d'avoir accepté de codiriger cette thèse.  
Vos connaissances nous ont permis de la mener à bien, nous vous en sommes  
reconnaisants.  
Nous vous remercions également pour votre enseignement et votre humour.  
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre respect.*

A notre invité,

Madame le Docteur Valérie PLANAT BENARD

- Maître de Conférence des Universités, Université Paul Sabatier Toulouse 3,
- Habilitation à Diriger les Recherches,
- Co-directrice de l'Équipe 4 de l'Institut RESTORE

*Nous vous remercions d'avoir accepté notre invitation de siéger dans ce jury.  
Votre expertise a été d'une aide précieuse, nous vous en sommes reconnaissants.  
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude.*

## Liste des abréviations

PST : Periodontal Screening Test

ASC : adipose derived stromal/stem cells

CSM : cellules souches/stromales mésenchymateuses

ISCT : International Society for Cell & Gene Therapy

AMM : Autorisation de mise sur le marché

EFS : Etablissement français du sang

CPITN : Community periodontal index of treatment needs

CHU : Centre hospitalier universitaire

## Table des matières

Liste des enseignants .....	2
Remerciements.....	4
Table des matières.....	5
Introduction.....	12
I. Analyse bibliographique.....	13
A. Parodontite.....	13
B. Conséquences sociales et personnelles de la parodontite.....	17
C. Echec des thérapeutiques actuelles .....	19
D. Nouvelles thérapeutiques à base d'ASC.....	20
E. Rationnel de ce projet .....	22
II. Etude qualitative .....	23
A. Justification de la méthodologie .....	23
B. Objectifs.....	23
C. Population d'étude et recueil des données.....	23
D. Analyse des données .....	30
E. Considérations éthiques .....	30
III. Résultats.....	30
A. Thème 1 : Les conditions que le traitement devra remplir .....	32
B. Thème 2 : La perception de la maladie .....	33
C. Thème 3 : La perception des nouveaux traitements, de la science, des soignants 36	
D. Thème 4 : Le contenu du traitement .....	40
E. Bilan.....	45
IV. Discussion.....	49
Conclusion .....	55
Bibliographie.....	56
Table des figures .....	62

## Introduction

La maladie parodontale est un véritable problème de santé publique. Il s'agit de la sixième maladie la plus prévalente dans le monde et de la principale cause de perte de dent chez l'adulte. En France, la moitié des 35-64 ans souffrent de parodontites. De plus, son incidence augmente avec l'âge et il est donc probable que sa prévalence continue de progresser avec l'allongement de l'espérance de vie de la population mondiale (1), (2), (3), (4), (5).

Dans ce contexte, les thérapeutiques de régénération parodontale se distinguent comme des traitements d'avenir. Les techniques actuelles comme la régénération tissulaire guidée, l'utilisation de dérivés protéiques de la matrice de l'émail, ou les greffes d'os sont des outils qui ont prouvés leur efficacité mais qui souffrent cependant d'un manque de prédictibilité dans leurs résultats et qui n'entraînent au mieux qu'une régénération partielle (6), (7).

L'équipe Toulousaine a développé une nouvelle thérapeutique basée sur l'utilisation de cellules stromales mésenchymateuses allogéniques issues du tissu adipeux dans un hydrogel de lysat plaquettaire allogénique. Les données in-vitro et in-vivo (modèle petit et gros animal) démontrent l'innocuité et l'efficacité de cette thérapeutiques. L'étude REPHASE (pour REstoring Periodontal Homeostasis using Adipose StEm cells) aura ainsi pour objectif de tester son efficacité thérapeutique chez l'Homme dans une étude de Phase I/II. Avant de mettre en place cette étude, nous avons voulu anticiper les craintes/croyances/comportement des futurs patients vis-à-vis de cette thérapeutique. Sa constitution particulière, plus précisément le fait qu'il contienne des cellules et qu'en plus celles-ci proviennent de donneurs, peut être un frein à son acceptabilité auprès des patients. Ainsi, afin d'estimer cette acceptabilité, une étude qualitative sous la forme d'entretiens semi-dirigés a été réalisée avec des patients suivis pour leur parodontite dans le service d'Odontologie du CHU de Toulouse.

Ce travail débutera par la définition des termes du sujet, puis dans un second temps présentera les résultats de l'étude qualitative et enfin la dernière partie consistera à une discussion autour de ces résultats.

# I. Analyse bibliographique

## A. Parodontite

Le parodonte est défini comme l'ensemble des tissus de soutien des dents. Il comprend le parodonte profond (complexe ciment radiculaire - ligament parodontal ou desmodonte - os alvéolaire) assurant l'ancrage de la dent dans son alvéole osseuse, et le parodonte superficiel (la gencive) qui protège cette articulation dentoalvéolaire. Le renouvellement cellulaire du conjonctif parodontal, assuré par les progéniteurs gingivaux et du ligament parodontal, est maintenu par une immunité gingivale supra-physiologique qui contient en permanence la virulence potentielle de l'écosystème microbien oral selon une homéostasie gingivale hôte/microbiote (8). L'ancrage parodontal peut donc être considéré comme une articulation septique.

La rupture de l'homéostasie gingivale hôte/microbiote (8) consécutive au déséquilibre entre le facteur microbien dysbiotique et les défenses de l'hôte (les raisons précises de cette rupture d'équilibre restent à décrypter) peut alors entraîner l'installation d'une inflammation gingivale qui ne se résout pas, puis qui s'étend au parodonte profond en favorisant la contamination des surfaces radiculaires par le biofilm bactérien pathologique. L'ancrage parodontal est alors détruit et se forme l'entité pathognomonique de la maladie : la poche parodontale (9), (10) d'anatomie plus ou moins complexe, dont seule la forme « infra-osseuse » ou « verticale » peut, dans certaines conditions, être réparée et parfois régénérée.

La classification la plus récente des parodontites, mise à jour en 2017, repose sur leurs aspects cliniques et leurs thérapeutiques (Figure 1).

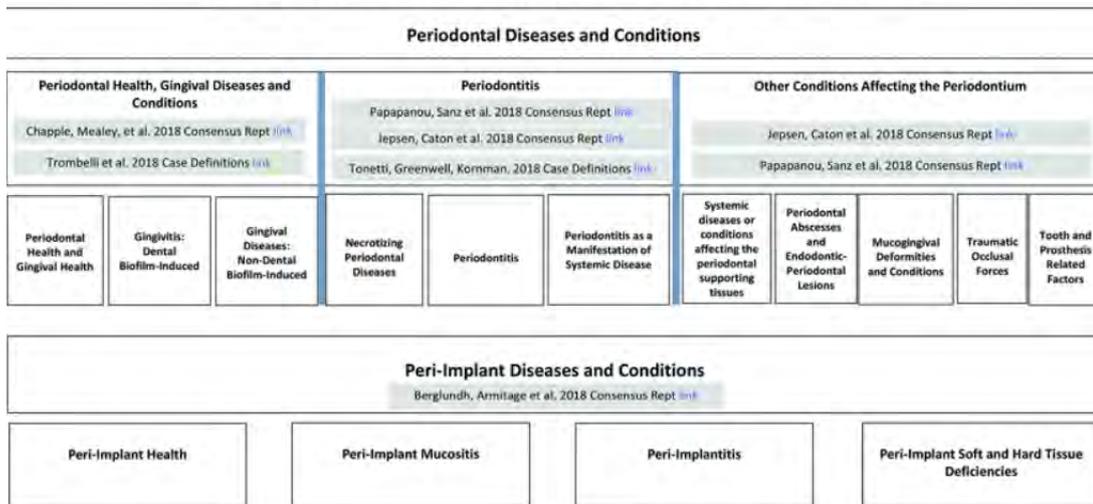


Figure 1 Classification des maladies et affections parodontales et péri-implantaires (11)

Cette classification distingue (12) :

- Les gingivites : elles n'évoluent pas forcément vers une parodontite mais en sont le préambule obligatoire. Elles peuvent être liées à la plaque (avec une influence possible de facteurs systémiques ou locaux) ou non (certaines maladies auto-immunes)
- Les parodontites associées à un déséquilibre de la flore buccale, dont la classification ne repose plus comme avant sur l'aspect agressive/chronique mais sur un système de stades et de grades détaillés dans la Figure 2.

## STADES : SÉVÉRITÉ - COMPLEXITÉ

		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Sévérité	→ Perte d'attache interdentaire*	1 à 2 mm	3 à 4 mm / non	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	→ Alvéolyse radiographique	< 15%	15 à 33%	≥ 50%	≥ 50%
	→ Dents absentes pour raisons parodontales	0	0	≤ 4	≥ 5
Complexité	→ Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 6 mm
	→ Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement	Horizontale essentiellement	Verticale ≥ 3 mm	Verticale ≥ 3 mm
	→ Lésions inter-radicales	Non ou classe I	Non ou classe I	Classes II ou III	Classes II ou III
	→ Défaut cristallin	Non ou léger	Non ou léger	Modéré	Sévère
	→ Besoin en réhabilitation complexe**	Non	Non	Non	Oui
Étendue	→ Elle est considérée comme localisée lorsqu'elle touche < 30% des dents et généralisée si elle touche > 30% des dents				

## GRADES : RAPIDITÉ DE PROGRESSION

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

\*au site le plus atteint. \*\*à moduler en fonction de dysfonction masticatoire, de trauma occlusal secondaire (mobilité ≥ 2), d'effondrement occlusal, de moins de 20 dents résiduelles (10 paires antagonistes)... \*\*\*attention à certaines formes spécifiques avec atteinte des molaires/incisives

Figure 2 Extrait de la nouvelle classification (12)

- Les maladies parodontales nécrisantes
- Les parodontites comme manifestation de troubles et affections systémiques
- Les autres troubles pouvant affecter le parodonte et qui ne sont ni des gingivites ni des parodontites (par exemple une lésion endo-parodontale)
- Les pathologies péri-implantaires

Des groupes spécifiques de microorganismes sont observés dans les différents types de maladies parodontales, mais cela n'est pas suffisant pour expliquer l'hétérogénéité des formes cliniques. En effet, les maladies parodontales ne peuvent pas être décrites en s'intéressant seulement à la composante bactérienne. L'ancrage parodontal est naturellement septique et dans des conditions physiologiques, la virulence potentielle du biofilm buccal est en permanence contenue par l'immunité gingivale, sans générer la moindre inflammation. Cependant, lorsqu'un déséquilibre apparaît entre la flore microbienne (on la qualifiera alors de dysbiotique avec présence d'espèces virulentes) et les défenses de l'hôte, cela crée une rupture de l'homéostasie gingivale et le cercle vicieux commence alors. En effet, la disparition des tissus de soutien n'est pas directement due à la présence du biofilm mais à l'hyperactivité de la réaction immunitaire générée (13). Les maladies parodontales peuvent ainsi être qualifiées de pathologies

inflammatoires chroniques dysbiotiques, où dysbiose et inflammation sont alternativement à l'origine de la destruction et de tentatives de réparations tissulaires (14).

