

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2023

N° 57

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire  
le 11 septembre 2023

par

MASSON Alexandra

née le 26 / 01 / 1993 à DIJON

**UTILISATION DES GELS COMME VECTEURS PHARMACOLOGIQUES  
EN PARODONTOLOGIE**

Président : Professeur HUCK Olivier  
Assesseurs : Docteur ARNTZ Youri  
Docteur FERNANDEZ DE GRADO Gabriel  
Docteur GILCH Antonia



## FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

**Doyen :** Professeur Florent MEYER

**Doyens honoraires :** Professeur Maurice LEIZE

Professeur Youssef HAIKEL

Professeur Corinne TADDEI-GROSS

**Professeurs émérites :** Professeur Henri TENENBAUM

Professeur Anne-Marie MUSSET

**Responsable des Services Administratifs :** Mme Marie-Renée MASSON

### Professeurs des Universités

Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAIKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Marie-Cécile MANIERE	Odontologie Pédiatrique
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Maryline MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Damien OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Baatrice WALTER	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

*Département (Juin 2024)*

### Maîtres de Conférences

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Sophie BAHJ-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

*Département (Nov. 2023)*

Claire EHLINGER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier ETIENNE	Prothèses
Gabriel FERNANDEZ DE GRADO	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Florence FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie
Nadia LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique

*Département (Déc. 2023)*

Davide MANCINO	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine PETIT	Parodontologie
François REITZER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie Pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Prothèses
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
Etienne WALTMANN	Prothèses

A Monsieur le Professeur Huck Olivier,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de diriger cette thèse. Merci de m'avoir donné cette idée de sujet, bien que complexe pour moi, cela fut très intéressant à étudier. J'ajoute également un remerciement pour votre bonne humeur, que cela soit durant vos cours théoriques mais aussi, en clinique. Je n'ai hélas pas eu la chance de vous avoir durant toutes mes vacances principales de parodontologie durant la D2/D3... mais les quelques fois où cela est arrivé, cela fut suffisant pour remarquer votre humour, qui fait de vous un professeur fortement apprécié par les étudiants. Enfin, merci pour vos réponses réactives lorsque j'en avais besoin. Je vous souhaite une belle continuation dans votre carrière.

A Monsieur le Docteur Arntz Youri,

Je vous remercie de faire partie du jury de cette thèse. En espérant ne pas vous décevoir sur mon travail étant donné votre maîtrise des biomatériaux.

A Monsieur le Docteur Fernandez De Grado Gabriel,

Je vous remercie chaleureusement de faire partie de mon jury. Un grand remerciement également pour toute cette bienveillance que vous avez eu durant mon encadrement en clinique. J'ai beaucoup appris avec vous, et suis désormais apte à assurer des gardes les week-ends sereinement grâce à vous. Merci donc pour votre pédagogie et humanité. Je vous souhaite le meilleur.

A Madame le Docteur Gilch Antonia,

Merci de me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse, et surtout d'avoir accepté rapidement de remplacer un membre. Sans vous, cela aurait été compliqué de soutenir ce jour. Je vous envoie donc toute ma gratitude et remerciements.

Merci à mon Loulou pour tout ce que tu as fait et, fait encore pour moi. Merci d'exister et d'être mon soutien infaillible. Je suis très heureuse de vous avoir avec notre petit Golfo, notre rayon de soleil au quotidien. Que cela dure encore longtemps.

Christian, mon ami le plus précieux. Merci d'être aussi attentionné, drôle, honnête, sincère et, là pour moi. Merci pour ta précieuse écoute depuis déjà plusieurs années, j'espère que je suis à la hauteur de ce que tu m'apportes. Je suis heureuse que tu aies eu le courage de te lancer en libéral, et fière de toi. Je compte cela dit sur toi pour lever un peu le pied et, venir me voir à l'autre bout de la France.

Merci à ma Gwen d'exister. Tu es tellement précieuse pour moi. Ton atypisme est une folie douce qu'on adore. Déjà 10 ans que tu es dans ma vie. Jamais tu ne m'as déçue, tu as toujours été là pour m'encourager, été heureuse pour moi lors de mes réussites/joies. Grâce à toi, j'ai pu comprendre l'expression populaire « on choisit ses amis, pas sa famille ». J'espère te garder dans ma vie aussi longtemps que je vivrai, profitons rapidement du coup. Second degré bonjour.

Merci aux autres amis dentistes avec qui j'aimais tant rire, faire mes vacances, papoter. Dédicace à Aude, Nina, Amélie, Eva, Thomas, Elsa, Alexis (ton rire me manque !)... etc. Merci pour vos sourires au quotidien :) Je vous souhaite à tous une belle carrière dans le monde de la dentisterie ou ailleurs, qui sait.

Merci Véro pour ton aide au laboratoire, et pour toutes nos discussions sur la vie et ses aléas. Je suis contente de t'avoir rencontré, j'espère que tu continueras de bien prendre soin de toi.

Merci à ma Laura d'être là depuis bien longtemps maintenant. Ta cool attitude, ton sourire et ta bienveillance m'ont toujours illuminé en ta présence. Ne change pas le petit soleil que tu es. Un merci aussi à Mel. Je te souhaite tout le meilleur, puisque c'est tout ce que tu mérites avec tes proches. Je suis heureuse de vous avoir rencontré il y a maintenant bien longtemps. On s'est connu ados, j'espère qu'on se connaîtra encore mémés.

Merci à Valou, Hugues, Amélie, Pauline, Claire, Charlotte \*2 pour la P1. Besançon m'a beaucoup manqué, vraiment beaucoup. J'ai hélas choisi dentaire, je me suis éloignée de vous... ça aurait été à refaire, j'aurais pris médecine et, on aurait continué à galérer possiblement ensemble. Dédicace surtout à Pauline... pendant cette rude année, tu as toujours eu le sourire. Tu m'as quand même aidé en biostat, je ne l'oublierais jamais. Faire ça pendant une année de concours, ça montre à quel point ton cœur est pur et ne cherche pas à nuire à qui que ce soit. Que de fous rires nous avons eus, les pauses révisions avec toi m'ont beaucoup aidé. Tu seras un chouette médecin, je suis fière de toi et surtout que tu te sois accrochée comme ça. Fière aussi de toi Valou, qui depuis le début n'a pas baissé les bras. T'es resté passionné jusqu'au bout et j'espère de tout cœur que tu vas être épanoui dans ce nouveau cabinet... et dans ta carrière. Toi aussi, tu seras un chouette médecin. Tu as le cœur sur la main et tu mérites qu'on te rende tout le bien que tu fais aux autres. Merci à la vie pour vous avoir tous mis sur ma route.

Merci à Paulo, Alphonse, Cloé, Marie, David, Pierre, Xavier, Kevin, Antoine, Tomy et j'en passe pour tous ces événements de danse, tous ces bons moments aussi en before/after bal ou autre. Vous avez été ma source d'oxygène pendant ces années d'études qui furent très compliquées pour moi. Grâce à vous, j'ai tenu le coup sur bien des points. Je ne regrette pas d'avoir quitté Strasbourg parce que la vie en est ainsi, mais je vous regrette. Si seulement j'aurais pu vous mettre dans mes valises et, continuer de vivre tous ces moments avec vous. Vous me manquez. Je compte aussi sur vous pour que vous veniez me voir en terre insulaire.

Merci à Damien sans qui je n'aurais jamais pu réussir ma première année voire même avant. Tu as été un soutien pour moi à toutes épreuves, des légères tout comme des plus compliquées. Tu as été une épaule, mon roc, mon tout sans qui j'aurais pu sombrer bien plus autrefois. Merci de m'avoir aidé à tenir le coup, et relevée durant mes années sombres. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites. Une personne aussi saine que toi mérite tout le bonheur du monde. J'espère que tu prends bien soin de toi.

Merci à Mathieu pour ton soutien aussi. Les années cliniques qui représentaient un grand stress pour moi, le quotidien avec toi était léger, plein d'amusement et de paix. Merci de m'avoir apporté autant de belles choses, ainsi que ton calme au quotidien. Je te souhaite

d'être heureux avec Bella Hadid, et de trouver un bon cabinet pour faire ta carrière dans le Jura.

Merci à Cyril, mon frère, mon sang. Il paraît que c'est la mode de dire cela... ça tombe bien, génétiquement pour nous, ça l'est réellement. Merci d'avoir été mon psy depuis notre enfance, de m'avoir aidé à sauver ma peau plus jeune. Je t'aime tant et pourtant, je ne te le dis jamais. J'espère que tu es heureux même si, je connais aussi tes souffrances (ou du moins que j'en connais/perçois une partie). J'espère te voir défiler au festival de Cannes un jour. En attendant, je suis fière de toi. Parce que même si tu n'as pas encore eu la chance d'y être, tu vis de ta passion, et je trouve ça vraiment chouette. J'espère que les rôles se multiplieront encore, et que tu connaîtras d'autres clips de Vitaa, Maître Gims ou Céline Dion... J'ai hâte de te revoir dans une pub sur TF1, quand je mange, pour m'étouffer en disant dans tout le quartier « C'EST MON FRERE ». Trêve de plaisanterie, je suis hyper fière de toi ! T'es un super frère !

Ma Jojo, ma soeur, mon sang. Oui c'est le même début que pour Cyril, normal, tu vois la similarité génétique aussi. Si ce n'est que ton père est plus stylé que TJ. Merci d'être une petite sœur, d'apporter ta fraîcheur dans notre fratrie. Ton originalité, ton humour, ton petit caractère (cf le mot dans mon peignoir plus jeune, je ne l'ai pas oublié), tes conseils... etc. J'espère que toi aussi tu es et seras heureuse. Tu mérites tout le bonheur du monde parce que tu es une personne incroyable. Cyril aussi, ne sois pas jaloux. J'espère que ta réorientation va t'apporter un métier qui t'épanouiras et, que tu pourras aider beaucoup de personnes qui auront besoin de toi.

Merci à mon Papou, qui a largement aidé maman. Merci d'avoir pris le rôle de ce papa adoptif car tu n'étais pas obligé d'accepter de le faire. Sans toi, jamais je n'aurais pu réussir à l'école. Tu m'as toujours soutenu et montré combien il était important de se battre pour « réussir sa vie » (notion propre à chacun cela dit). Merci de m'avoir encouragé, d'avoir cru en moi (presque tout le temps, je sais que tu m'aurais plus vu médecin que chirurgien-dentiste, mais c'est comme ça...). Merci pour tout. Je t'aime fort et, j'espère que ta santé va se rétablir. On a encore besoin de toi dans nos vies... et toi aussi, tu as encore beaucoup de choses à vivre. Je t'aime infiniment.

Merci à toi maman de nous avoir aidé durant notre enfance à nous protéger du mal. J'espère que tu seras heureuse désormais.

Enfin, merci à moi. Cela fait peut-être égocentrique mais, pour ceux qui me connaissent, vous savez que je manque cruellement de confiance en moi, en mes capacités/compétences/intellect et assimilés. Je reconnais seulement que, je suis encore là. Je reste évidemment marquée par tout ce que j'ai pu vivre depuis l'enfance. Malgré tout, j'ai réussi à en arriver à ce jour : la soutenance... le stress ultime pour moi de ce cursus que je n'ai pas vraiment su affectionner depuis le début, peut-être y arriverais-je une fois que je ferai autre chose ? Petit clin d'œil à Cloé suite à notre conversation sur mon attrait envers des métiers un peu non conventionnels comme la thanatopraxie. Toutefois, la soutenance, rime aussi avec résilience, délivrance. Si j'en suis arrivée là, c'est que j'ai réussi à ne pas me noyer. La dépression était mon eau, la résilience ma bouée. C'est une sombre maladie dont beaucoup ignorent que les malades, sont malades. J'ai souvent pu cacher cela, ce n'était pas toujours facile. J'espère que d'autres auront le courage d'en parler et la force de rester debout, il ne faut pas avoir honte d'aller mal. J'envoie plein d'amour envers tous ces jeunes et moins jeunes avec ce genre de maladies qui peuvent paraître « invisibles » chez beaucoup. En s'ouvrant aux autres, on se rend compte que beaucoup peuvent nous aider dans le processus de guérison. Un énorme merci aux Dr Salehi et Dr Deschamps de m'avoir vu dans une mauvaise période et, d'avoir su m'écouter et me conseiller. Merci à Lauriane également, ton écoute m'a fait du bien lorsque nous nous croisons. Je ne l'ai pas oublié.