Les mécanismes déclenchants et entretenant une parodontite ne sont donc pas clairs. La difficulté est de savoir s'il faut interpréter le passage d'une flore commensale à une flore dysbiotique comme une cause ou une conséquence de la réaction de défense de l'hôte. Cependant le maintien du niveau inflammatoire élevé dépend de la susceptibilité propre de l'individu et de son mode de vie. Ainsi, certains patients avec beaucoup de plaque ne développeront pas de parodontite et à l'inverse des formes particulièrement agressives de parodontites juvéniles peuvent être décrites chez des sujets en bonne santé et ayant une bonne hygiène dentaire (15).

Ces éléments montrent l'importance de la composante individuelle dans l'évolution de la maladie. Différents facteurs de risques à la maladie parodontale ont ainsi été identifiés. Le terme « risque » souligne qu'il n'y a pas forcément de causalité directe : la présence d'un ou plusieurs de ces facteurs ne va pas systématiquement déclencher la maladie, mais peut directement ou indirectement favoriser son apparition et/ou en aggraver les conséquences. On peut citer :

- Le tabagisme : avec un risque 2,5 à 6 fois supérieur de développer une parodontite chez un fumeur par rapport à un non-fumeur (16).
- La réponse de l'hôte, évaluable notamment par le PST (*Periodontal Screening Test*) permettant de déterminer la susceptibilité génétique d'un individu à la parodontite : les individus positifs ont tendance à surproduire l'interleukine- $1\beta$  ce qui favorise des réactions inflammatoires très intenses (17).
- L'avancée en âge : la sénescence diminue les capacités de régénération et altère les mécanismes immunomodulateurs (18).
- Le sexe : les parodontites sévères seraient plus fréquentes chez l'homme (18).
- Le stress : la production de cortisol altère la réponse immunitaire (18).
- Les maladies systémiques : de nombreuses maladies ou troubles systémiques sont associés aux parodontites. On peut citer pour leur fréquence importante le diabète (les sujets diabétiques ont un facteur de risque 2,5 à 4 fois plus élevé de développer une parodontite que les non diabétiques) (19) et le

syndrome métabolique (troubles lipidiques, glucidiques et vasculaires fréquemment observés chez les patients en surpoids) (20).

## B. Conséquences sociales et personnelles de la parodontite

La gingivite est une des maladies les plus fréquentes chez l'homme et la parodontite sévère correspond à la 6<sup>ème</sup> maladie la plus prévalente dans le monde, ce qui représente 743 millions de personnes affectées (1). Les parodontites sont la principale cause de perte de dents chez l'adulte (2). En France, la gingivite chronique touche 52 % des individus et 27 % présentent une parodontite chronique (3).

L'étude de la prévalence des formes chroniques constitue un des marqueurs du niveau de santé d'une population de par l'association entre son incidence et l'accumulation de facteurs de risques. De plus, la fréquence et la sévérité des parodontites augmentent avec l'âge, avec un pic d'incidence à 60 ans (4). Or, la proportion mondiale des plus de 60 ans, qui représente 11% de la population mondiale en 2000, est amenée à doubler en 2050 pour atteindre 22% (21). Dans ce contexte de vieillissement global de la population, la lutte contre les parodontites est donc un des enjeux majeurs pour essayer d'augmenter l'espérance de vie en bonne santé c'est-à-dire le nombre d'années qu'une personne peut compter vivre sans souffrir d'incapacités dans les gestes de la vie quotidienne (source : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques du Ministère de la Santé). En 2016, elle s'élève en France à 64,1 ans pour les femmes et à 62,7 ans pour les hommes. Alors que l'espérance de vie augmente, ce chiffre reste stable depuis 10 ans, reflète notamment de l'augmentation de la durée de vie de personnes souffrant d'incapacités (22).

Cette notion de morbidité concerne particulièrement les parodontites car les conséquences personnelles de ces maladies peuvent être lourdes. Les mobilités et les édentements impactent les fonctions orales avec un retentissement sur la mastication, la nutrition, la phonation avec de surcroît des conséquences psychologiques en générant une gêne vis-à-vis du sourire et en diminuant l'estime de soi. La qualité de vie est globalement affectée (1).

Dans les pays les plus développés, les progrès scientifiques et médicaux des dernières décennies ont favorisé une transition démographique où diminue la mortalité liée aux maladies infectieuses et infantiles, mais où augmente la prévalence de

pathologies chroniques non contagieuses et fréquentes chez l'adulte. Dans ces pays à revenu élevé, environ les deux tiers des décès sont attribués à ces maladies (23). Cela s'explique notamment par une augmentation de l'exposition de leur population à des facteurs de risques comme l'inactivité physique, la malnutrition, le tabagisme ou encore l'obésité (24). Il s'agit principalement de pathologies cardiaques, pulmonaires, de cancers ou encore du diabète (25).

Or comme vu précédemment, ces différents facteurs de risques favorisent également les parodontites. Cela montre le lien étroit existant entre les parodontites et les pathologies chroniques de l'hôte, et plus largement son état de santé général. Les dégâts causés par les parodontites ne se limitent pas à la sphère orale mais ont un impact sur l'ensemble de l'organisme. La dysbiose et l'inflammation prolongée finissent par avoir un retentissement systémique via la libération dans la circulation générale de bactéries, de leurs toxines, ou encore de médiateurs pro inflammatoires (26). De façon indirecte, les difficultés dans l'alimentation et les retentissements sur le psychisme vont aussi fragiliser l'hôte. S'il ne s'agit pas d'un lien de causalité directe, il est probable que les parodontites soient impliquées dans la pathogénicité d'autres maladies chroniques. Une relation d'entretien bidirectionnelle et ainsi suspectée avec plus de 57 pathologies générales (27).

D'un point de vue strictement économique enfin, les maladies parodontales génèrent des dépenses importantes et mieux les soigner permettrait donc de limiter les coûts directs et indirects de santé. Le coût global de la perte de productivité lié aux parodontites sévères est estimé à 54 milliards de dollars par an (1).

### C. Echec des thérapeutiques actuelles

Comme développé dans la partie A, les parodontites sont des pathologies inflammatoires chroniques dysbiotiques. L'objectif des thérapeutiques de régénération parodontale est donc de diminuer la flore dysbiotique et l'inflammation résiduelle d'une part et d'assurer la régénération tissulaire *ad integrum* de l'autre (des différents tissus calcifiés et conjonctifs de cette articulation).

L'hygiène quotidienne du patient associée à un débridement radiculaire non chirurgical constitue actuellement le *gold standard* de la thérapeutique initiale et peuvent parfois suffire à stabiliser une parodontite active (28). C'est une fois cette phase assurée que les techniques de régénération peuvent être mises en place, notamment sur les poches résistantes à la thérapeutique initiale. En effet, le mode de cicatrisation spontané du parodonte n'est pas la régénération des structures détruites (retour des tissus à leur état initial avant leur destruction) mais la réparation, via la formation d'un épithélium long de jonction (29).

Sur ces lésions persistantes, un débridement chirurgical via la levée d'un lambeau est indiqué et reste le *gold standard*. Les thérapeutiques de régénération interviennent en complément de cette procédure et visent à favoriser le maintien du caillot de fibrine issu de la coagulation post-chirurgicale et de « bio-modifier » la lésion afin de permettre le recrutement des progéniteurs desmodontaux endogènes.

Or, les différentes techniques de régénération actuelles sont soumises à une grande variabilité dans leurs résultats (6), (30). En effet, les techniques comme par exemple la régénération tissulaire guidée, les greffes osseuses avec de l'os autogène, allogène, xénogène ou des substituts osseux (polymères, biocéramiques, bioverres), ou encore l'utilisation de dérivés de la matrice de l'émail (Emdogain®) pourraient permettre des améliorations plus importantes de la régénération parodontale qu'un débridement radiculaire chirurgical seul, mais leurs résultats sont peu prévisibles (7) et n'entraînent au mieux qu'une régénération partielle (6).

Le déclenchement et l'évolution d'une parodontite est corrélé à des facteurs systémiques propres au patient. Il est donc probable que le succès des thérapeutiques régénératrices soit également influencé par des composantes liées aux patients. La persistance de conditions locales inadaptées de dysbiose et d'inflammation résiduelle freinent le recrutement des progéniteurs endogènes et la régénération des lésions (31). En

conséquence, des thérapeutiques permettant de rétablir l'homéostasie tissulaire au long court devraient permettre de régénérer l'ancrage parodontal de manière plus prédictible et durable.

#### D. Nouvelles thérapeutiques à base de cellules souches/stromales mésenchymateuses dérivée du tissu adipeux

L'ingénierie tissulaire est un domaine des biotechnologies qui développe l'utilisation conjointe de biomatériau biodégradable vecteur de facteurs de croissance ou de molécules bioactives et/ou de cellules à potentiel régénératif. Ce type de thérapeutique est en cours de développement à Toulouse pour essayer de régénérer des lésions parodontales à l'aide de cellules souches.

Le terme cellule souche se base sur l'observation suivante : au cours de leur existence, les êtres vivants multicellulaires sont soumis continuellement à la mort des différentes cellules qui les constituent. Pourtant l'intégrité, tant quantitative que fonctionnelle, de leurs organes et de leurs tissus est maintenue (32). Cela implique donc un flux constant de renouvellement cellulaire. Cette fonction est assurée par les cellules souches. Elles jouent un rôle central lors du développement des organismes, et elles se conservent au cours de la vie pour maintenir leur intégrité en participant au *turn over* permanent des différentes cellules du corps. Pour les définir, on utilise généralement les critères (33) d'immaturité, de capacité à renouveler le tissu d'origine et la capacité d'auto-renouvellement.

Mais les cellules souches sont une population hétérogène. Les cellules des tous premiers stades du développement embryonnaire sont capables de donner tout un organisme, mais les cellules souches retrouvées chez l'homme sont à un stade plus avancé de différenciation. Elles sont dites multipotentes et ne peuvent donner qu'un groupe de cellules prédéfini. L'exemple le plus connu est celui des cellules souches hématopoïétiques, retrouvées dans la moelle osseuse et capables d'engendrer toutes les cellules sanguines (32). Hormis ces cellules souches hématopoïétiques, on retrouve dans la moelle osseuse, mais également dans tous les tissus conjonctifs de l'organisme adulte, des cellules souches dite mésenchymateuses (CSM). Le terme mésenchymateux est une analogie avec le mésenchyme, le tissu conjonctif embryonnaire à l'origine des tissus de soutien du corps : os, vaisseaux, muscle ou cartilage (34). Ces cellules peuvent se

différencier en ostéoblastes, chondroblastes ou adipocytes. Les CSM peuvent par exemple être retrouvées dans les muscles, le tissu synovial, le placenta ou même les dents. Mais c'est surtout leur localisation dans le tissu adipeux qui s'avère intéressante, étant donné sa facilité d'obtention par liposuction et son rendement important. C'est pour cela que de nombreuses recherches actuelles utilisent des cellules stromales mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux ou ASC (pour adipose derived stromal/stem cells) (33).

Les cellules stromales mésenchymateuses sont théoriquement définies par l'ISCT (35) par :

- l'adhérence au plastique dans des conditions de culture standardisées
- l'expression des marqueurs de surface CD73, CD90 et CD105, à un taux de 95%
- l'absence d'expression des marqueurs hématopoïétique CD34, CD45, CD14, CD19 ainsi que des molécules de surface HLA-DR
- la capacité d'auto-renouvellement et de différenciation *in vitro* en ostéoblastes, adipocytes, et chondrocytes.

La fonction de « régénération » de ces cellules souches ne se limite pas à un processus de repopulation par multiplication/différenciation. Elles influencent l'environnement qui les entourent par de nombreuses sécrétions et participent ainsi, via des processus autocrines et paracrines, à l'homéostasie et au bon fonctionnement du tissu qu'elles soutiennent. Les cellules souches ont des propriétés immunomodulatrice, sécrétrice de facteurs de croissances et de chémokines (favorisant la prolifération cellulaire et l'angiogenèse), anti-fibrotique, anti-apoptotique et anti-microbienne (36).

Ces cellules ont donc un grand potentiel thérapeutique. Grâce à leurs propriétés de plasticité (capacité de transiter d'un état de différenciation vers un autre en fonction de leur environnement) et à leur flexibilité (capacité d'adapter au cours du temps leur sécrétion en fonction de l'évolution du tissu en train de cicatriser) (33) elles favorisent l'apparition d'un environnement propice à la survie cellulaire dans la zone où elles sont implantées. Ces différentes caractéristiques expliquent que les CSM soient étudiées dans le traitement de nombreuses pathologies. Notamment les affections ayant une composante inflammatoire importante, comme par exemple l'ostéoarthrite (37) ou l'ischémie des membres inférieur chez les diabétiques (38), où elles ont démontré leur innocuité et leur

efficacité. Ces cellules ont déjà une AMM (autorisation de mise sur le marché) dans une utilisation hospitalière pour aider à cicatriser les fistules liées à la maladie de Crohn (39).

En résumé les multiples propriétés des CSM comme leur flexibilité, leur capacités immunosuppressive, pro angiogénique ou encore leur efficacité sur les pathologies inflammatoires et la cicatrisation laisse penser qu'elles pourraient apporter un bénéfice important sur la régénération des lésions parodontales.

De plus, cette thérapeutique régénératrice est développée selon le concept d'ingénierie tissulaire. L'optimisation du potentiel des cellules greffées passe donc par leur association avec des facteurs de croissance et un biomatériau porteur (40). Dans la thérapeutique développée à Toulouse pour la régénération des lésions parodontales, les cellules seront administrées dans un biomatériau dérivé de produit sanguin humain : le lysat plaquettaire. Sous sa forme coagulée (hydrogel), il forme un réseau tridimensionnel de fibrine. Celui-ci favorise la colonisation du greffon par les vaisseaux sanguins et permet la délivrance prolongée de facteurs de croissance issus du lysat plaquettaire lui-même, des sécrétions des ASC qu'il contient et également des facteurs de croissance de l'hôte (41). De plus, il pourrait favoriser la survie des ASCs et potentialiser leurs effets (42), (43).

#### E. Rationnel de ce projet

Les développements de l'équipe de recherche Toulousaine semblent démontrer l'efficacité de cette nouvelle thérapeutique hydrogel de lysat plaquettaire avec ASCs pour la régénération des lésions parodontales en pré-clinique (modèle petit et gros animal, validation de l'efficacité et de la tolérance/sécurité). Avant de démarrer les tests cliniques chez l'Homme (et donc une éventuelle mise sur le marché), nous souhaitons analyser leur acceptabilité auprès des futurs patients.

En effet, le caractère bioactif du traitement et le fait qu'il contienne des cellules souches allogéniques et du lysat plaquettaire issus tous les deux de dons risquent de générer de la crainte chez certains patients. Il a donc été décidé d'évaluer cette acceptabilité en réalisant des entretiens avec des patients traités pour une parodontite sévère.

## II. Etude qualitative

### A. Justification de la méthodologie

L'approche choisie dans ce travail est qualitative, via la réalisation d'entretiens semi-dirigés. Cette méthode est particulièrement adaptée pour explorer les avis, habitudes, croyances et caractéristiques personnelles des individus interrogés (44), (45). Les questions sont ouvertes pour laisser plus de liberté à la personne d'exprimer ses idées, et ainsi d'aborder des points qui n'ont pas forcément été anticipés par l'investigateur (46).

### B. Objectifs

L'objectif de ce travail est d'envisager l'acceptabilité du grand public vis à vis des procédures d'ingénierie tissulaire par cellules stromales mésenchymateuses allogéniques issues du tissu adipeux par une analyse qualitative.

### C. Population d'étude et recueil des données

Onze patients atteints de parodontite et suivis dans le service d'Odontologie du CHU de Toulouse ont été interrogés.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient ayant déjà bénéficié d'une thérapeutique parodontale initiale et ayant des lésions parodontales résiduelles (profondeur de poche d'au moins 6 mm) sur au moins deux dents différentes.

Les entretiens ont été réalisés entre mars et juin 2021. Au bout de 11 entretiens la saturation thématique a été atteinte. Les conversations ont été conduites en français pour une durée comprise entre 10 et 20 minutes chacune.

Avant de réaliser le guide d'entretien semi-dirigé destiné aux patients, nous avons souhaité coconstruire celui-ci avec un panel large spectre d'experts dans les domaines de la thérapie cellulaire et de l'ingénierie tissulaire, du cancer, du métabolisme, à la fois acteurs publics et privés.

Les experts suivants ont été interrogés :

- Valérie Planat-Bénard : Maître de Conférence en Biologie, spécialiste des CSMs et de leur utilisation clinique
- Nicolas Espagnole : Chercheur EFS (Etablissement français du sang), spécialiste des CSMs de la moelle osseuse et du lymphome
- Mélanie Gadelorge : Ingénieure EFS, spécialiste des CSMs, ingénierie tissulaire et biomatériaux, spécialiste en translationnel
- Philippe Bourin : Ancien chercheur EFS, spécialiste des CSMs, actuel consultant scientifique pour la société Cell-Easy, producteur de CSMs du tissu adipeux à visée thérapeutique
- Isabelle Ader : Chercheuse en biochimie, spécialiste des questions de cancer
- Sara Laurencin : Maître de Conférences des Universités, Praticien-Hospitalier en parodontologie à la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse
- Philippe Kemoun : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en biologie orale à la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse

Voici les questions qui ont été abordées avec l'ensemble des experts, avec un résumé des réponses/idées obtenues. Les éléments ci-dessous doivent donc être considérés comme des citations (les phrases en italique sont des compléments à la question principale, au cas où celle-ci ne serait pas assez explicite) :

- Pensez-vous qu'utiliser le mot cellule souche est une bonne chose lors de ces entretiens ? *Préférez-vous le terme cellule stromale mésenchymateuse par exemple ? Le fait que le terme cellule souche soit très exploité ces dernières années et connu par une majorité des patients est-il une bonne chose (souvent présenté comme une thérapeutique d'avenir) ou un frein (génère-t-il trop d'attente) ?*

Résumé : Il vaut mieux dire cellule souche que cellule stromale mésenchymateuse qui est trop compliqué. Mais le patient risque de penser à des cellules embryonnaires. Donc même s'il ne pose pas la question il faudra bien lui expliquer que ce sont des cellules souches d'adultes, que l'on en a tous (on peut citer celles de la moelle osseuse en exemple, car elles sont plus connues que celles du tissu adipeux)

- Nous étudions l'acceptabilité d'un traitement de thérapie cellulaire par cellules stromales mésenchymateuses issues du tissu adipeux. Utiliseriez-vous ce terme

tissu adipeux ? *Peut être plutôt gras sous cutané ? Quelle est la manière dont vous avez l'habitude de les présenter ?*

Résumé : Le terme tissu adipeux est bien, la plupart des gens connaissent ce mot. Et on peut toujours dire gras dans un second temps même si cela sera sûrement plus péjoratif. Il faudra bien expliquer que c'est un tissu de réserve très riche en cellules souches. On peut le comparer à la moelle osseuse qui est plus connue, et dire qu'il contient plus de cellules souches et qu'il est plus facile d'accès que cette dernière.

- Pensez-vous qu'il serait plus judicieux de proposer une origine allogénique (banque cellulaire) ou autologue ?

Pour l'allogénique : quelles points pensez-vous essentiels d'aborder avec le patient lorsqu'on lui propose un traitement avec injection de cellules provenant d'une banque cellulaire (origine de ces cellules, fiabilité, risques ?)

Pour l'autologue : est-il judicieux de réinjecter les cellules d'une personne qui souffre de parodontite sachant qu'actuellement on la considère comme un déséquilibre systémique allant au-delà de la sphère buccale ? *Notion de système immunitaire surstimulé, de nécessité de rééduquer l'hôte en plus de traiter l'infection bactérienne, de rétablir une homéostasie entre hôte et flore. Notion aussi d'hôte sensible ? Dans ce contexte, l'origine allogénique n'est-elle pas plus judicieuse, car n'y a-t-il pas un risque que les cellules stromales du patient soient altérées ? Des cellules de patients sains et jeunes permettraient au contraire de lisser la variabilité.*

Résumé : il ne faut pas utiliser le terme allogénique mais dire plutôt cellules issues de donneurs. Il faut alors rassurer les patients quant à la qualité de production et au choix des donneurs qui seront des sujets jeunes et sains. Il faut présenter cela comme un médicament, on veut un traitement le plus homogène possible, il n'est alors pas judicieux de réinjecter les cellules du patient, car on ne peut pas garantir leur efficacité si elles ont baigné dans un état inflammatoire. On ne peut pas être sûr que la parodontite n'ait pas des effets sur tout le corps et donc même potentiellement une influence sur les cellules souches à distance de la bouche, ou qu'il n'existe pas des vulnérabilités individuelles à la parodontite.

- Par rapport au mécanisme d'action des cellules : faut-il le décrire au patient ? Si oui comment ? *L'action des cellules souches est essentiellement due à leurs capacités de sécrétions paracrines : les ASC possèdent des effets antifibrotiques, pro-angiogéniques, immunosuppresseurs et antibactériens susceptibles de contribuer à restaurer l'homéostasie du parodonte. Donc ce n'est pas une régénération par multiplication sur le site implanté mais plus une modification de l'environnement. Faut-il l'expliquer au patient ? Si oui comment ? avec quels mots ?*

Résumé : Bien dire que leur rôle c'est d'agir localement comme un médicament. En entendant cellule ils peuvent penser à première vue qu'elles vont se multiplier et alors ils vont avoir peur d'un cancer. Mais elles sont là pour leur sécrétion et pour leur rôle anti inflammatoire, qui va permettre de rétablir un environnement propice à la régénération et réveiller les cellules du patient. Elles vont venir en soutien et pas en remplacement, et elles seront amenées à disparaître à terme.

- Est-ce que cela va marcher, qu'elle est la prédictibilité ? Peuvent-ils craindre d'être des cobayes de la science ? Y a-t-il un risque de rejet ? Un risque de cancérisation ? Y a-t-il déjà des applications chez l'homme en pratique courante, même dans d'autres disciplines ? Ou cela reste-t-il encore au stade de recherche ? Et s'il y a des applications sur l'homme sont-elles réservées à des affections très graves ? En d'autres termes vous semble-t-il pertinent d'utiliser des cellules souches pour traiter une parodontite, en comparaison avec une pathologie cardiaque par exemple ?