Pour finir, merci aux autres membres de ma famille que je n'ai pas cité. Votre absence a été paradoxalement une force. C'est une force qui m'a permis de continuer, de ne pas abandonner. Malgré tout, et vous savez ce qu'il en est, je ne vous souhaite aucun mal. La rancune ronge, alors je laisse ça au passé.

J'arrête donc ici tous ces remerciements, au risque de ressembler à Patrick Sébastien qui adore tout le monde dans son cabaret. La seule chose à dire pour conclure :

*Alea jacta est !*

## TABLE DES MATIERES

INDEX DES ABRÉVIATIONS.....	3
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	4
INTRODUCTION .....	5
I. PRÉSENTATION DU SUJET.....	6
I.1 Généralités .....	6
I.2 Gels.....	7
❖ Définition .....	7
❖ Classification.....	9
❖ Propriétés des polymères.....	12
❖ Mode d'administration.....	13
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	15
II.1 Méthodologie de recherche .....	15
II.2 Critères d'éligibilité.....	15
II.3 Sélection des articles .....	16
III. RÉSULTATS.....	17
III-1 Généralités .....	21
III-2 Polymères .....	24
III-3 Principes actifs.....	28
III-4 Apport des gels.....	33
IV. DISCUSSION.....	55
V. CONCLUSION.....	70
VI. ANNEXES .....	72
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	99

## INDEX DES ABRÉVIATIONS

AINS	:	Anti-inflammatoire non stéroïdien
BMP	:	Bone morphogenetic protein
BOP	:	Bleeding On Probing
CAL	:	Clinical Attachment Level
COX-2	:	Cyclo-oxygenase
DSR	:	Détartrage / Surfaçage radiculaire
GI	:	Gingival index
IL-1 $\beta$	:	Interleukine 1 $\beta$
IL-6	:	Interleukine 6
IL-8	:	Interleukine 8
IL-10	:	Interleukine 10
HbA1cb		Hémoglobine glyquée
HEC	:	Hydroxyéthylcellulose
hGF	:	Human gingival fibroblast
HPC	:	Hydroxypropylcellulose
HPMC	:	Hydroxypropylméthylcellulose
INF- $\gamma$	:	Interferon gamma
MEC	:	Matrice extra-cellulaire
MMP-8		Métalloprotéase matricielle 8
NOS-2	:	Nitric oxide synthase 2
PBS	:	Tampon phosphate salin
PEG	:	Polyéthylène glycol
PI	:	Plaque index
PPD	:	Probing Pocket Depth
PIC	:	Polyisocyanopeptide
RAGE	:	Receptor for advanced glycation end-products
RANKL	:	Receptor activator of nuclear factor K Ligand
SBI	:	Sulcus Bleeding Index
SDF-1	:	Stromal cell derived factor-1
TAOC	:	Capacité antioxydante totale
TGF- $\beta$	:	Transforming growth factor bêta
TIMP1	:	Tissue inhibitor of metalloproteinase 1
TLR2	:	Toll-like receptor
TNF- $\alpha$	:	Tumor necrosis factor

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Représentation schématique d'un gel.....	8
Figure 2. Schéma des différents constituants retrouvés dans la composition d'un gel en odontologie.	9
Figure 3. Schéma des différents types de réticulation retrouvé au sein d'un gel.....	11
Figure 4. Schéma d'un gel administré <i>in situ</i> à l'aide d'une seringue .....	14
Figure 5. Sélection des articles.....	16
Figure 6. (A). Schéma de la répartition (en %) selon le type d'étude des articles sélectionnés / (B). Schéma de la répartition (en %) des études <i>in vivo</i> menées sur les hommes et les animaux. ....	21
Figure 7. Schémas de la répartition (en %) des articles publiés selon le continent d'origine.....	22
Figure 8. Schémas de la répartition du nombre d'articles publiés en fonction du pays d'origine.....	22
Figure 9. Schémas de la répartition (en %) des articles selon le type de gel étudié. ....	23
Figure 10. Schémas de la répartition du nombre d'études <i>in vivo</i> chez l'homme en fonction du type de maladie parodontale (A) et de son mode d'utilisation (B). ....	24
Figure 11. Schémas de la répartition (en %) des articles selon la connaissance ou non du polymère constituant le gel. ....	24
Figure 12. Schémas de la répartition (en %) des gels selon l'origine du polymère le constituant. ....	25
Figure 13. Schémas de la répartition (en %) des gels selon la répartition des polymères les constituant. ....	25
Figure 14. Schémas de la répartition (en %) des différents polymères synthétiques retrouvés dans la constitution des gels.....	26
Figure 15. Schémas de la répartition (en %) des différents types de polymère artificiel retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes <i>in vivo</i> menées uniquement sur l'homme. ....	27
Figure 16. Schémas de la répartition (en %) des différents types de polymère naturel retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes <i>in vivo</i> menées uniquement sur l'homme. ....	27
Figure 17. Schémas de la répartition (en %) des différents groupes de principes actifs retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes <i>in vivo</i> menées uniquement sur l'homme. ....	28
Figure 18. Schémas de la répartition (en %) des différents antibiotiques retrouvés dans la constitution des gels. ....	29
Figure 19. Schémas de la répartition (en %) des différents antiseptiques retrouvés dans la constitution des gels.....	29
Figure 20. Schémas de la répartition (en %) des médicaments contenant des statines, retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes <i>in vivo</i> menées uniquement sur l'homme. ....	30
Figure 21. Schémas de la répartition (en %) des médicaments contenant des bisphosphonates, retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes <i>in vivo</i> menées uniquement sur l'homme. ....	30
Figure 22. Schémas de la répartition (en %) des « autres » principes actifs retrouvés dans la constitution des gels.....	32
Figure 23. Schémas de la répartition (en %) des différents principes actifs dérivés de végétaux, retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes <i>in vivo</i> menées uniquement sur l'homme. ....	32

## INTRODUCTION

La maladie parodontale est une maladie chronique, évolutive, affectant les tissus de soutien de la dent ; dont le principal agent étiologique est la plaque bactérienne. Selon l'Organisation mondiale de la santé, 19 % de la population mondiale souffre de parodontite sévère (1). Les progrès dans la compréhension de la pathogénie et de la microbiologie de la flore des poches parodontales ont permis une meilleure prise en charge de cette maladie ; cependant les thérapeutiques actuelles ne permettent pas son traitement définitif.

Au cours de ces dernières années, des stratégies associant agents actifs thérapeutiques et systèmes d'administration locale ont suscité un énorme intérêt pour le traitement de la parodontite. Plusieurs types de vecteurs ont été étudiés à ce jour, mais ce travail s'intéressera particulièrement aux gels du fait de leur utilisation facilitée pour le traitement de lésions parodontales et de leurs caractéristiques physico-chimiques.

La première partie de ce travail présentera brièvement les différents types de gels utilisés en odontologie, ainsi que les polymères entrant dans leur composition. La deuxième partie sera une analyse de la littérature visant à présenter les gels spécifiquement utilisés en parodontologie, en évaluant leurs caractéristiques comme leur composition ou encore leur efficacité clinique.

# I. PRÉSENTATION DU SUJET

## I.1 Généralités

La parodontite est une maladie chronique, évolutive, affectant les tissus de soutien de la dent et dont le principal agent étiologique est la plaque bactérienne. Plus précisément, des réactions inflammatoires et immunologiques vont entraîner la perte de l'attache parodontale. Les objectifs thérapeutiques des traitements sont la réduction de la charge bactérienne et l'inhibition de l'inflammation.

Depuis de nombreuses années, la stratégie thérapeutique repose donc sur la prévention puis sur le traitement mécanique. La prévention consiste à enseigner (ou réviser) les techniques d'hygiène orale au patient, mais aussi à contrôler certains de ses facteurs de risque (ex : tabac / diabète...). Néanmoins, la prévention est insuffisante à elle seule et doit être complétée d'un traitement mécanique non chirurgical : l'instrumentation supra et sous-gingivale (DSR). Celui-ci comprend un détartrage et un surfaçage radiculaire, et vise à éliminer la plaque bactérienne ainsi que ses facteurs de rétention comme le tartre. Il permet de stabiliser la maladie parodontale, voire d'obtenir des réductions de profondeur de poche et des gains de niveau d'attache pouvant atteindre 2 mm dans les poches modérées à profondes. En cas de cicatrisation incomplète, un traitement chirurgical pourra être nécessaire en complément pour régénérer les structures perdues au cours de la maladie. Cependant, d'après la littérature, différents facteurs liés au patient ou encore au site traité peuvent influencer le résultat ou la stabilité à long terme d'un traitement mécanique non chirurgical. Par exemple, la localisation des zones de furcation, la profondeur de certaines poches ou encore l'irrégularité de certaines surfaces compliquent leur accès (2). Ainsi, l'élimination complète de la plaque sous-gingivale et du tartre devient plus difficile et la procédure repose largement sur les compétences du praticien.

C'est pourquoi, des médicaments à visée antimicrobienne ont été introduits sur le marché pour servir de complément au traitement des parodontites et pouvant être administrés par voies systémique ou topique. Si la voie d'administration systémique présente l'avantage de contourner le problème lié à l'accès au site à traiter, elle s'avère cependant limitée par la durée de sa prise et la dose active pouvant atteindre le site cible. De plus, une hypersensibilité, une allergie ou encore un risque de résistance peuvent être possibles. Ces

inconvénients ont donc conduit à mettre l'accent sur le développement de la voie d'administration topique. Les premières formulations réalisées pour une utilisation dans la cavité buccale étaient liquides ou semi-solides, car elles sont faciles à administrer et à supporter par le patient. Néanmoins, le principal inconvénient était leur mauvaise rétention dans la cavité buccale, conduisant généralement à une réduction ou absence d'effet du principe actif. L'efficacité de la voie topique dépend donc de l'obtention de plusieurs critères : avoir une administration sous-gingivale correcte de l'agent thérapeutique, avoir un temps de contact suffisant entre la molécule et sa cible, et avoir une concentration à dose efficace (3).

Ainsi, ces dernières années, des vecteurs d'administration locale d'agents thérapeutiques ont été développés. Ce type de système a été introduit dans les années 70 par Max Goodson, avec pour objectif de diriger le principe actif directement dans le site à traiter (ex : une poche parodontale) tout en étant capable de le libérer de manière contrôlée (4). Plusieurs types de systèmes ont été étudiés à ce jour (fibres / films / gels / microparticules...) associés à différents principes actifs (antibiotiques / antiseptiques...) pour le traitement de la parodontite. Ils utilisent la poche parodontale existante comme un réservoir afin que le principe actif soit capable de se libérer pendant une plus longue période.

Ce travail se concentrera sur un type précis de système à libération lente : les gels. Alors ! Qu'est-ce qu'un gel ? Et comment celui-ci est-il constitué ?....

## **I.2 Gels**

### **❖ Définition**

Le terme de « gel » échappe à une définition bien précise faisant avant tout référence à un état de la matière ou à une forme galénique.