Résumé : Il faut bien leur expliquer que les cellules souches sont déjà utilisées pour d'autres pathologies et ont prouvé leur innocuité. Ils ne sont pas les premiers à en recevoir, la nouveauté est dans l'indication. Ce sont les cellules les plus utilisées en recherche à l'heure actuelle. La parodontite a une composante inflammatoire importante et les cellules souches ont prouvé leur efficacité sur ce type de maladies, comme la maladie de Crohn ou les inflammations articulaires chroniques. On peut aussi faire le parallèle avec la greffe de moelle qui existe depuis longtemps. Par rapport à la pertinence d'utiliser des cellules souches pour traiter la parodontite, et faut justement dire qu'elles ont d'abord été testées sur des

maladies plus invalidantes et que l'on essaie désormais d'étendre les applications. Et il ne faut pas sous-estimer l'impact au long terme de la parodontite, sur la bouche mais aussi sur la santé globale. Et le coût qu'elles génèrent. Les cellules souches ont un coût certes, mais les implants également. Et si elles permettent de limiter les coûts pour la santé publique (moins d'arrêts de travail, espérance de vie en bonne santé augmentée) le succès de leur utilisation n'est pas dénué d'importance.

- Par rapport à l'ingénierie tissulaire : quel coût pour le patient ? Envisagez-vous un déploiement massif de ces procédures dans le futur ? pour le cas plus précis de l'Odontologie : ces traitements seront-ils accessibles en libéral ou réservés au milieu hospitalier ? *Y a-t-il des freins notamment juridiques, d'encadrement strict des thérapeutiques d'ingénierie tissulaire qui pourraient limiter leur déploiement ?*

Résumé : Le coût de fabrication semble être un gros frein pour le déploiement d'une thérapeutique parodontale à base de cellules souches. Il faudrait d'une part qu'elles démontrent leur efficacité, mais aussi que l'on connaisse mieux les conséquences sur la santé globale de cette maladie et donc l'intérêt en terme d'économie sur les dépenses de la sécurité sociale. Or, l'impact sur la santé générale est plus complexe à mettre en évidence que pour des maladies plus invalidantes, comme les cancers par exemple. Pour la question juridique et l'utilisation clinique, certains pensent que cela restera dans le cadre hospitalier (à cause du conditionnement nécessaire), d'autres que cela pourrait devenir un dispositif médical de cabinet de ville. Il est encore difficile d'envisager le futur pour l'instant.

Les questions suivantes ont été posées seulement aux praticiens hospitaliers :

- Pensez-vous que les thérapeutiques cellulaires, associées ou non à un biomatériau, ne seraient justifiées que pour les formes les plus sévères de parodontites ? Lors d'impasses thérapeutiques par exemple ?

Résumé : Il faut valider le traitement sur une maladie pionnière avant de le tester sur une maladie déjà traitée et il faut que ce soit un traitement généralisé, pas sur

une seule poche. On peut imaginer par exemple de faire un surfaçage radiculaire et après d'injecter des cellules souches, même sans chirurgie.

- Qu'attendez-vous des thérapeutiques cellulaires en tant que dentiste ? Etes-vous confronté à des situations où vous pensez qu'elles seraient indiquées ? *Difficulté de prédictibilité des techniques de régénération actuelles ? Difficulté de mise en œuvre ?*

Résumé : Le but n'est pas d'en faire un traitement miracle mais de l'intégrer à la palette thérapeutique. En principe oui, on va sûrement mieux répondre à plusieurs indications. En greffant des cellules avec une efficacité au long terme, on aura moins à réintervenir que les thérapeutiques existantes, on aura un effet rémanent. On ne connaît pas la prédictibilité de ce nouveau traitement mais si on peut refaire un système d'attache complet comme à l'origine, au lieu d'un épithélium long de jonction, ce sera un succès car ce sera plus résistant.

- Pensez-vous que le patient verra d'un bon œil la thérapie cellulaire ? Avez-vous déjà eu des sollicitations de patients ?

Résumé : Cela dépendra des patients, mais il y a en a qui réclament déjà des cellules souches, dès qu'il y a un enjeu comme la conservation des dents.

Dans notre cas il est probable que le biomatériau de soutien des cellules stromales sera d'origine humaine, type coagulat de plaquettes (*il entre dans la composition du milieu de culture des CSMs/ASCs de grade clinique, et offre de nombreux avantages. Sous cette forme coagulée, le lysat plaquettaire forme un hydrogel, réseau de fibrine naturel tridimensionnel mimant une matrice extracellulaire. Il s'agit d'une structure poreuse, bioactive, facilitant la colonisation du greffon par les vaisseaux et permettant la rétention et la délivrance prolongée de facteurs de croissance issus du lysat plaquettaire lui même, de l'activité paracrine des ASCs et des facteurs de croissance de l'hôte*). Rencontrez-vous des freins dans votre pratique vis-à-vis des biomatériaux justement ? *Par exemple vis-à-vis de l'os issu de banques d'os, de l'origine porcine de l'Emdogain® ?*

Résumé : Il y a des freins dans les 2 cas : pour l'origine porcine de l'Emdogain® et pour l'os issu de banque d'os. Mais cela reste rare. Si la personne n'est pas motivée, on peut argumenter. Mais si elle ne veut pas il ne faut pas insister.

A partir des réflexions soulevées par les experts, nous avons pu constituer le canevas d'entretiens semi-dirigé. Ce guide était le suivant, incorporant à la fois les phrases d'introduction du sujet et les thématiques d'accroche (en italique, il s'agit de relances, au cas où le patient bloquerait sur une question) :

1/ Est-ce que votre parodontite vous impacte au quotidien ? Comment se passe votre traitement ? Ce doit être un peu long ? Cela fonctionne complètement ?

2/ Nous travaillons sur une nouvelle thérapie à base de cellules souches, en quelque sorte un médicament avec des cellules souches. Ce n'est pas encore prêt donc nous ne sommes pas en train de vous proposer un traitement mais ça pourrait arriver assez rapidement donc nous essayons de discuter avec les patients pour savoir ce qu'ils en penseraient. Vous avez déjà entendu parler des cellules souches ?

*Nous en avons dans tous les tissus de notre corps : elles nous permettent par exemple de cicatriser quand nous nous blessons. Qu'en pensez-vous ?*

3/ Si je vous dis que nous réfléchissons à avoir des cellules qui proviennent de donneurs, qu'en pensez-vous ?

*Et si par exemple je vous disais que ça pourrait être les vôtres ?*

4/ Ces cellules pourraient venir du tissu adipeux. Qu'est-ce que cela vous évoque ?

*Le gras peut avoir un aspect disgracieux, vous préféreriez une autre origine de prélèvement ?*

5/ Ces cellules seraient sûrement injectées directement dans la gencive : qu'en pensez-vous ?

*Par rapport à une injection par voie sanguine par exemple ?*

6/ Ces cellules auraient sûrement comme support un biomatériau. On vous a déjà proposé des biomatériaux ? Ça vous parle ?

*Il en existe de multiples : os de bœuf, de cheval, des minéraux, de l'os humain ...*

Nous envisageons un matériau pour apporter les cellules à base de plaquettes, c'est-à-dire issus du don de sang des gens. Qu'est-ce que vous en pensez ?

En tenant compte des premiers entretiens, ce guide a été modifié selon une méthodologie hypothético déductive et cette question a été ajoutée à partir du 8<sup>ème</sup> entretien. :

7/ Entre essayer de conserver une dent en sursis ou l'enlever pour la remplacer par un implant/un dentier, et en admettant que le tarif soit le même, vous préféreriez quoi ?

#### D. Analyse des données

Les entretiens ont été enregistrés puis retranscrits par traitement de texte. Les données ont été analysées selon la méthode de l'analyse thématique à l'aide du logiciel Nvivo (QSR international ®), selon les étapes suivantes :

- Codage des données, et regroupement des données affiliées à un même code
- Regroupement des différents codes en thèmes généraux, à la suite de l'analyse, sans détermination *a priori*
- Organisation des thèmes (modifications, fusions et/ou suppressions)
- Description des thèmes et illustrations avec des extraits de données.

Une analyse thématique des entretiens a été réalisée avec une approche hypothético déductive c'est-à-dire sans détermination à priori des différents thèmes qui sortiraient des entretiens.

#### E. Considérations éthiques

Les questions posées n'exposent en aucun cas le patient à quelque situation de stress, et ainsi ne revêtent aucun caractère à risque. Aucune demande auprès du Comité de Protection des Personnes n'a été formulée. L'ensemble des patients nous a autorisé à reproduire les citations *in-extenso*, sous réserve du respect de l'anonymat. Cette étude respecte ainsi la méthodologie MR-004 de la CNIL.

### III. Résultats

Comme dit précédemment, 11 entretiens (4 hommes et 7 femmes) ont été nécessaires pour atteindre la saturation thématique. Cette analyse a permis de faire émerger 4 thèmes principaux. Ainsi, l'acceptabilité de ce traitement par les patients va être fonction :

- De conditions que le traitement devra remplir
- De leur perception de la maladie
- De leur perception des nouveaux traitements, de la science et des soignants
- De facteurs liés au contenu du traitement

A. Thème 1 : Les conditions que le traitement devra remplir

Sous thème	Extraits
Résultats de la thérapeutique (efficacité)	<p>« Moi c'est l'efficacité qui m'importe » (Patient 11)</p> <p>« Si c'est ça ou perdre les dents ok » (Patient 3)</p> <p>« Dans la mesure où on est soigné » (Patient 4)</p> <p>« Moi dès l'instant où ça me soigne je suis ouverte »</p> <p>« Moi j'accepte si vraiment il est efficace je ne le prendrai pas tout de suite, quoi il faut qu'il fasse ses preuves » (Patient 5)</p> <p>« Si c'est efficace je suis pour » (Patient 6)</p> <p>« Si ça peut me stopper tout et me permettre de garder mes dents je le ferai » (Patient 7)</p> <p>« À partir du moment où ça soigne »</p> <p>« Si ça peut permettre de garder les dents un moment, venir ça ne me dérange pas. Si c'est pour les garder 6 mois et venir chaque semaine là c'est dommage » (Patient 8)</p> <p>« Tant que ça marche » (Patient 9)</p>
Compatibilité avec une autre pathologie	<p>« Je vous signalerais bien mes problématiques d'AVC et mes posologies de Préviscan et si les trois sont compatibles moi j'accepterais de le faire » (Patient 2)</p>
Le coût	<p>« Mais je ne veux pas payer une fortune si je dois servir de cobaye, je me dis que c'est à eux de me payer »</p>

	« Si vous me dites 3000 euros les cellules je ne le fais pas. Ça dépendra du tarif quoi » (Patient 8)
Informations détaillées	« En tant que patiente que j'ai toutes les informations requises bonnes comme mauvaises et que je puisse faire la synthèse » (Patient 2)  « Ça dépend du traitement, je regarderai les effets secondaires. Chaque traitement a des effets secondaires » (Patient 5)

Une des idées qui est le plus sortie de ces entretiens est l'exigence d'avoir des résultats : « moi dès l'instant où ça me soigne je suis ouverte » (patient 5) ou « moi c'est l'efficacité qui m'importe » (patient 11). Néanmoins des patients précisent bien vouloir connaître l'ensemble des risques et effets secondaires avant de pouvoir accepter, comme le patient 2 : « que j'ai toutes les informations requises bonnes comme mauvaises et que je puisse faire la synthèse ». Le prix, plus particulièrement le rapport coût/efficacité aura aussi forcément son importance dans la prise de décision : « Ça dépendra du tarif quoi » (patient 8).

## B. Thème 2 : La perception de la maladie

Légitimité du traitement	Ne pas être dérangé par la maladie, ou trouver le traitement excessif par rapport à la maladie	« Si c'est pour sauver une vie on est toujours tolérant on ne doit pas se poser la question. Mais si c'est juste comme ça pour un plaisir personnel des cellules souches qui viennent d'une personne ça me gêne » (patient 1)  « _Vous trouvez que c'est beaucoup juste pour les dents ? _Oui je crois que c'est ça mon questionnement. _Ça ne vous paraît pas pertinent que l'on vous propose tout cela juste pour vos dents ? _Et bien dans l'état actuel des choses non
--------------------------	--	---

	<p>Souffrir de la maladie, ou ne pas trouver le traitement excessif par rapport à la maladie</p>	<p>_D'accord en comparaison avec une maladie plus grave ou vous pourriez être en danger de mort ?</p> <p>_Oui exactement il y a un peu ça. C'est étrange mais oui.</p> <p>_D'accord parce que vous votre parodontite vous la soignez parce qu'on vous a dit que vous en aviez une mais finalement elle ne vous a jamais dérangé ?</p> <p>_Oui tout à fait. »</p> <p>« _Et cette maladie elle vous affecte beaucoup au quotidien par rapport à votre problème dentaire ? <i>(nb : patiente atteinte de sclérodémie nucléaire)</i></p> <p>_Non non ça va maintenant je prends les méthotrexates en pique ça va.</p> <p>_D'accord mais par rapport à cette maladie ça vous paraît moins pertinent des cellules souches pour vos dents ? Vous auriez préféré que l'on vous en propose pour cette maladie ?</p> <p>_Voilà exactement. »</p> <p>« Ça me paraît lourd, enfin un traitement lourd » (Patient 3)</p> <p>« J'aurais un cancer je n'aurais peut-être pas le choix quand je vois certains traitements on voit leurs effets secondaires alors qu'on pourrait s'en passer ça fait peur » (patient 5)</p> <p>« _Et vous considérez que les dents c'est plus du confort en fait ?</p> <p>_Non malheureusement je m'en aperçois, c'est essentiel.</p>
--	--	--

		<p>_ Mais justement ça m'intéresse de savoir si pour vous le traitement des dents tel que vous l'avez ici, est ce que c'est plus un traitement de plaisir, de confort ou est-ce que c'est plus une urgence pour laquelle on a besoin de développer des outils comme ça ?</p> <p>_ Non non ce n'est pas un luxe, c'est vraiment nécessaire. Moi je vois j'en souffre, sincèrement. » (Patient 1)</p> <p>« Je serai volontaire à le faire puisque je sortirai de cette galère » (patient 2)</p> <p>« Non c'est pertinent ça fait 10 ans que je me fais soigner j'ai pas envie de perdre mes dents » (patient 5)</p> <p>« Je pourrais essayer c'est super important les dents » (patient 6)</p> <p>« Il doit y avoir matière à progresser » (Patient 9)</p> <p>« Moi j'aimerais être tranquille vraiment parce que là je stresse tous les matins »</p> <p>« Si ça peut faire avancer et aider pour cette maladie qui est vraiment pénible et longue »</p> <p>« C'est un handicap au quotidien » (patient 10)</p>
<p>Vouloir ou non conserver ses dents</p>	<p>S'être fait à l'idée de les perdre</p>	<p>« Est ce que conserver vos dents à tout prix ça vous tient à cœur finalement ?</p> <p>_ Bah franchement au départ ouais mais maintenant je me suis faite à l'idée quoi. Appareil et tout ça ... »</p>

	<p>Vouloir les conserver</p>	<p>« Si on me dit soit on vous fait une greffe pour une durée de vie de 10 ans soit on laisse faire bah à faire ça je préfère attendre et remplacer par une prothèse le jour où je n'ai plus rien » (Patient 8)</p> <p>« Je préfère ça que mettre des implants qui vont me couter je ne sais pas combien » (Patient 5)</p> <p>« Si par exemple pour un tarif équivalent vous aviez le choix entre tenter de sauver votre molaire ou bien l'enlever et mettre un implant et une couronne dessus vous choisiriez quoi ? _Je voudrais la sauver vraiment » (patient 9)</p> <p>« Moi je ne pourrais pas supporter de perdre mes dents » (patient 10)</p>
--	------------------------------	--

L'acceptabilité d'un nouveau traitement est dépendante de la perception qu'a le patient de sa maladie. Certains ne sont pas dans l'attente de nouvelles thérapeutiques. Ils ne sont pas handicapés par la maladie, ou trouvent qu'elle ne justifie pas l'utilisation d'un tel traitement (patient 3 : « \_Vous trouvez que c'est beaucoup juste pour les dents ?\_ Oui je crois que c'est ça mon questionnement » ; patient 5 : « J'aurais un cancer je n'aurais peut-être pas le choix »). À l'inverse, d'autres sont demandeurs d'innovations (patient 6 : « je pourrais essayer c'est super important les dents » ; patient 9 : « il doit y avoir matière à progresser »). L'acceptabilité dépend aussi du degré de guérison qu'espère le patient. Certains se sont fait à l'idée de perdre des dents (patient 8 : « je me suis faite à l'idée quoi. Appareil et tout ça ... »). Alors que pour d'autres ce serait très difficile (patient 10 : « moi je ne pourrais pas supporter de perdre mes dents ») et il est probable qu'ils soient plus intéressés par des thérapeutiques régénératrices.

C. Thème 3 : La confiance dans les nouveaux traitements, la science, les soignants



		<p>« Des fois il faut savoir faire avancer »</p> <p>« Il faut avancer plus vite » (patient 11)</p> <p>« Il faut faire avancer la science » (patient 2)</p> <p>« Je suis pour la science moi je suis ouvert à tout »</p> <p>« La médecine avance et qu'il faut prendre tout ce qu'il y a c'est comme ça que l'on progresse »</p> <p>(Patient 7)</p> <p>« Je suis pour l'avancée de la médecine »</p> <p>« Je crois en la science » (patient 9)</p>
Rapports avec les soignants	Confiance	<p>« À partir du moment où vous êtes les spécialistes je dois vous faire confiance »</p> <p>« Moi je vous fais confiance et je me prête au jeu »</p> <p>« Je serai volontaire, sans problèmes »</p> <p>(patient 2)</p> <p>« Je me sens bien pris en charge » (patient 3)</p> <p>« Non j'ai confiance. Pourquoi je dirais non ? » (patient 4)</p> <p>« Si mon dentiste me dit voilà c'est à l'essai je pense que c'est pas mal, efficace, je pourrais essayer »</p> <p>« J'ai confiance. Si ça a été validé ça ne me dérange pas » (patient 6)</p> <p>« Surtout quand on est en France moi j'y vais les yeux fermés »</p> <p>« Si on me le propose j'ai confiance » (patient 9)</p>

	Perte de confiance dans le milieu académique	« Mon ophtalmo chaque fois que je le vois je lui dis quand t'as un nouveau truc tu m'appelles on y va, il faut y aller des fois » (patient 11)  « Imaginons que ce soit votre dentiste qui vous suit près de chez vous, qui vous suit depuis longtemps et en qui vous avez confiance, est ce qu'à ce moment-là ? _oui à ce moment la oui »  « pour moi ils ne sont encore qu'apprentis » ( <i>nb : en référence aux étudiants</i> ) (patient 1)
--	--	--

L'acceptabilité d'un nouveau traitement va dépendre de la vision qu'a le patient de la recherche. Certains seront plutôt méfiants face à la nouveauté (« je ne veux pas servir de cobaye ») alors que d'autres y voit une opportunité de pouvoir faire avancer les choses (« il faut faire avancer la science »). Elle va aussi dépendre du rapport qu'a le patient avec les soignants et la confiance qu'il leur accorde. Le patient 1 serait prêt à essayer ce traitement si c'était un dentiste de cabinet qui le lui proposait mais pas à la faculté.





	<p>Trouver plus pertinent d'utiliser des cellules de donneurs que les siennes</p>	<p>(patient 1)</p> <p>« J'aurais peur que le donneur ait une maladie et qu'il me la transmette »</p> <p>(patient 10)</p> <p>« _Vous auriez peur que si cette personne soit malade vous le deveniez aussi ?</p> <p>_Oui c'est ça »</p> <p>« C'est même pas les effets secondaires mais que vous me mettiez une maladie que je n'avais pas quoi »</p> <p>(patient 8)</p> <p>« Il y a une compatibilité ? »</p> <p>(patient 7)</p> <p>« Bah je suis âgé j'ai une maladie auto immune enfin il y a tout un tas de choses qui font que je n'ai pas une confiance absolue en mes cellules »</p> <p>(patient 3)</p> <p>« Si j'ai cette maladie c'est que les miennes ne sont pas assez performantes quoi. »</p> <p>(patient 9)</p>
--	---	---

	<p>Préférer que ce soient ses propres cellules</p>	<p>« Si mes cellules ne sont pas correctes »</p> <p>« Si je dois repartir avec un pneu quasiment neuf c'est mieux qu'un quasiment rechapé » (patient 11)</p> <p>« Ce n'est pas de l'extérieur » (patient 9)</p> <p>« C'est toujours mieux si on peut se réparer le corps avec ses propres éléments » (patient 11)</p> <p>« Je me dis qu'avec la graisse j'aurais moins de chance d'attraper un truc que le sang parce que bon c'est dans le sang que circulent les infections tout ça » (patient 8)</p>
<p>Mode d'administration</p>	<p>Acceptable en bouche</p>	<p>« Est ce que ce n'est pas plus efficace si c'est administré directement dans la gencive ? »</p> <p>« A un effet immédiat » (patient 1)</p>

	<p>En comparaison, préférer une transfusion</p>	<p>« Directement sur les lieux ça me paraît plus logique » (patient 2)</p> <p>« Je trouverais ça plus logique d'aller directement sur la gencive » (patient 3)</p> <p>« Directement sur le problème ça me paraît plus rapide ça agit de suite » (patient 7)</p> <p>« Bah vu mes problèmes dentaires peut être mieux dans le sang »</p> <p>« Dans le sang peut être que ça permet de régénérer plus de choses »</p>
--	---	--

Enfin, l'acceptabilité du traitement va dépendre de son contenu. La présence de cellules ne semble pas générer de crainte en soi. Mais le fait qu'elles viennent d'un donneur est plus difficile à accepter pour certains. Cela peut être illustré en demandant au patient ce qu'il préfère entre des cellules issues de donneurs ou ses propres cellules. Certains préféreraient que ce soit les leurs (patient 5 : « est-ce par exemple si je vous dis que ça pourrait être les vôtres ces cellules, vous préféreriez ? \_ah bah là ce n'est pas pareil oui \_ça vous gênerait moins ? \_oui ») alors que d'autres pensent que des cellules de donneurs seraient plus efficaces (patient 9 : « si j'ai cette maladie c'est que les miennes ne sont pas assez performantes quoi »). Pour le mode d'administration, le dépôt du

traitement sur les lésions, c'est-à-dire en bouche, étant implicite pour beaucoup de patients, une comparaison avec une administration par transfusion sanguine a été évoquée. Ainsi, certains pensent que l'efficacité serait meilleure directement sur les lésions (patient 7 : « directement sur le problème ça me paraît plus rapide ça agit tout de suite) alors que d'autres préféreraient une transfusion (patient 11 : « dans le sang peut être que ça permet de régénérer plus de choses »).