*D'un point de vue théorique :*

Il s'agit généralement d'une solution ou suspension colloïdale ayant subi une transformation (physique ou chimique) conduisant à un état semi-solide tout en conservant une grande partie de liquide à l'intérieur de sa structure. Plus précisément, un gel est un système semi-solide réticulé comprenant des molécules à l'état liquide qui sont uniformément réparties dans un milieu à l'état solide. Ce système a donc la particularité de ne présenter aucun écoulement lorsqu'il se trouve dans un état stable ; mais peut en présenter sous l'application d'une force extérieure.

Un gel est donc formé de deux milieux dispersés l'un dans l'autre (Figure 1 et 2) :

- Un milieu solide, appelé soluté, qui se compose d'un réseau tridimensionnel de chaînes de polymères connectées entre elles par l'intermédiaire de points de réticulation.
- Un milieu liquide, appelé solvant, qui contient des molécules de principe actif (antibiotiques, antiseptiques...).

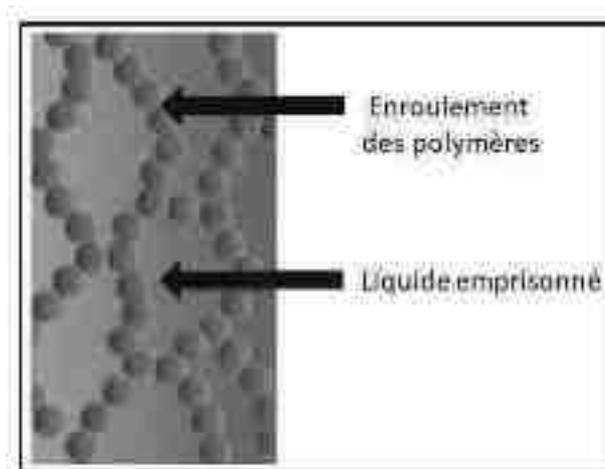


Figure 1. Représentation schématique d'un gel.

*D'un point de vue clinique :*

Un gel est un système comprenant des molécules de principe actif réparties dans un liquide, lui-même emprisonné dans une structure tridimensionnelle solide. Ce milieu solide va alors agir comme « support », pour protéger le milieu liquide lors de son transfert vers le site à traiter; et contrôler sa libération. Il permet en plus d'améliorer l'aspect du gel, d'en assurer sa conservation, de faciliter sa mise en forme et l'administration des molécules de principe actif (5).



Figure 2. Schéma des différents constituants retrouvés dans la composition d'un gel en odontologie.

Que ce soit en cuisine, en chimie, en cosmétologie ou encore en pharmacologie, plusieurs classifications ont été proposées afin de regrouper les gels selon certaines de leurs caractéristiques (Tableau 1).

#### ❖ Classification

Les gels peuvent être classés selon l'origine de leur polymère : naturelle, artificielle ou synthétique (Tableau 1). Les polymères d'origine naturelle sont des molécules biologiques (protéines / polysaccharides) que l'on peut retrouver entre-autres dans la matrice extra-cellulaire (MEC). Par exemple, le chitosane, la cellulose, l'alginate, l'acide hyaluronique, le collagène ou encore la gélatine sont généralement extraits pour produire des gels. Ils présentent l'avantage d'être biocompatibles, biodégradables, et d'avoir une capacité de liaison aux intégrines permettant ainsi une adhésion et des interactions avec les cellules de l'organisme. Les polymères synthétiques sont eux fabriqués sur mesure pour répondre à des exigences pharmacologiques ou biologiques. C'est pourquoi, ils ont une composition stable, une structure contrôlable, une faible immunogénicité, et doivent de préférence pouvoir être dégradés lors de leur utilisation. On retrouve entre autres le polyéthylène glycol (PEG), le polyvinyle alcool, les polymères d'acide polyacrylique (ex : Carbopol 940 ©) ou encore les poloxamères (ex : Pluronic ©). Les polymères d'origine artificielle (ou semi-synthétique), sont obtenus par la modification chimique d'un polymère naturel. On retrouve de nombreux dérivés cellulosesiques comme la méthylcellulose (E461), l'éthylcellulose (ou E462), l'hydroxyéthylcellulose (HEC), l'hydroxypropylcellulose (HPC) (ou E463), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (ou E464), le carboxyméthylcellulose (E466) (6).

Tableau 1. Exemple de classification des gels.

<b>Origine du polymère</b>	<i>Naturelle</i>	A base de protéine A base de polysaccharide	- Chitosane - Alginate - Acide hyaluronique - Collagène - Gélatine - Gomme de Xanthane
	<i>Synthétique</i>	Polyéthylène glycol (PEG) Polyvinyle alcool Polymères d'acide polyacrylique Poloxamères	
	<i>Artificielle ou semi-synthétique</i>	Dérivés cellulosiques : Méthylcellulose (E461) Ethylcellulose (E462) Hydroxypropylcellulose (E463) Hydroxypropylméthylcellulose (E464) Carboxyméthylcellulose (E466)	
<b>Type de réticulation</b>	<i>Chimique</i>	Liaisons covalentes	
	<i>Physique</i>	Liaisons faibles	- Liaisons ioniques - Liaisons hydrogènes - Force de Van der Waals
	<i>Physico-chimique</i>	Liaisons covalentes et liaisons faibles	
<b>Nature du solvant</b>	<i>Hydrophile</i>	Hydrogel	- Eau - Glycérol - Polyéthylène glycol
	<i>Lipophile</i>	Oléogel	- Huile

Les gels peuvent être aussi classés selon leur type de réticulation, c'est-à-dire selon la nature des liaisons entre les chaînes de polymères (Tableau 1). En effet, il existe 3 grands types de réticulation des gels: chimique, physique ou les 2. Les gels « chimiques » sont constitués par la formation de liaisons covalentes dites permanentes ou irréversibles, permettant de lier les chaînes de polymères entre elles (Figure 3). Ainsi, à l'aide d'un déclencheur (stimulus / agent de réticulation / enzyme), un grand réseau de molécules de polymères peut se former selon le type de réticulation chimique utilisé : « greffage », polymérisation, réaction enzymatique, thermo-gélation ou encore par rayonnement. Par exemple, l'ajout de groupements polymérisables sur le polymère permet une réaction de gélification par polymérisation initiée soit chimiquement, soit thermiquement (par infrarouge) ou soit par photopolymérisation (5). Par conséquent, les gels « chimiques » sont

stables et ne varient pas sous l'influence de facteurs extérieurs (ex : température, pH, concentration, déformation mécanique...). De plus, ils sont insolubles quel que soit le solvant. Néanmoins, selon leur compatibilité avec le solvant, ils peuvent l'absorber en plus ou moins grande quantité et leur taux de gonflement dépendra fortement de la densité de leur réticulation (6).

Les gels « physiques » sont constitués par la formation de liaisons faibles, dites réversibles et non permanentes, permettant un enchevêtrement des chaînes de polymères entre elles (Figure 3). La réticulation est alors obtenue par tout processus physique favorisant une association entre certains points des différentes chaînes d'un polymère telles que des interactions de type Van Der Waals, des liaisons ioniques, hydrogènes ou par des zones cristallines. Les liaisons des gels physiques ne sont pas permanentes et dépendent de l'état thermodynamique et/ou mécanique du gel ; ce qui peut entraîner une réversibilité de la gélification. Ces gels sont donc sensibles aux variations des facteurs extérieurs (ex : température / pH...) contrairement aux gels chimiques. Néanmoins, comme ils n'ont pas besoin d'agent de réticulation, ils présentent des protocoles de production et de synthèse plus faciles (6).

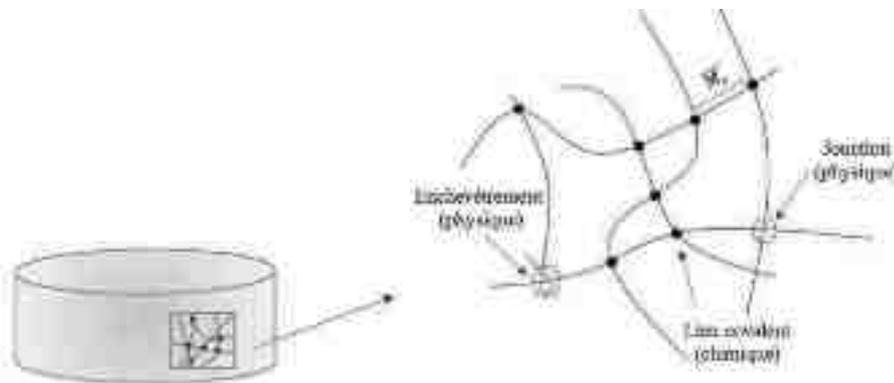


Figure 3. Schéma des différents types de réticulation retrouvés au sein d'un gel.

Les gels peuvent aussi être classés selon la nature de leur solvant (le milieu liquide) : « hydrophile » et « lipophile » (Tableau 1). Les gels dits lipophiles ont un solvant de nature hydrophobe comme par exemple de l'huile (ex : paraffine liquide / huiles grasses...), c'est pourquoi ils sont qualifiés d'oleogel. Les gels hydrophiles ont quant à eux pour principaux solvants l'eau, le glycérol ou le PEG, et sont principalement gélifiés par des polymères synthétiques ou semi-synthétiques. Lorsque la phase liquide est constituée par de l'eau ou un fluide biologique, on parle alors d'hydrogel.

## ***Hydrogel***

Un hydrogel est une forme dérivée de gel, avec une structure tridimensionnelle composée d'un réseau de chaînes polymères initialement solubles dans l'eau, mais qui deviennent insolubles après réticulations physique et chimique. Ceci leur confère une capacité à absorber et à retenir une grande quantité d'eau (10 à 20 fois leur poids moléculaire) dans leur état gonflé tout en restant intact ; contrairement aux gels qui peuvent être désintégrés et fluidifiés par dilution. Les hydrogels possèdent des propriétés physicochimiques proches de celles de la matrice extracellulaire comme leur résistance mécanique, leur viscoélasticité ou encore l'organisation de leur réseau de polymères (macroporeux / microporeux / non poreux) qui permet une structure pour les cellules (5,6).

### **❖ Propriétés des polymères**

Les gels sont utilisés en odontologie comme système de libération lente afin d'administrer des agents thérapeutiques dans de nombreuses maladies bucco-dentaires (ex : ulcères, stomatites, lésions gingivales...). Ces différentes applications sont rendues possibles grâce à certains avantages que peuvent présenter les polymères.

#### *Biocompatibilité / Biodégradabilité*

Comme les polymères présentent peu d'immunogénicité et peu d'activité biologique, ils permettent aux gels d'être biocompatibles. De plus, ils sont biodégradables, c'est-à-dire qu'ils vont disparaître lentement au sein des sites visés au cours du processus de cicatrisation. Ainsi, les risques d'irritation, d'allergie, de réponse de l'hôte au niveau du site d'application sont plus faibles car les polymères sont rapidement éliminés par la voie catabolique normale.

#### *Mucoadhésivité*

La nature bioadhésive ou mucoadhésive des polymères permet au gel d'adhérer, pendant des périodes de temps prolongées, à un emplacement biologique spécifique comme un épithélium ou une muqueuse. Cette propriété permet ainsi d'améliorer et renforcer la biodisponibilité d'un principe actif et d'en diminuer son dosage (7).

### *Réponse aux stimuli*

Grâce à la présence de certains groupes fonctionnels dans leur structure (ex : amines, carboxyliques, hydroxyles...), les polymères peuvent libérer des molécules ou encore modifier leur structure en réponse à des stimuli physiques ou chimiques (ex : température, pH, lumière, enzyme, concentration ionique...). C'est pourquoi ils sont considérés dans certains cas comme des "matériaux intelligents" (5). Un gel « thermoréversible » est un gel dont la fluidité peut être altérée et/ou inversée par les changements de température ambiante. Ainsi, il conserve sa formulation à l'état liquide à température ambiante (<25°C) et se solidifie à température physiologique. Cette propriété permet une meilleure délivrance et dispersion du gel puisque celui-ci n'a pas de forme prédéterminée (8). Les gels « pH sensibles » permettent d'échanger des ions hydrogènes avec le milieu, en réponse aux variations du pH. Ceci permet un gonflement ou un dégonflement du gel qui aura tendance à affecter le profil de libération du principe actif par ce dernier (6).