## E. Bilan

### *Le traitement est-il acceptable ?*

Quatre patients ne seraient pas prêts à tester le traitement. Nous souhaitons faire le résumé de leurs argumentaires :

Le patient 1 n'a plus confiance dans la faculté et est dérangé par le fait que les cellules viennent de donneurs (« il y a une perte de confiance dans les équipes soignante ?\_oui » ; « le fait que ça vienne d'un donneur c'est quoi qui vous bloque ?\_je ne sais pas psychologiquement ça me gêne un peu. »)

Le patient 3 trouve le traitement lourd par rapport à sa maladie («\_Ça ne vous paraît pas pertinent que l'on vous propose tout cela juste pour vos dents ?\_Et bien dans l'état actuel des choses non \_D'accord en comparaison avec une maladie plus grave où vous pourriez être en danger de mort ?\_Oui exactement »)

Le patient 5 n'avait pas de problème avec le contenu du traitement mais ne veut pas être dans les premiers à tester un produit nouveau («On me le proposerait maintenant j'attendrais quand même un petit peu \_On vous le proposerez maintenant vous n'accepteriez pas ?\_Non j'attendrais de voir si ça marche sur d'autres personnes, que c'est concluant, que c'est génial » ; « Et est ce qui s'il n'y avait pas toute cette question des donneurs vous seriez prêt à tester un nouveau traitement ? C'est ça qui vous gêne ou c'est le fait de tester un nouveau traitement qui vous embête ?\_Non non je ne veux juste pas être la première à tester. »)

Le patient 8 ne trouve pas pertinent d'essayer de reconstruire de l'os si c'est pour perdre les dents plus tard de toute façon (« Mais de toute façon j'ai 48 ans quel intérêt d'aller faire une greffe d'os pour gagner quoi 5 ans avec des dents mais finalement tout arracher ? Si on me dit soit on vous fait une greffe pour une durée de vie de 10 ans soit on laisse

faire bah à faire ça je préfère attendre et remplacer par une prothèse le jour où je n'ai plus rien »)

### *Comment proposer un nouveau traitement à son patient ?*

En analysant les informations issues de ces entretiens voici quelques questions qu'il semble important de se poser lorsqu'on souhaite proposer à son patient une nouvelle thérapeutique :

\_ Le patient est-il dérangé par la maladie ?

Certains ne le sont pas du tout, le patient 3 par exemple : « \_Votre parodontite vous la soignez parce qu'on vous a dit que vous en aviez une mais finalement elle ne vous a jamais dérangé ? \_Oui tout à fait ». Alors que pour le patient 10 : « Moi j'aimerais être tranquille vraiment parce que là je stresse tous les matins »

\_ Ce traitement est-il justifié aux yeux du patient ?

Même si certains patients souffrent de la maladie ils peuvent pour autant ne pas trouver le traitement légitime. Le patient 1 évoque ses dents et la maladie avec ces termes : « Malheureusement je m'en aperçois, c'est essentiel » ; « oui non non ce n'est pas un luxe, c'est vraiment, c'est nécessaire » ; « J'en souffre, sincèrement ». Mais pourtant il évoque le traitement comme ceci : « si c'est pour sauver une vie on est toujours tolérant on ne doit pas se poser la question. Mais si c'est juste comme ça pour un plaisir personnel des cellules souches qui viennent d'une personne ça me gêne ».

\_ Quel est l'état général du patient ?

Certain pourront être dérouté par le fait qu'on leur propose ce traitement pour leurs dents mais pas pour une maladie plus grave dont ils souffrent. C'était le cas du patient 3 atteint de sclérodémie nucléaire : « \_D'accord mais par rapport à cette maladie ça vous paraît moins pertinent des cellules souches pour vos dents ? Vous auriez préféré que l'on vous en propose pour cette maladie ? \_Voilà exactement » ; ou encore du patient 11 diabétique et mal voyant qui évoquait les cellules souches plutôt pour leurs effets généraux que pour leurs effets sur ces dents : « Je n'ai jamais pensé qu'on pourrait me prendre des cellules à moi pour réparer mes yeux par exemple. » ; « Dans le sang je pense que ça peut être plus généralisé ».

\_Le patient fait-il confiance au milieu médical, à la recherche en général ?

La nouveauté va être synonyme de craintes pour certains. Le patient 8 ne « veut pas servir de cobaye » et le patient 5 « ne veux juste pas être la première à tester ». Alors que pour d'autres cela évoque plutôt une avancée de la médecine : « je me dirais que je peux faire avancer le truc quoi » (patient 10) ou « la médecine avance et qu'il faut prendre tout ce qu'il y a c'est comme ça que l'on progresse » (patient 7)

\_Le patient me fait-il confiance ?

Le patient numéro 1 n'a plus confiance dans la faculté, il serait prêt à essayer de nouvelles thérapeutiques chez un dentiste en qui il aurait confiance mais pas à la faculté : « il y a une perte de confiance dans les équipes soignantes ? \_oui parce que j'ai tellement vu de jeunes, puis des gens que j'ai vu que 2,3 fois, ils ne savaient jamais trop où on en était. \_imaginons que ce soit votre dentiste qui vous suit près de chez vous, qui vous suit depuis longtemps et en qui vous avez confiance, est-ce qu'à ce moment-là ? \_oui à ce moment la oui »

\_Quel est le niveau de connaissance du patient sur le sujet ?

Il faut s'assurer que le patient ne pense pas par exemple que l'on va lui injecter des cellules d'embryons (patient 2 : « et bien ce sont des cellules qui sont prises quelque part, je dirais sur un embryon non ? » ; patient 9 : « ça vient du cordon ombilical des nouveau-nés non ? »). Les craintes des patients ne seront pas forcément celles du soignant. Par exemple aucun patient n'a fait référence au risque de cancer, ce qui avait été anticipé comme une crainte possible lors des entretiens avec les spécialistes.

\_Le patient est-il attaché à conserver ses dents ?

Si on compare les propos du patient 9 (« \_Si par exemple pour un tarif équivalent vous aviez le choix entre tenter de sauver votre molaire ou bien l'enlever et mettre un implant et une couronne dessus vous choisiriez quoi ?\_Je voudrais la sauver vraiment ») avec ceux du patient 8 (« Si on me dit soit on vous fait une greffe pour une durée de vie d'aller 10 ans soit on laisse faire bah à faire ça je préfère attendre et remplacer par une

prothèse le jour où je n'ai plus rien ») on constate que certains patients veulent tout tenter pour conserver leur dent alors que d'autres veulent plutôt s'orienter vers des prothèses.

## IV. Discussion

### *Confiance envers les soignants et crises sanitaires*

Une des notions issues de ces entretiens est celle de la confiance envers les nouveautés thérapeutiques et les soignants. Or, cette thèse a été réalisée dans un contexte de crise sanitaire lié à la COVID-19. Celle-ci a conduit à une surexposition médiatique de médecins et de scientifiques et à une surenchère d'informations parfois contradictoires (à propos du port du masque notamment), qui ont pu impacter la crédibilité des soignants. Par exemple, l'essai clinique de l'IHU de Marseille réalisé en mars 2020 a été très médiatisé. Il a testé l'efficacité de l'association hydroxychloroquine / azithromycine dans le traitement de la COVID mais sans groupe témoin de qualité, ce qui a conduit à la contestation de ses résultats par de nombreux autres médecins (48). Cette période où la rigueur scientifique a pu être remise en question aux yeux du grand public sera donc à prendre en compte au moment d'expliquer au patient que de multiples essais cliniques à travers le monde ont déjà prouvé l'innocuité des ASC chez l'homme (49). Par exemple en détaillant dans le formulaire de consentement les étapes qui ont conduit à la validation du traitement : phase I, II et III de l'essai clinique ainsi que toute la notion de pharmacovigilance en phase IV après la commercialisation.

Le traitement proposé contenant des plaquettes issues de don de sang, on peut aussi citer l'affaire du sang contaminé dans les années 1980 en France (50), comme un facteur pouvant influencer la prise de décisions des patients. Etant donné que le pic d'incidence de la parodontite intervient à 60 ans (4), de nombreux patients à qui ce traitement sera proposé auront vécu cette affaire. Aborder dans le formulaire de consentement le parcours de la poche de sang selon les normes actuelles d'hémovigilance de l'EFS pourrait être judicieux : lors de chaque don en plus de la poche de sang sont prélevés des tubes qui sont analysés en laboratoire pour vérifier toute anomalie qui pourrait circuler dans le sang du donneur, et si la moindre anomalie est détectée la poche correspondante est immédiatement sortie du circuit.

### *Problématique du donneur*

L'origine du donneur des cellules est un facteur limitant l'acceptabilité du traitement chez certains patients : « c'est le fait de recevoir quelque chose d'une tierce personne ça s'arrête là. Pourquoi encore je ne me l'explique pas. » (patient 1) ; « j'aurais

peur que le donneur ait une maladie et qu'il me la transmette » (patient 10). Quatre patients ont comparé le don de cellules avec celui d'organes, c'est un élément qui peut être exploité pour aborder la notion de rejet avec eux, en expliquant que même si les cellules seront reconnues par leur système immunitaire et vont progressivement disparaître, il ne peut pas y avoir de rejet comme lors d'une greffe d'organe. Les CSM sont très peu immunogènes, et elles expriment le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2. Les études montrent que les cellules allogéniques sont rapidement éliminées (52). Il faudra aussi leur rappeler que ces cellules ont déjà été utilisées sur l'homme pour traiter d'autres maladies et ont déjà montré leur innocuité (49).

De plus, différents arguments justifient l'intérêt d'utiliser des cellules issues de donneurs jeunes et sains plutôt que celles du patient :

- Il est possible que certaines pathologies chroniques affectent les capacités des cellules souches. Par exemple, les CSM de souris diabétiques perdent de leur capacité proliférative *in-vitro* (53). Or, comme détaillé dans la partie A, les parodontites sont des pathologies inflammatoires chroniques aux conséquences systémiques (26) qui partagent de nombreux facteurs de risque avec d'autres pathologies chroniques. Une notion d'hôte sensible apparaît dans les études épidémiologiques de la maladie (54). En d'autres termes, les cellules souches des patients atteints de parodontite ont pu être affectées par leur maladie, et il est également possible qu'elles aient de base des prédispositions génétiques qui leur confèrent des caractéristiques moins performantes qu'un sujet « sain ». Qu'il s'agisse d'une des conséquences ou des causes de leur maladie, il est donc probable que les cellules souches des patients atteints de parodontite soit moins efficaces que celle de patients sains. C'est une idée que certains patients ont d'ailleurs eux-mêmes évoqué dans les entretiens : « bah je suis âgé j'ai une maladie auto immune enfin il y a tout un tas de choses qui font que je n'ai pas une confiance absolue en mes cellules » (patient 3) ; « si j'ai cette maladie c'est que les miennes ne sont pas assez performantes quoi » (patient 9).
- Le potentiel de régénération des CSM diminue avec l'âge (55) alors que la fréquence des parodontites augmente avec l'âge (16).
- Enfin, il ne semble pas y avoir davantage en terme d'efficacité à utiliser des cellules autogènes plutôt qu'allogéniques : sur un modèle de cochon par exemple, il n'existe pas de différence significative entre les groupes

allogénique et autogène dans la régénération parodontale induite par l'utilisation de cellules souches issues du ligament parodontal (56).