Les polymères jouent donc un rôle important dans le développement des gels en raison de leurs propriétés physicochimiques. Cependant, en fonction de leur nature, tous les polymères n'ont pas les mêmes propriétés. Ainsi, certains chercheurs ont proposé de combiner plusieurs polymères entre eux sous la forme de copolymères ou de réseaux interpénétrants au sein d'un même gel afin que celui-ci puissent profiter des propriétés de chacun des polymères. Par exemple, le polymère synthétique de poloxamère 407 responsable de la thermoréversibilité permet une fois associé avec un autre polymère, de lui faire profiter de cette même propriété (5).

### ❖ **Mode d'administration**

En odontologie, et plus particulièrement en parodontologie, plusieurs modes d'administration des gels sont retrouvés. La principale forme d'administration est la voie topique, par une application digitale ou à l'aide d'une gouttière. Si celles-ci s'avèrent faciles à administrer et à supporter par le patient, elles présentent néanmoins des limites liées au site à traiter ou à l'observance du patient. Par exemple, la difficulté à positionner correctement le gel ou sa mauvaise rétention due aux contraintes environnantes (ex : muqueuses, fluides oraux...), limitent le temps d'exposition du gel et par conséquent l'action de son principe actif. C'est pourquoi, les études actuelles concernent des gels « seringuables » / injectables

qualifiés de « *in situ* », c'est-à-dire sous une forme capable d'être administrée directement dans le site à traiter.

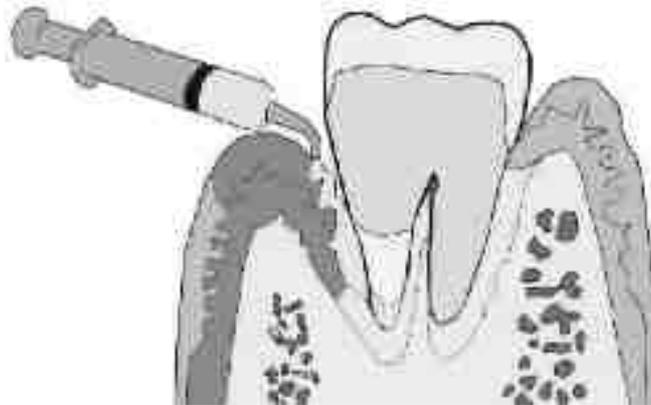


Figure 4. Schéma d'un gel administré *in situ* à l'aide d'une seringue.

Les gels dits « *in situ* » sont des gels dont la réticulation est dépendante des stimuli présents dans le site d'action. Une fois injectée dans le site à traiter à l'aide d'une seringue à aiguille émoussée, la solution s'étale et recouvre de manière uniforme tous les recoins du site, et se transforme en gel en raison des stimuli présents (ex : température / pH) (Figure 4). Une fois réticulé, le gel est retenu dans le site pendant une durée plus longue favorisant une libération plus contrôlée du principe actif, réduisant ainsi sa fréquence d'administration ou son risque de dispersion (8).

Problématique:

Plusieurs revues ont déjà recensé les systèmes à libération lente de type gels ainsi que les principes actifs associés. Néanmoins, en raison de la diversité des appellations, de nombreux articles n'ont pas été pris en compte.

Par conséquent, la présente analyse de littérature vise à présenter des informations complètes et mises à jour des 5 dernières années sur les gels utilisés en parodontologie, comme leur composition ou encore l'efficacité clinique de leur(s) principe(s) actif(s) afin d'en informer les cliniciens pour leur pratique quotidienne.

## II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

### II.1 Méthodologie de recherche

Afin d'établir un état des lieux des principales molécules constituant les gels ainsi que celles utilisées comme principe actif, une analyse de la littérature a été conduite par interrogation de la base de données PubMed le 01/10/2022. De plus, des recherches manuelles dans les bibliographies de publications ont été effectuées.

En l'absence d'un terme MeSH spécifique pour « gel », plusieurs équations de recherche ont dû être utilisées afin d'aboutir à une recherche exhaustive.

Une première équation de recherche par terme MeSH a été réalisée à partir des mots MeSH suivants :

*((administration, topical[MeSH Terms]) OR (local drug delivery system[MeSH Terms]) OR (drug carriers[MeSH Terms]) OR (pharmaceutical vehicles[MeSH Terms]) OR (injections[MeSH Terms]) OR (drug therapy[MeSH Terms])) AND ((periodontics[MeSH Terms]) OR (adult periodontitis [MeSH Terms]) OR (aggressive periodontitis[MeSH Terms]) OR (chronic periodontitis[MeSH Terms]) OR (abscess, periodontal[MeSH Terms]) OR (periodontal pocket[MeSH Terms])) NOT (ozone[MeSH Terms]) NOT (mouthwashes[MeSH Terms]) NOT (pathological conditions, signs and symptoms[MeSH Terms]))*

Néanmoins, peu d'articles concernant les gels se sont retrouvés sélectionnés par cette méthode.

Une deuxième équation de recherche par mots clés présents dans les titres a donc été réalisée:

*("gel" OR "gels" OR "hydrogels" OR "hydrogel" OR "drug carriers" OR "administration topical" OR "drug delivery system") AND ("periodontitis" OR "periodontal pocket" OR "periodontal disease")*

### II.2 Critères d'éligibilité

Tous les articles, essais cliniques randomisés ou non, sur l'homme ou l'animal qui ont évalué l'effet d'un produit à base de gel ou hydrogel, ont été inclus dans cette analyse, dans la période de 2017 à 2022. Les critères d'exclusion étaient les suivants : revues, publications dans une langue autre que l'anglais ou le français, administration à visée anesthésiante ou dentifrice, l'absence de texte intégral disponible.

Suite à cette recherche, tous les résultats ont été soigneusement examinés sur la pertinence des titres, des résumés et des mots-clés. Les articles non pertinents ont été exclus. Ensuite, tous les articles en texte intégral identifiés lors de la première étape ont été lus et évalués sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion. Une sélection a été établie, aboutissant à une banque de données incluant les articles d'intérêt pour ce travail.

### II.3 Sélection des articles

L'équation de recherche dans la base de données PubMed a identifié 435 articles. 20 articles issus de recherche manuelle dans les bibliographies des revues ont été sélectionnés en plus et 3 doublons ont été éliminés aboutissant à un total de 452 articles. La lecture des titres et des résumés a permis la sélection de 247 articles. Après lecture des articles et application des critères de sélection, 204 articles ont été considérés dans ce travail (Figure 5).

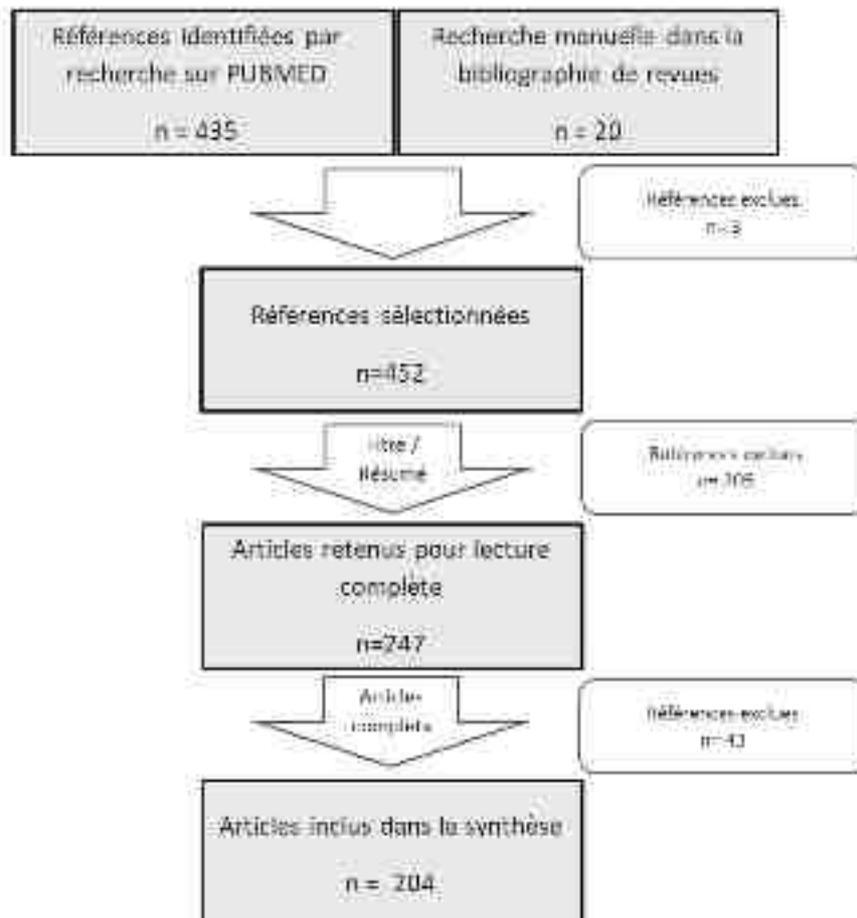


Figure 5. Sélection des articles.

### III. RÉSULTATS

Au cours de cette analyse, 204 articles ont été sélectionnés. Pour chaque article, un recueil de données, consultable en Annexes, a été effectué regroupant :

(1) des informations générales sur l'article :

- titre
- auteur(s)
- année de publication
- pays

(2) des informations relatives à l'étude réalisée :

- type d'étude : *in vitro* ou *in vivo*, sur l'homme ou l'animal
- type de maladie parodontale concernée
- protocole, paramètres examinés et résultats cliniques obtenus

(3) des informations relatives au gel utilisé :

- type (gel ou sous-catégorie (hydrogel / autres))
- marque si existante
- constituants (type et nature des polymères / nature du principe actif associé)
- mode d'application : seul, en complément d'un DSR ou autre

Face au grand nombre d'articles sélectionnés, et dans le but de pouvoir les comparer plus facilement, ce recueil a été organisé selon le continent et le pays d'origine de l'article.

De même, un tableau résumant certains des paramètres précédemment cités a été réalisé, selon la même organisation (continent / pays d'origine des articles) en respectant l'ordre alphabétique.

Tableau 1. Tableau de comparaison des différents critères selon le continent et le pays d'origine.

ASIE															
Nombre d'articles	Articles issus d'une même équipe	Etude <i>in vitro</i>	Etude <i>in vivo</i>		Type de gel			Origine du polymère			Principe actif associé				DSR
			Homme	Animal	Gel	Hydrogel	Autres	Naturelle	Artificielle	Synthétique	Antibiotique Antiseptique	Bisphosphonates Statines	Dérivés végétaux	Autres	
<b>ARABIE SAOUDITE</b>															
9	-	1	7	1	9	-	-	2	3	5	2	-	7	1	6
<b>CHINE</b>															
23	-	10	-	13	2	21	-	13	1	14	8	-	2	17	-
<b>COREE DU SUD</b>															
4	-	2	1	1	1	3	-	2	-	1	3	-	-	1	-
<b>INDE</b>															
69	15	9	57	2	83	4	-	17	22	47	29	22	30	11	64
<b>INDONÉSIE</b>															
3	-	-	2	1	3	-	-	-	1	-	1	-	1	1	2
<b>IRAK</b>															
7	5 et 2	-	2	5	10	-	-	-	7	7	3	-	7	-	6
<b>IRAN</b>															
6	-	2	4	-	4	2	-	6	1	-	4	1	1	1	4
<b>JAPON</b>															
3	-	1	1	1	1	2	-	-	-	2	1	-	-	2	1
<b>JORDANIE</b>															
2	2	2	-	-	-	2	2	2	-	4	-	-	-	2	-
<b>MALAISIE</b>															
4	-	2	-	2	6	1	-	6	1	2	7	-	-	2	-
<b>TAÏWAN</b>															
2	-	2	-	-	-	2	-	4	-	-	-	-	1	1	-
<b>THAÏLANDE</b>															
10	6	9	1	-	11	5	-	5	3	11	11	-	2	1	1
<b>VIETNAM</b>															
1	1	1	-	-	1	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-
<b>TOTAL ASIE</b>															
143	-	39	75	28	132	42	2	57	40	94	70	23	51	40	84

<b>EUROPE</b>															
Nombre d'articles	Articles issus d'une même équipe	Etude <i>in vitro</i>	Etude <i>in vivo</i>		Type de gel			Origine du polymère			Principe actif associé				DSR
			Homme	Animal	Gel	Hydrogel	Autres	Naturelle	Artificielle	Synthétique	Antibiotique Antiseptique	Bisphosphonates Statines	Dérivés végétaux	Autres	
<b>FRANCE</b>															
2	2	1	-	1	-	2	-	2	-	-	-	2	-	1	-
<b>HOLLANDE</b>															
3	3	1	-	2	2	2	-	-	-	4	2	-	-	4	-
<b>HONGRIE</b>															
2	-	2	-	-	1	1	1	-	1	3	4	-	-	1	-
<b>ITALIE</b>															
16	2	5	10	1	16	1	1	9	7	6	9	-	2	12	9
<b>LITUANIE</b>															
1	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-	1
<b>POLOGNE</b>															
1	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1
<b>PORTUGAL</b>															
1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
<b>ROUMANIE</b>															
3	2	1	1	1	2	2	-	1	2	1	2	-	1	3	2
<b>SLOVÉNIE</b>															
1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<b>SUISSE</b>															
5	2 X 2	4	1		3	3	-	-	1	3	3	-	-	3	1
<b>TURQUIE</b>															
3	2	1	1	1	3	-	-	3	-	1	-	2	-	-	1
<b>TOTAL EUROPE</b>															
38	-	16	17	6	29	14	2	19	11	18	20	4	4	26	16

<b>AMÉRIQUE</b>															
Nombre d'articles	Articles d'une même équipe	Etude <i>in vitro</i>	Etude <i>in vivo</i>		Type de gel			Nature du polymère			Principe actif				DSR
			Homme	Animal	Gel	Hydrogel	Autres	Naturelle	Artificielle	Synthétique	Antibiotique Antiseptique	Bisphosphonates Statines	Dérivés végétaux	Autres	
<b>ARGENTINE</b>															
2	2	2	-	-	-	2	-	2	1	-	-	-	2	1	-
<b>BRÉSIL</b>															
8	2 X 2	-	3	5	8	-	-	1	1	6	1	4	3	-	5
<b>ÉTATS-UNIS</b>															
6	-	2	-	4	2	4	-	-	2	4	1	1	-	4	1
<b>TOTAL AMÉRIQUE</b>															
16	-	4	3	9	10	6	-	4	4	10	2	5	5	5	6

<b>AFRIQUE</b>															
Nombre d'articles	Articles d'une même équipe	Etude <i>in vitro</i>	Etude <i>in vivo</i>		Type de gel			Nature du polymère			Principe actif				DSR
			Homme	Animal	Gel	Hydrogel	Autres	Naturelle	Artificielle	Synthétique	Antibiotique Antiseptique	Bisphosphonates Statines	Dérivés végétaux	Autres	
<b>EGYPTE</b>															
7	-	-	5	2	6	1	-	-	2	8	3	-	2	3	6

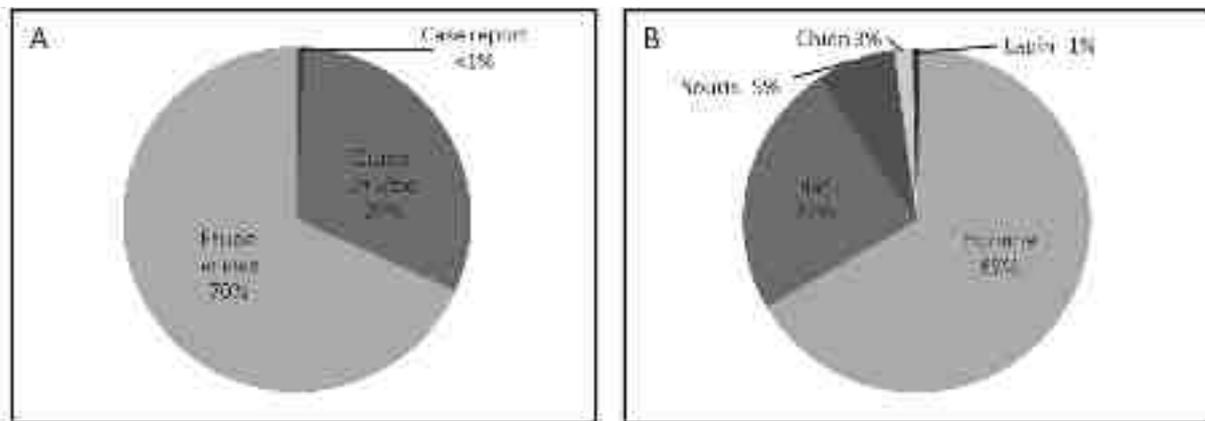
<b>TOTAL TOUS CONTINENTS CONFONDUS</b>															
Nombre d'articles	Articles d'une même équipe	Etude <i>in vitro</i>	Etude <i>in vivo</i>		Type de gel			Nature du polymère			Principe actif				DSR
			Homme	Animal	Gel	Hydrogel	Autres	Naturelle	Artificielle	Synthétique	Antibiotique Antiseptique	Bisphosphonates Statines	Dérivés végétaux	Autres	
204	-	59	100	45	177	63	4	80	57	130	95	32	62	74	112

### III-1 Généralités

L'analyse du recueil de données a permis d'obtenir des statistiques sur plusieurs paramètres des différentes études réalisées.

#### ❖ Type d'études

Dans certaines études, le système de libération lente est étudié ou mis au point *in vitro*, mais le plus souvent il a été étudié *in vivo*. Ainsi, parmi les 204 articles sélectionnés, 143 ( $\approx 70\%$ ) concernent des études *in vivo* dont 98 ( $\approx 69\%$ ) sont des études cliniques réalisées sur des hommes et 45 sur des animaux ( $\approx 22\%$  sur le rat,  $\approx 5\%$  sur la souris,  $\approx 3\%$  sur le chien,  $\approx 1\%$  sur le lapin). A noter, un des articles est un case report (Figure 6 A et B).



#### ❖ Origine des études

Les articles sélectionnés sur le sujet ont pour origine l'Asie ( $\approx 70\%$ ), l'Europe ( $\approx 18\%$ ), l'Amérique ( $\approx 8\%$ ) et l'Afrique ( $\approx 4\%$ ) (Figure 7A / Tableau 2). Le profil de répartition des études *in vivo* chez l'homme est semblable, la majorité des études ( $\approx 75\%$ ) ont été réalisées en Asie (Figure 7B / Tableau 2).

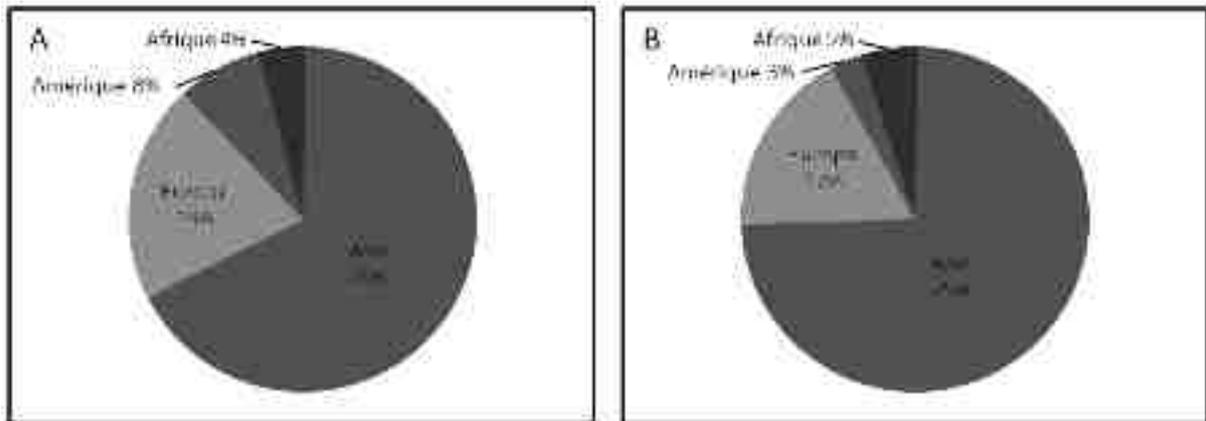


Figure 7. Schémas de la répartition (en %) des articles publiés selon le continent d'origine.  
 (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées sur l'homme.

Le pays ayant le plus publié sur le sujet est l'Inde, avec 69 articles toutes études confondues dont 57 études *in vivo* sur l'homme. La Chine arrive à la deuxième place avec 3 fois moins d'articles (23), dont aucune étude n'a été menée sur l'homme. A titre de comparaison, le pays européen ayant le plus publié sur le sujet ces 5 dernières années est l'Italie avec 16 articles, dont 10 études *in vivo* sur l'homme (Figure 8 / Tableau 2).

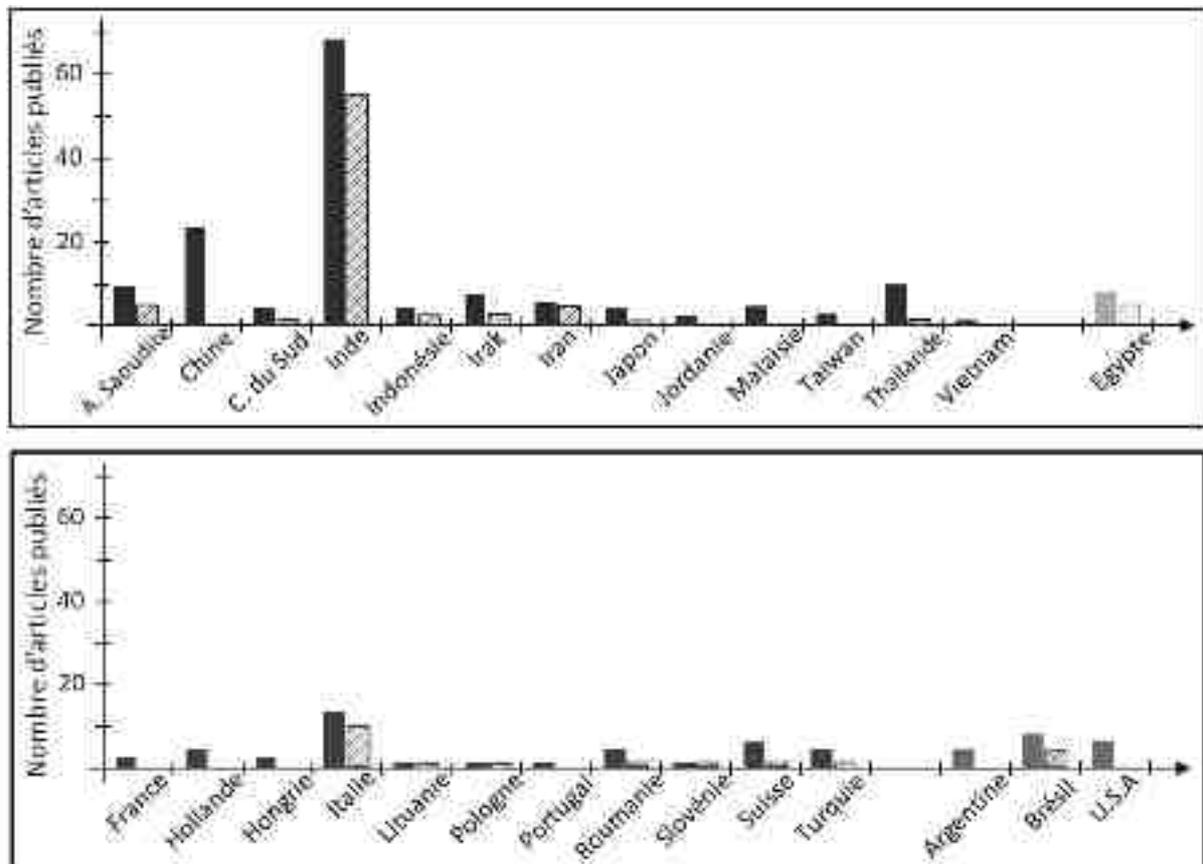


Figure 8. Schémas de la répartition du nombre d'articles publiés en fonction du pays d'origine.  
 ■ Tous types d'études confondus / □ Études *in vivo* menées sur l'homme.