Dans un autre registre moins individuel, l'aspect économique pourra être abordé. L'utilisation de cellules de donneurs permet de préparer à l'avance le traitement de façon industrielle, en quelque sorte comme un médicament, avec un coût de production inférieur à celui d'une source autologue où le traitement devient individuel et préparé à la demande, « sur mesure ». Et enfin, en terme épidémiologique, utiliser une source allogénique permet également de normaliser les résultats sur une population traitée et d'avoir des résultats comparables d'un individu à l'autre. Là où un traitement autologue pourrait être plus « préparateur dépendant » et patient dépendant.

### *Sensibilisation à l'impact personnel et collectif de la parodontite*

Beaucoup de patients ont fait référence au handicap que génère leur parodontite au quotidien, par exemple le patient 10 : « j'aimerais être tranquille vraiment parce que là je stresse tous les matins » et le patient 1 « j'en souffre, sincèrement ». La parodontite affecte les malades au-delà de la sphère buccale, les principaux motifs de plaintes sont : l'inconfort psychologique, le stress, des problèmes dans les relations sociales et des difficultés dans les activités quotidiennes (1). Faire la démarche de soigner sa parodontite n'est donc pas seulement soigner ses dents, mais bien améliorer sa qualité de vie globale (57).

Cependant, l'échantillon de cette étude concerne des patients avec déjà une maladie diagnostiquée et n'est donc pas représentatif de la population générale qui semble trop peu informée des risques liés aux problèmes parodontaux. Par exemple, une étude québécoise de 2001 a montré que sur un échantillon de personnes ayant au moins une dent présentant une poche parodontale de 6 mm ou plus, seulement 26,4% pensent avoir besoin de soins dentaires (58). Ce manque de motivation est notamment dû au fait que dans leur phase précoce, les parodontites sont généralement indolores (59). L'absence de symptôme est une des raisons qui explique que la maladie soit rarement jugée alarmante : « \_votre parodontite vous la soignez parce qu'on vous a dit que vous en aviez une mais finalement elle ne vous a jamais dérangé ? \_oui tout à fait » (Patient 3). Ainsi, pour certains patients, la thérapeutique cellulaire paraît excessive par rapport à l'image qu'ils ont de leur maladie : « si c'est pour sauver une vie on est toujours tolérant on ne doit pas se poser la question. Mais si c'est juste comme ça pour un plaisir personnel des cellules

souches qui viennent d'une personne ça me gêne » patient 1 ; « Vous trouvez que c'est beaucoup, juste pour les dents ? \_oui je crois que c'est ça mon questionnement » patient 3.

La motivation des patients à se faire soigner est influencée par de multiples facteurs ( l'âge, les croyances, l'attitude, la personnalité ou encore le genre) (60) mais l'éducation est la variable qui influence le plus leur compliance (61). En conséquence, améliorer les connaissances du grand public semble être l'une des clés pour améliorer la motivation des patients à se faire soigner. Pour cela, une des pistes à exploiter est celle des conséquences de la parodontite pour la santé générale. Comme cité dans le paragraphe B « conséquences sociales et personnelles de la parodontite », il est suspecté que les parodontites puissent avoir un lien avec plus de 57 pathologies générales (27). C'est la notion de médecine parodontale, introduite il y a une vingtaine d'années, et qui repose sur l'hypothèse de relations uni- ou bidirectionnelles entre les maladies parodontales et l'état de santé général (62). Cela pourrait être dû à une diffusion métastatique des bactéries, de leur toxines et des facteurs pro inflammatoires qu'elles génèrent, depuis la bouche vers la circulation générale (63). Dans une démarche de sensibilisation, trois de ces pathologies, particulièrement bien connues du grand public, pourraient être évoquées dans le formulaire de consentement.

-Les maladies cardiovasculaires : une association a été prouvée entre les parodontites chroniques et l'incidence de maladies coronariennes chez les moins de 60 ans. Cela pourrait être dû aux effets inflammatoires sur les plaques d'athérosclérose de l'augmentation des facteurs pro-inflammatoires diffusant depuis la bouche dans la circulation générale (64).

- Le diabète : S'il est avéré que le diabète augmente le risque d'avoir une parodontite (65) il est également suspecté que les parodontites puissent être un facteur de risque de développer un diabète, à cause du niveau augmenté de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation générale qui pourrait endommager les cellules du pancréas chargées de sécréter l'insuline et induire un diabète de type 2 (66).

- Le cancer : La parodontite pourrait également augmenter le risque de développer un carcinome de la bouche, de l'oropharynx et du larynx. Le processus de cancérisation pourrait être lié à l'exposition prolongée tout au long de la vie à l'infection bactérienne buccale (67).

Cette notion d'éducation doit aussi concerner les praticiens, qui doivent être mieux sensibilisés au dépistage de la maladie et à sa gestion. Les dentistes sont les mieux placés pour détecter les parodontites, notamment dans leur phase précoce et asymptomatique. Cela passe notamment par un recours quotidien à des techniques de dépistage et d'examen adéquates (68). Concrètement, cela peut consister par exemple à la généralisation en pratique quotidienne d'outils comme l'indice CPITN (Community periodontal index of treatment needs). C'est un bon indicateur de la santé parodontale publique, notamment pour des études épidémiologiques. Il consiste à réaliser un sondage parodontal sur 10 dents (11,31 et les deux molaires de chaque quadrant) qui sont considérées comme les meilleures pour évaluer l'état parodontal d'une bouche. Les résultats sont ensuite classés selon différents codes correspondant à une échelle de gravité (68). Un autre point auquel les praticiens doivent être particulièrement sensibilisés est l'aspect de la relation avec le patient qui est un domaine clé dans la gestion des parodontites. En effet, la raison la plus commune de non compliance des patients est la perte de motivation et une impression de non importance de se faire traiter. Il existe une relation statistiquement significative entre la satisfaction de traitement des patients et leur compliance. Une des variables qui influence le plus cette satisfaction est la compréhension par le patient de sa maladie et de son plan de traitement (61). Ainsi l'acceptabilité du traitement par cellules souches dépendra du type de relation de soins/ de confiance qui va s'installer.

#### *Limites de l'étude*

Dans les entretiens, il a surtout été abordé l'aspect psychologique mais en réalité, le prix va aussi jouer sur l'acceptabilité. Le patient 8 y fait référence : « je ne veux pas payer une fortune » « Ça dépendra du tarif quoi ». Selon Valérie Planat-Bénard, à l'heure actuelle, la production de cellules souches coûte entre 15 et 20 000 euros par patient. Ici, il s'agira de greffe allogène et non autogène, le traitement ne sera pas personnalisé mais préparé à l'avance en grande quantité, ce qui devrait en réduire le coût (le traitement allogénique pourrait aussi être personnalisé dans la mesure où on pourrait avoir plusieurs produits allogéniques différents, faits pour des cas cliniques différents). En revanche, la régénération parodontale n'est actuellement pas prise en charge par l'assurance maladie (source : Classification commune des actes médicaux). Le coût risque d'être élevé ce qui va compliquer l'accessibilité du traitement, aux patients mais aussi aux praticiens (Sara Laurencin : « si ça demande un investissement de fou au cabinet

ça ne prendra pas » ; Nicolas Espagnole et Mélanie Gadelorge « il y a trop de préparation nécessaire pour faire ça dans un cabinet ».

De plus, l'échantillon interrogé concerne uniquement des patients suivis au CHU. Or, beaucoup de patients du service d'odontologie sont adressés par leur dentiste de ville (c'est ici le cas des patients 2,4,6,8,10 et 11) ce qui peut leur donner une image de l'hôpital comme d'un lieu d'« ultime recours » et donc favoriser leur acceptabilité à recevoir une thérapeutique novatrice : « Les patients de l'hôpital sont un peu biaisés, ils viennent à l'hôpital pour peut-être qu'on leur propose autre chose. C'est un biais pour l'évaluation mais pas forcément négatif » (Sara Laurencin). En effet, ce biais n'est pas forcément problématique car les patients de l'hôpital seront certainement ceux à qui le traitement sera proposé car ce traitement ne sera sûrement disponible qu'à l'hôpital et pour des cas de dernier recours. Comme facteur limitant son implantation en cabinet on peut citer par exemple la préservation des composants du médicament : par exemple les cellules doivent être stockées à -80°C ou en azote liquide.

Aussi, sur les onze patients, quatre n'avaient jamais entendu parler de cellules souches, trois n'avaient qu'une vague idée de ce que c'était, un a fait référence aux cellules souches d'embryon, un à celle du cordon ombilical des nouveau nées, un pensait qu'elles viendraient d'un animal, et finalement un seul en avait déjà discuté avec son ophtalmologue pour traiter sa mal voyance. Le sujet semble flou auprès des patients et le formulaire de consentement doit bien expliquer que les cellules viendront de donneurs adultes sains. Mais malgré ça, la composante cellulaire n'a été un problème en soit pour aucun des patients, c'est le fait qu'elles viennent de donneur qui a plus freiné l'acceptabilité.

## Conclusion

En conclusion, nous pouvons dire que les résultats de ces entretiens montrent que les patients trouvent acceptable d'utiliser la thérapie cellulaire pour traiter leur parodontite.

Certains points peuvent néanmoins poser des problèmes, comme l'origine allogénique des cellules. Mais la composition même du traitement n'est qu'un seul des thèmes extrait des entretiens et l'acceptabilité est aussi liée à des facteurs comme la confiance qu'a le patient dans la recherche et les soignants, ou sa perception de la maladie. De plus, deux critères majeurs dans la prise de décision n'ont pas pu être abordés avec les patients : le prix du traitement et son efficacité.

À partir des résultats et déductions issus de ses entretiens, il apparaît que l'acceptabilité de ce traitement pourrait être optimisée par :

- Une meilleure sensibilisation de la population aux risques liés à la parodontite
- Une meilleure sensibilisation des praticiens, notamment à l'intérêt de bien expliquer la maladie
- L'établissement d'une relation de confiance entre le soignant et son patient
- Des explications détaillées sur l'intérêt de cellules allogéniques plutôt autologues
- L'appréciation la plus exhaustive possible du motif de consultation du patient, du degré d'handicap que lui cause sa maladie et de ses attentes en terme de guérison.