Les équipes ayant le plus publié sur le sujet sont : une équipe d'origine indienne dirigée par Pradepp AR. (15 articles), une équipe d'origine thaïlandaise dirigée par Phaechamud T. (6 articles) et irakienne (5 articles) pour l'équipe de Gul SS. (Tableau 2).

#### ❖ Type de gel étudié

Parmi tous les articles sélectionnés, 244 gels ont été étudiés. 177 ( $\approx 72\%$ ) sont qualifiés de gels, le reste concernent des sous-catégories de gel : 63 ( $\approx 26\%$ ) hydrogels, 2 lipogels, 1 oleogel et 1 bigel. A noter, plusieurs gels peuvent être étudiés au sein d'un même article (Figure 9A / Tableau 2). Dans les études menées sur l'homme, 119 gels ont été étudiés, 118 ( $\approx 99\%$ ) gels à proprement parlé et 1 article a concerné un hydrogel (Figure 9B).

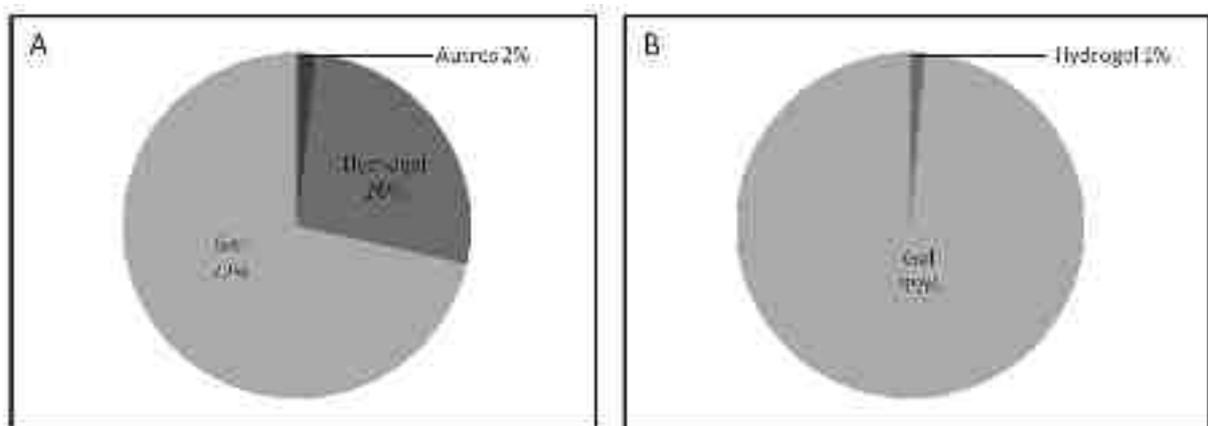


Figure 9. Schémas de la répartition (en %) des articles selon le type de gel étudié.  
(A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

#### ❖ Type de maladie parodontale

Concernant les études menées *in vivo* chez l'homme, 92 ( $\approx 94\%$ ) ont concerné la parodontite, 4 ( $\approx 4\%$ ) la gingivite et 2 ( $\approx 2\%$ ) la péri-implantite (Figure 10A). De plus, la majorité des gels ( $\approx 81\%$ ) retrouvés dans ces études ont été testés en complément du débridement mécanique (DSR). Les autres ont été utilisés seul, au fauteuil du praticien ou à la maison ( $\approx 14\%$ ) ou encore en complément d'une chirurgie par lambeau ( $\approx 7\%$ ) (Figure 10B).

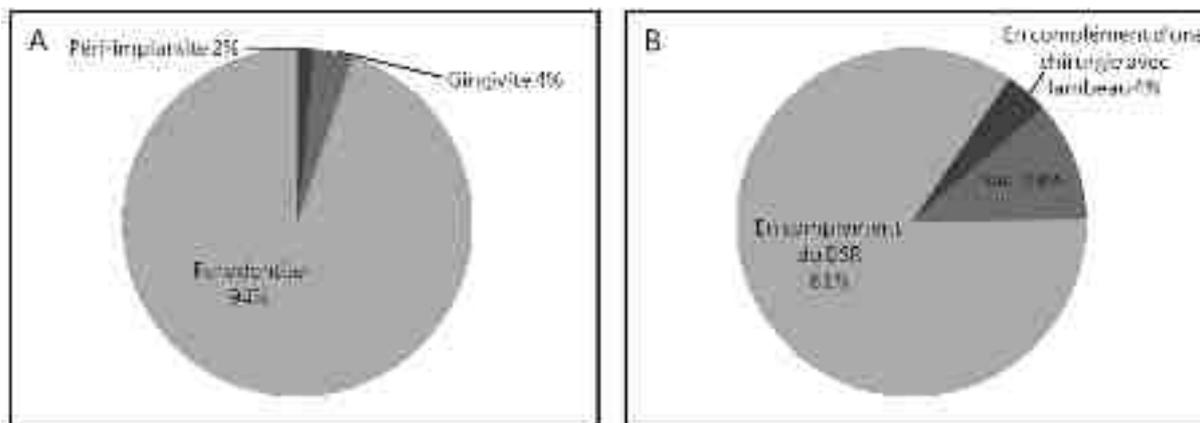


Figure 10. Schémas de la répartition du nombre d'études *in vivo* chez l'homme en fonction du type de maladie parodontale (A) et de son mode d'utilisation (B).

### III-2 Polymères

L'analyse du recueil de données, et plus particulièrement les informations relatives aux gels, ont permis d'obtenir des statistiques sur les différents polymères constituant ces gels.

#### ❖ Polymère précisé ou non

Dans certaines études, le ou les polymères constituant le gel sont connus, et dans d'autres non. Ainsi, dans les compositions des gels de tous les articles sélectionnés, 208 (≈85%) précisent le polymère utilisé et 35 (≈15%) ne le précisent pas (Figure 11A). Aussi, ces pourcentages s'avèrent plus importants pour les études *in vivo* chez l'homme avec notamment 24% de « polymères non précisés » (Figure 11B).

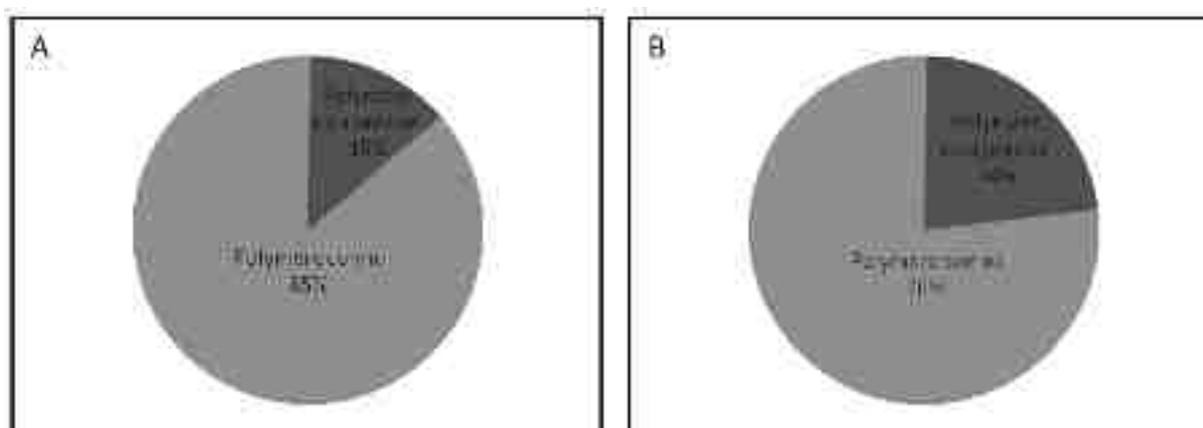


Figure 11. Schémas de la répartition (en %) des articles selon la connaissance ou non du polymère constituant le gel. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

❖ *Origine de polymère*

Parmi tous les polymères retrouvés dans la constitution des différents gels, près de la moitié (130  $\approx$ 49%) sont d'origines synthétiques. Les autres sont d'origines naturelles (80 soit  $\approx$ 30%) et artificielles (57 soit  $\approx$ 21%) (Figure 12A).

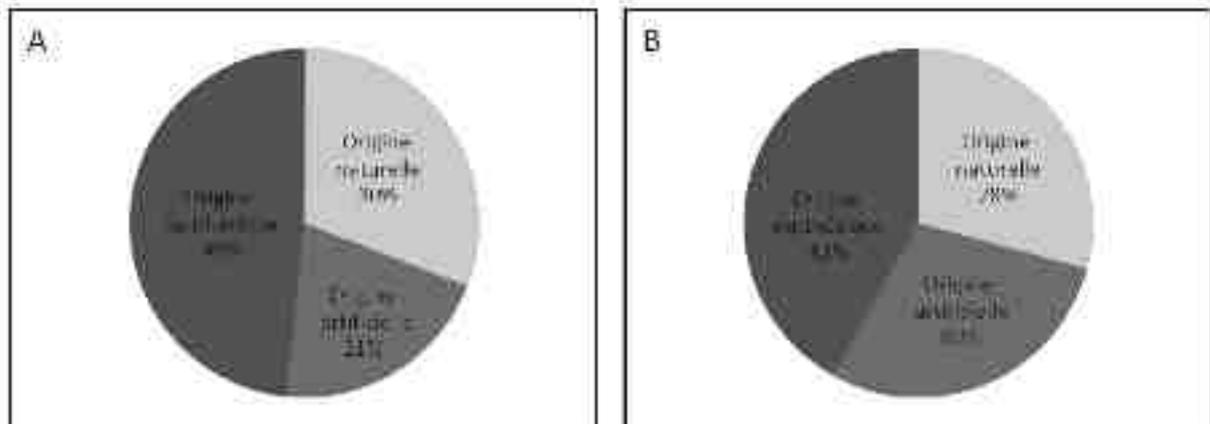


Figure 12. Schémas de la répartition (en %) des gels selon l'origine du polymère le constituant. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

Cette répartition reste globalement semblable dans les gels étudiés *in vivo* chez l'homme, avec néanmoins légèrement moins de polymères d'origine synthétique (45 soit  $\approx$ 42%) et naturelle (30 soit  $\approx$ 28%) et plus d'origine artificielle (32 soit  $\approx$ 30%) (Figure 12B).

Plus précisément, la majorité des gels sont constitués d'un ou plusieurs polymères d'une même origine : synthétique ( $\approx$ 40%/ $\approx$ 34%), naturelle ( $\approx$ 29%/ $\approx$ 30%) ou artificielle ( $\approx$ 14%/ $\approx$ 25%) (Figure 13). A noter, que pour les études *in vivo* chez l'homme, moins d'origine synthétique seule est retrouvée au profit de plus d'origine artificielle seule.