<p>Vu les directeurs de thèse</p> <p>Dr Mathieu Marty Dr Paul Monsarrat</p> 	<p>Vu le président du jury</p> <p>Pr Philippe Kémoun</p> 
---	---

## Bibliographie

1. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 1 mai 2017;44(5):456-62.
2. Socransky SS, Haffajee AD. The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts. *J Periodontol*. 1 avr 1992;63(4S):322-31.
3. Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. *J Periodontal Res*. juin 2007;42(3):219-27.
4. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000*. 2002;29(1):7-10.
5. Gulland A. Global life expectancy has risen, reports WHO. *BMJ*. 16 mai 2014;348:g3369.
6. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple ILC, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol 2000*. 1 juin 2015;68(1):182-216.
7. Aichelmann-Reidy, Reynolds. Predictability of Clinical Outcomes Following Regenerative Therapy in Intrabony Defects.
8. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. mai 2017;44(5):456-62.
9. Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2007;43:278-93.
10. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000*. 2006;40:11-28.
11. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 1 juin 2018;89(S1):S1-8.
12. Société Française de Parodontologie et d'implantologie orale - La nouvelle classification des maladies et affections parodontales et péri-implantaires [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpio.com/informations-praticiens/la-nouvelle-classification-des-maladies-et-affections-parodontales-et-peri-implantaires.html>

13. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Potentiel pathogénique de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*, le complexe bactérien rouge associé à la parodontite. *Pathol Biol.* avr 2007;55(3-4):154-62.
14. Garlet GP. Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *J Dent Res.* déc 2010;89(12):1349-63.
15. Duyninh T, Jame O, Bousquet P, Gibert P, Orti V. Classification des maladies parodontales Periodontal diseases classification. :9.
16. M.A Houle DG. Maladies parodontales : connaissances actuelles. *Médecine Mal Infect.* 1 juill 2003;33(7):331-40.
17. Kornman KS, Crane A, Wang H-Y, Giovine FS di, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997;24(1):72-7.
18. Jourde M. MALADIES PARODONTALES : FACTEURS DE RISQUE ET APPROCHES THÉRAPEUTIQUES. *Bull Académie Vét Fr.* 2014;(1-3):23.
19. M.Buysschaert. Diabète et maladie parodontale. Le point en 2017 d'une double relation silencieuse. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 mars 2017;11(2):105-9.
20. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013;62(1):59-94.
21. OMS | Faits marquants sur le vieillissement [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/ageing/about/facts/fr/>
22. Les Français vivent plus longtemps, mais leur espérance de vie en bonne santé reste stable. Muriel Moisy. DREES [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/69633/1/er1046.pdf>
23. Ezzati M, Riboli E. Can Noncommunicable Diseases Be Prevented? Lessons from Studies of Populations and Individuals. *Science.* 21 sept 2012;337(6101):1482-7.
24. Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra M-C, Cocco F, et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1 mars 2017;44(S18):S39-51.
25. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* oct 2016;388(10053):1545-602.

26. Tonetti & al. Periodontitis and Systemic Diseases – Proceedings of a workshop jointly held by the European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology. *J Clin Periodontol*.
27. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, et al. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol*. 1 mai 2016;43(5):390-400.
28. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 1 oct 2017;75(1):152-88.
29. Philippe Bouchard. Parodontologie et dentisterie implantaire. In.
30. Denis F. Kinane, Panagiota G. Stathopoulou PNP. Periodontal diseases.
31. Zohar R, Tenenbaum HC. How Predictable Are Periodontal Regenerative Procedures? 2005;71(9):6.
32. Zipori D. À la recherche d'une définition moléculaire plus que descriptive pour les cellules souches. *médecine/sciences*. mars 2011;27(3):303-301.
33. Charbord P, Casteilla L. La biologie des cellules souches mésenchymateuses d'origine humaine. *médecine/sciences*. 1 mars 2011;27(3):261-7.
34. Jorgensen C, Deschaseaux F, Planat-Benard V, Gabison É. Les cellules souches mésenchymateuses - Actualités thérapeutiques. *médecine/sciences*. 1 mars 2011;27(3):275-84.
35. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 1 janv 2006;8(4):315-7.
36. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med*. nov 2013;45(11):e54-e54.
37. Pers Y-M, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *STEM CELLS Transl Med*. 1 juill 2016;5(7):847-56.
38. Gir P, Oni G, Brown SA, Mojallal A, Rohrich RJ. Human Adipose Stem Cells: Current Clinical Applications. *Plast Reconstr Surg*. juin 2012;129(6):1277-90.
39. Maladie de Crohn : ALOFISEL, médicament de thérapie cellulaire pour les fistules anales complexes et résistantes [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

40. Villa MM, Wang L, Huang J, Rowe DW, Wei M. Improving the permeability of lyophilized collagen–hydroxyapatite scaffolds for cell-based bone regeneration with a gelatin porogen. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 1 nov 2016;104(8):1580-90.
41. Fortunato TM, Beltrami C, Emanuelli C, De Bank PA, Pula G. Platelet lysate gel and endothelial progenitors stimulate microvascular network formation in vitro: tissue engineering implications. *Sci Rep*. 4 mai 2016;6(1):1-15.
42. Lee S, Choi E, Cha M-J, Hwang K-C. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:632902.
43. Amable PR, Teixeira MVT, Carias RBV, Granjeiro JM, Borojevic R. Mesenchymal stromal cell proliferation, gene expression and protein production in human platelet-rich plasma-supplemented media. *PloS One*. 2014;9(8):e104662.
44. Bower E, Scambler S. The contributions of qualitative research towards dental public health practice. *Community Dent Oral Epidemiol*. juin 2007;35(3):161-9.
45. Lesaffre E. *Statistical and Methodological Aspects of Oral Health Research*. John Wiley & Sons; 2009. 411 p.
46. Chai HH, Gao SS, Chen KJ, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH. A Concise Review on Qualitative Research in Dentistry. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2021;18(3):942.
47. Monsarrat P, Kémoun P, Casteilla L, Planat-Bénard V. Broad spectrum antibacterial effects of human adipose-derived stromal cells. *Stem Cells Int*. 2019;
48. Lechat P. Inefficacité et dangerosité potentielle de l'hydroxychloroquine pour traiter une infection par le coronavirus Sars-Cov2. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat*. oct 2020;2020(291):25-7.
49. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, et al. Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLOS ONE*. 25 oct 2012;7(10):e47559.
50. Kazarian M. Who Should We Blame for Healthcare Failings? Lessons from the French Tainted Blood Scandal. *Med Law Rev*. 1 août 2019;27(3):390-405.
51. Le parcours de la poche de sang - Etablissement français du sang | Etablissement français du sang [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre-que-devient-la-poche-de-sang/le-parcours-de-la-poche-de-sang>
52. García-Bernal D, García-Arranz M, Yáñez RM, Hervás-Salcedo R, Cortés A, Fernández-García M, et al. The Current Status of Mesenchymal Stromal Cells: Controversies, Unresolved Issues and Some Promising Solutions to Improve Their

Therapeutic Efficacy. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 [cité 21 juill 2021];0. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.650664/full#h4>

53. van de Vyver M. Intrinsic Mesenchymal Stem Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus: Implications for Autologous Cell Therapy. *Stem Cells Dev.* 15 juill 2017;26(14):1042-53.
54. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* juill 2010;8(7):481-90.
55. Marędziak M, Marycz K, Tomaszewski KA, Kornicka K, Henry BM. The Influence of Aging on the Regenerative Potential of Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int.* 28 janv 2016;2016:e2152435.
56. Ding G, Liu Y, Wang W, Wei F, Liu D, Fan Z, et al. Allogeneic Periodontal Ligament Stem Cell Therapy for Periodontitis in Swine. *STEM CELLS.* 1 oct 2010;28(10):1829-38.
57. Rawlinson A, Vettore MV, Baker SR, Robinson PG. Periodontal treatment, psychological factors and oral health-related quality of life. *J Clin Periodontol.* févr 2021;48(2):226-36.
58. Brodeur J-M, Payette M, Benigeri M, Charbonneau A, Olivier M. Maladies parodontales chez les adultes de 35 à 44 ans du Québec. 2001;67(1):5.
59. Linden FTL GJ. Neuropeptides and Neurogenic Mechanisms in Oral and Periodontal Inflammation - F.T. Lundy, G.J. Linden, 2004. *Crit Rev Oral Biol Med* [Internet]. 1 déc 2016 [cité 6 août 2021]; Disponible sur: <https://journals-sagepub-com-s.docadis.ups-tlse.fr/doi/full/10.1177/154411130401500203>
60. Relationship Between Compliance and Periodontal Treatment Outcome in Smokers - Jansson - 2002 - *Journal of Periodontology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://aap-onlinelibrary-wiley-com-s.docadis.ups-tlse.fr/doi/abs/10.1902/jop.2002.73.6.602>
61. Shah R, Thomas R, Bhandari S, Mehta DS. Influence of various factors on patient compliance after periodontal therapy: A pilot study. *J Indian Soc Periodontol.* 2017;21(1):50-4.
62. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol* 2000. juin 2000;23:9-12.
63. The Effects of Dental Disease on Systemic Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1 sept 1998;28(5):1057-62.

64. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-Dependent Associations Between Chronic Periodontitis/Edentulism and Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1 avr 2008;117(13):1668-74.
65. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J*. oct 2019;227(7):577-84.
66. Periodontitis and Diabetes Interrelationships: Role of Inflammation - Iacopino - 2001 - *Annals of Periodontology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://aap-onlinelibrary-wiley-com-s.docadis.ups-tlse.fr/doi/abs/10.1902/annals.2001.6.1.125>
67. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol*. mars 2005;76(3):406-10.
68. Eaton KA. Awareness of periodontal diseases: the professional and the civil servant. *Int Dent J*. 1 juin 1998;48(S3):248-55.

## Table des figures

Figure 1 Classification des maladies et affections parodontales et péri-implantaires (11)	
.....	14
Figure 2 Extrait de la nouvelle classification (12) .....	15

Acceptabilité des patients vis à vis des procédures d'ingénierie tissulaire par cellules stromales mésenchymateuses allogéniques issues du tissu adipeux : une analyse qualitative auprès de patients atteints de parodontite.

---

#### RESUME EN FRANÇAIS :

De nouvelles thérapeutiques de régénération parodontale basées sur l'utilisation de cellules stromales mésenchymateuses allogéniques issues du tissu adipeux associées à un hydrogel de lysat plaquettaire semblent prometteuses. Les données *in-vivo* et *in-vitro* semblent en effet montrer l'innocuité et l'efficacité de cette thérapeutique. Avant de démarrer les tests cliniques sur l'Homme, il est nécessaire d'analyser l'acceptabilité d'un tel traitement, car son caractère bioactif, la présence de cellules et de lysat plaquettaire issus tous deux de donneurs, risque de générer des craintes auprès des futurs patients. Ce travail consiste donc à évaluer cette acceptabilité, via la réalisation d'une étude qualitative sous la forme d'entretiens semi dirigés réalisés avec des patients suivis pour leur parodontite dans le service d'Odontologie du CHU de Toulouse.

---

Patient acceptance of tissue engineering procedures using allogeneic mesenchymal stromal cells from adipose tissue: a qualitative analysis in patients with periodontitis

#### RESUME EN ANGLAIS:

New periodontal regeneration therapies using allogeneic mesenchymal stromal cells derived from adipose tissue associated with a platelet lysate hydrogel appear promising. In-vivo and in-vitro data indeed seem to show the harmlessness and efficacy of this therapy. Before starting clinical trials on humans, it is necessary to analyze the acceptability of such a treatment because its bioactive character, the presence of cells and platelet lysate both from donors may generate fears among future patients. This work therefore consists in evaluating this acceptability, by carrying out a qualitative study in the form of semi-structured interviews carried out with patients followed for their periodontitis in the Odontology department of the Toulouse University Hospital.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : chirurgie dentaire

---

MOTS-CLES : Acceptabilité, Régénération parodontale, Cellules souches, Ingénierie tissulaire

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

---

Directeur de thèse : Dr Paul MONSARRAT

Co-directeur de thèse : Dr Mathieu MARTY