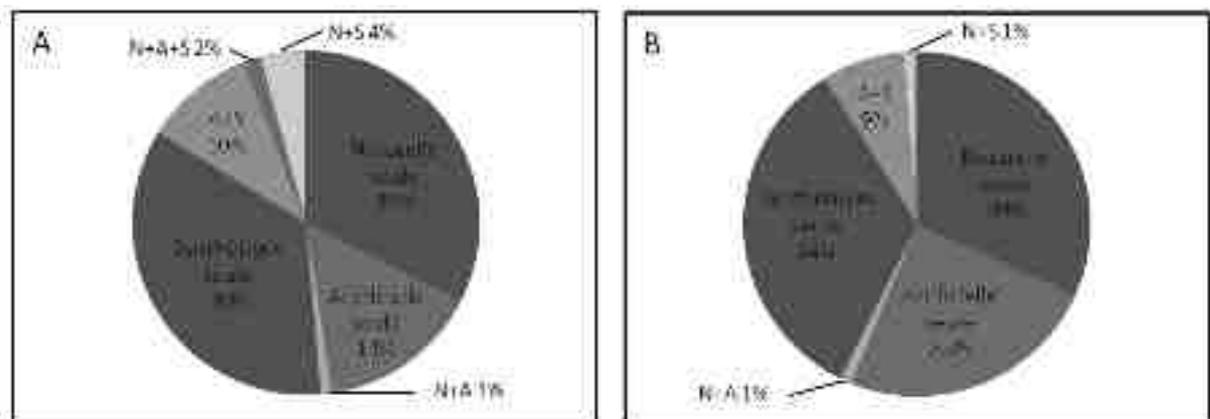


Figure 13. Schémas de la répartition (en %) des gels selon la répartition des polymères les constituant. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

N : Naturelle – A : Artificielle – S : Synthétique

De plus, certains gels peuvent être constitués d'une combinaison de plusieurs polymères d'origines différentes. Tous les types de combinaisons de polymères sont retrouvées : naturelle/artificielle, artificielle/synthétique, naturelle/synthétique, naturelle/artificielle/synthétique. Néanmoins, cette dernière combinaison est absente dans les études menées chez l'homme. Il est aussi à noter que les polymères naturels sont plus faiblement associés avec d'autres types (Figure 13).

#### ❖ Répartition des polymères selon leur origine

Plus précisément, pour chaque origine (naturelle, artificielle ou synthétique) quels polymères et en quelles proportions sont-ils retrouvés dans les différentes études ?

##### Origine synthétique

Toutes études confondues, les polymères d'origine synthétique les plus retrouvés dans les gels sont l'acide polyacrylique (ex : Carbopol) (42 soit  $\approx 32\%$ ), le poloxamère (ex : Pluronic) (33 soit  $\approx 25\%$ ) ainsi que le polyéthylène glycol (PEG) (24 soit  $\approx 19\%$ ). D'autres polymères sont recensés en moindre mesure comme par exemple l'Eudragit RS ou la gélatine méthacrylate (GelMa) (Figure 14A). Cependant, concernant les études *in vivo* menées chez l'homme, la répartition est différente puisque plus de la moitié des polymères synthétiques répertoriés concerne l'acide polyacrylique et plus particulièrement le Carbopol 934 (27 soit  $\approx 60\%$ ) (Figure 14B).

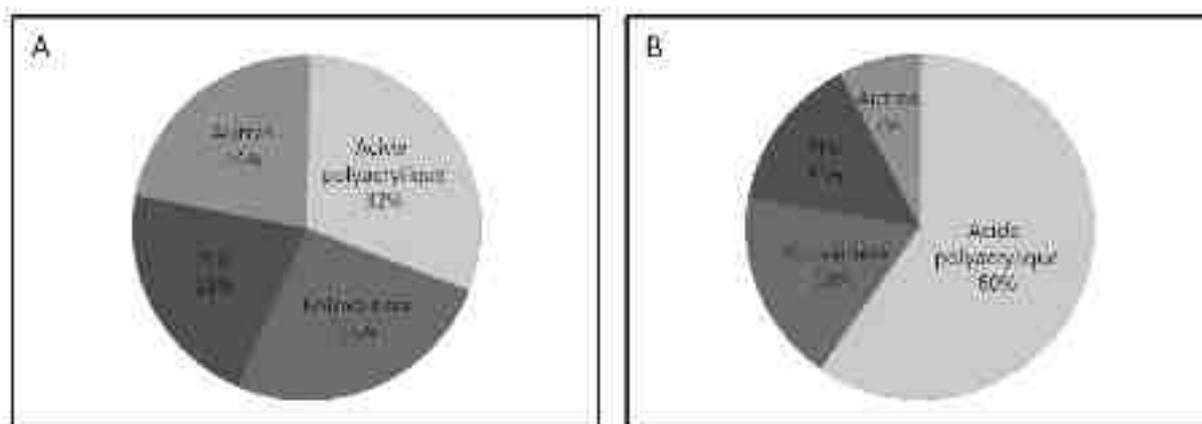


Figure 14. Schémas de la répartition (en %) des différents polymères synthétiques retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

### Origine artificielle

Toutes études confondues, les polymères d'origine artificielle les plus retrouvés dans les gels sont la méthylcellulose (19 soit  $\approx 33\%$ ), le carboxyméthylcellulose (17 soit  $\approx 30\%$ ) et l'hydroxyéthylcellulose (HEC) (10 soit  $\approx 17\%$ ). D'autres dérivés de cellulose sont recensés en moindre mesure (Figure 15A). Concernant les études *in vivo* menées chez l'homme, la répartition est semblable ; hormis l'absence d'éthylcellulose (Figure 15B).

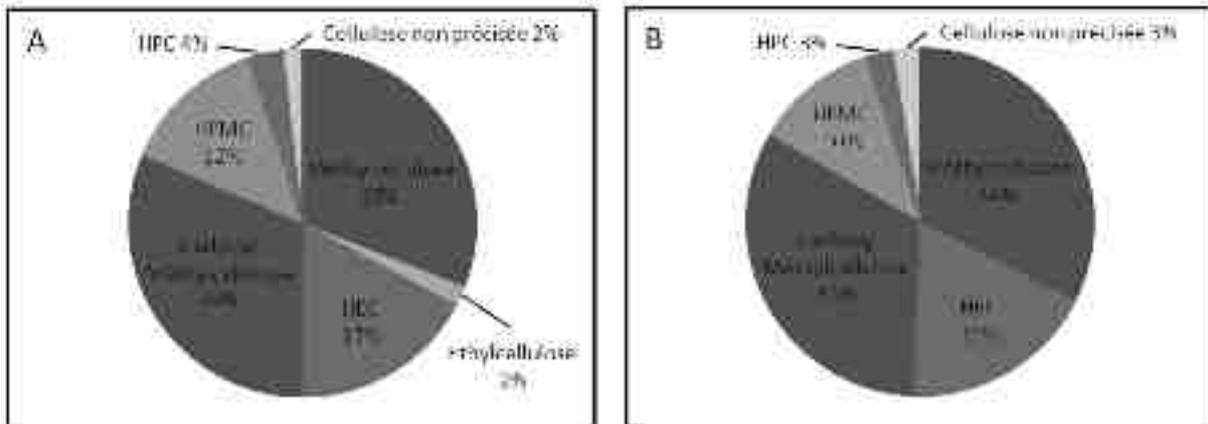


Figure 15. Schémas de la répartition (en %) des différents types de polymère artificiel retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondues / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.  
 HEC : hydroxyéthylcellulose - HPC : hydroxypropylcellulose – HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

### Origine naturelle

Toutes études confondues, les polymères d'origine naturelle les plus retrouvés dans les gels sont le chitosane (19 soit  $\approx 34\%$ ), la gomme de xanthane et l'acide hyaluronique (11 soit  $\approx 15\%$ ) (Figure 16A). Cependant, concernant les études *in vivo* menées chez l'homme, la répartition est différente puisque le chitosane est absent et les polymères les plus retrouvés sont la gomme de xanthane (9 soit  $\approx 30\%$ ) et l'acide hyaluronique (8 soit  $\approx 27\%$ ) (Figure 16B).

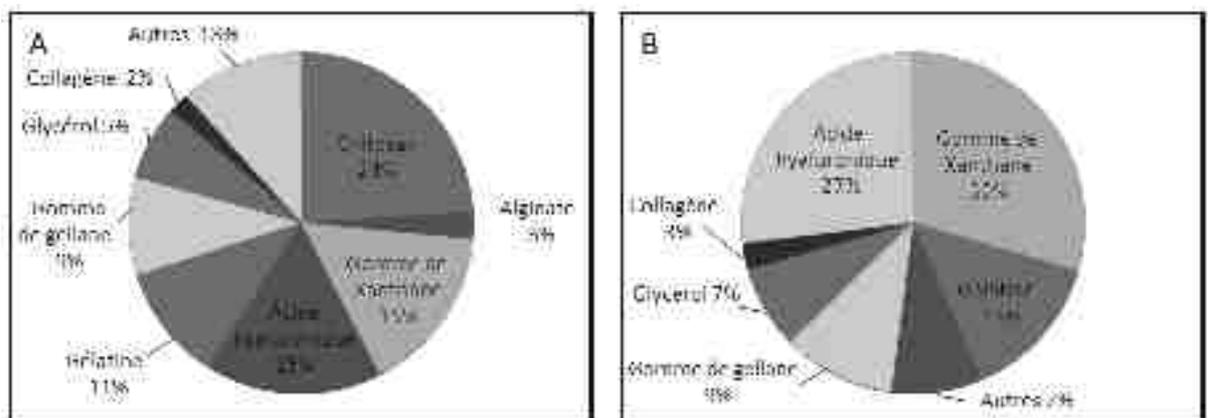


Figure 16. Schémas de la répartition (en %) des différents types de polymère naturel retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondues / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

### III-3 Principes actifs

L'analyse des informations recensées sur les différents gels a permis d'obtenir des statistiques sur le(s) principe(s) actif(s) associé(s). Cependant, face au grand nombre de principes actifs, ceux-ci ont été regroupés en fonction de leur fréquence, en plusieurs groupes arbitraires pour des raisons didactiques : les antibiotiques, les antiseptiques, les bisphosphonates, les statines et autres. Le groupe « autres » regroupe les autres principes actifs.

#### ❖ Répartition des principes actifs recensés

Toutes études confondues, les groupes de principes actifs les plus retrouvés dans les gels sont : le groupe « Autres » (136 soit  $\approx 52\%$ ), les antibiotiques (64 soit  $\approx 24\%$ ), ainsi que les antiseptiques (30 soit  $\approx 12\%$ ). 46% du groupe « Autres » ( $\approx 24\%$ ) concerne des dérivés de végétaux (herbes, plante, arbuste...) (Figure 17A). Concernant les études menées chez l'homme, le profil de répartition des groupes est assez semblable. Cependant moins d'antibiotiques sont retrouvés dans les études, et le sous-groupe « dérivés de végétaux » prédomine avec 34% (Figure 17B).

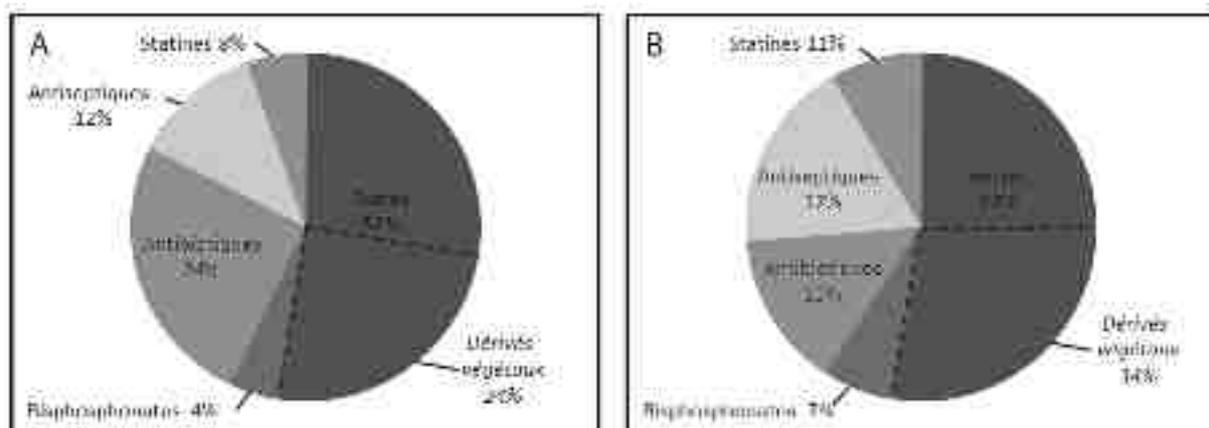


Figure 17. Schémas de la répartition (en %) des différents groupes de principes actifs retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

#### Antibiotiques

Les antibiotiques recensés dans l'ensemble des articles sont principalement la doxycycline (17 soit  $\approx 27\%$ ), le métronidazole (16 soit  $\approx 25\%$ ), la moxifloxacine (10 soit  $\approx 16\%$ ) et la minocycline (7 soit  $\approx 11\%$ ) (Figure 18A). Néanmoins, dans les études chez l'homme, si la doxycycline (4 soit  $\approx 25\%$ ) et le métronidazole (3 soit  $\approx 19\%$ ) sont aussi prépondérants, une

réduction de l'utilisation de moxifloxacine (1 soit  $\approx 6\%$ ) est observée au détriment de la minocycline (4 soit  $\approx 25\%$ ) et de l'ornidazole ( $\approx 13\%$ ) (Figure 18B).

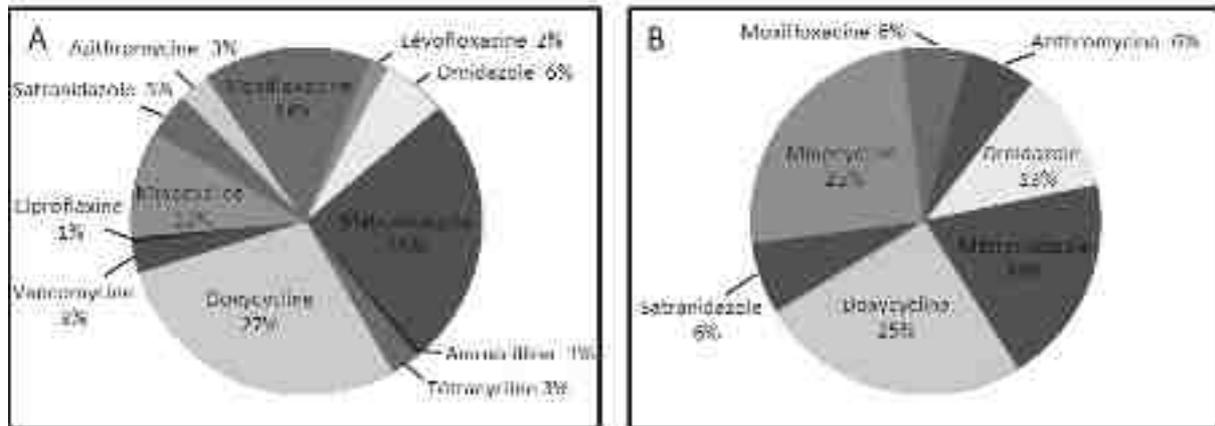


Figure 18. Schémas de la répartition (en %) des différents antibiotiques retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

### Antiseptiques

Concernant les antiseptiques, que ce soit dans toutes les études (26 soit  $\approx 84\%$ ) ou uniquement celles *in vivo* chez l'homme (19 soit  $\approx 90\%$ ), la chlorhexidine est majoritairement retrouvée (Figure 19).

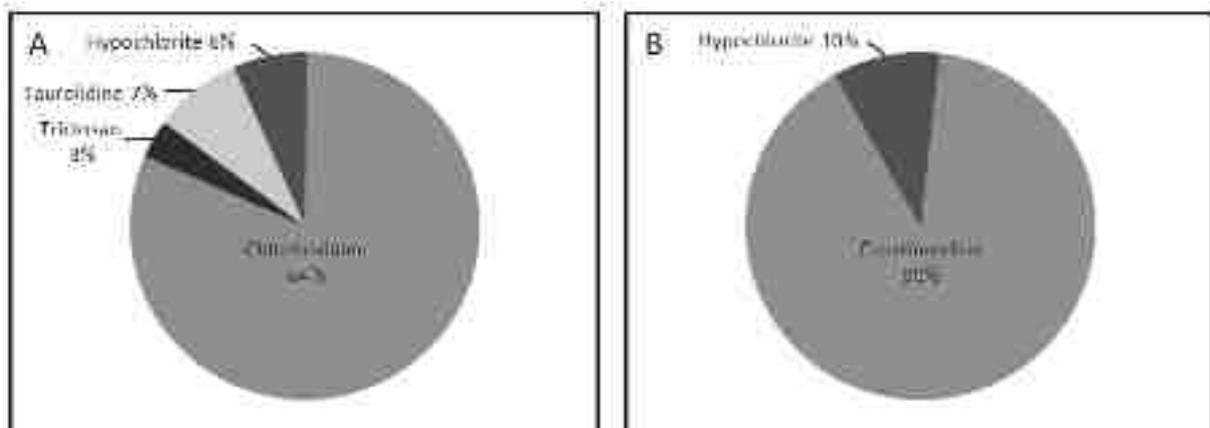


Figure 19. Schémas de la répartition (en %) des différents antiseptiques retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

### Statines

Seuls 4 types de médicaments contenant des statines ont été répertoriés comme principe actif des gels : Atorvastatine, Simvastatine, Rosuvastatine et Lovastatine. Que ce soit dans toutes les études ou uniquement celles *in vivo* chez l'homme, leur répartition est quasi semblable, l'Atorvastatine (9 soit  $\approx 43\%$ ) et la Simvastatine (8 soit  $\approx 38\%$ ) sont majoritaires. A noter, la Lovastatine n'est pas retrouvée dans les études menées chez l'homme (Figure 20).

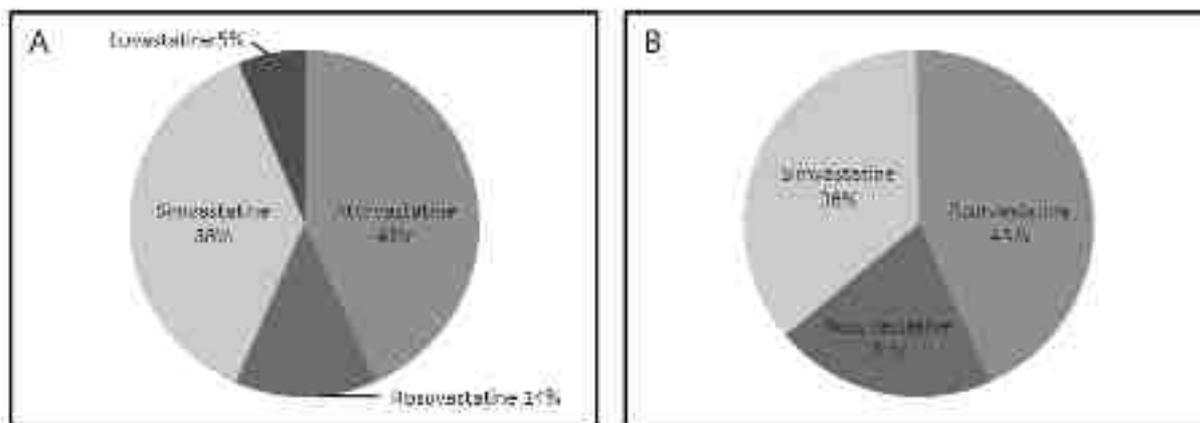


Figure 20. Schémas de la répartition (en %) des médicaments contenant des statines, retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

### Bisphosphonates

Concernant les gels contenant des bisphosphonates, que ce soit dans toutes les études (11 soit  $\approx 85\%$ ) ou uniquement celles *in vivo* chez l'homme (8 soit  $\approx 89\%$ ), l'Alendronate est majoritairement retrouvé et à moindre mesure le Risédronate et le Zolédronate (Figure 21). A noter, le Risédronate n'est pas retrouvé dans les études menées chez l'homme.

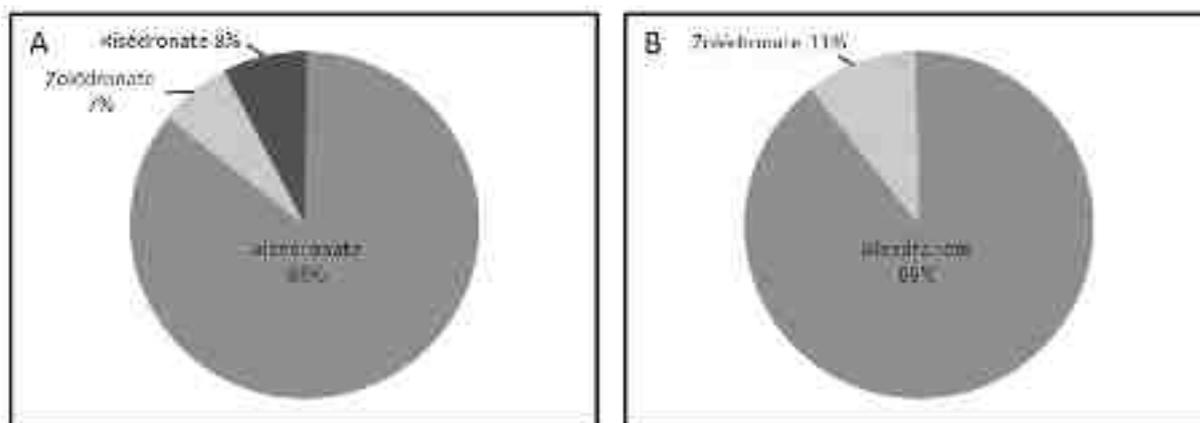


Figure 21. Schémas de la répartition (en %) des médicaments contenant des bisphosphonates, retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

### Autres principes actifs

De nombreux principes actifs ont aussi été recensés dans le groupe « Autres », correspondant à 52% des principes actifs retrouvés dans les gels. Dans le même esprit, pour des raisons didactiques, ceux-ci ont été regroupés selon leur fréquence, en plusieurs sous-groupes arbitraires : Acide, AINS, Antidiabétique, Autres, Dérivés cellulaires, Dérivés végétaux, Hormone, Métal/ion, Micro-organismes et Protéine (Tableau 3).

Tableau 2. Tableau recensant les différents sous-groupes de principes actifs.

Sous-groupe	Principes actifs recensés
<b>Acide</b>	Acide borique / Acide 5-aminolévulinique (ALAD) / Acide sulfonique / Acide sulfurique / Acide nitrique / Acide 1,4-dihydrophénonthroline-4-one-3-carboxylique (1,4-DPCA)
<b>AINS</b>	Aspirine / Ibuprofène / Kétoprofène / Flurbiprofène / Diclofénac potassique
<b>Antidiabétique</b>	Metformine
<b>Autres</b>	Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8) / 6-bromoindirubine-3'-oxime (BIO) / Bleu de Toluidine / Coenzyme Q10 / Dioxyde de chlore / Peroxyde de benzoyle / Vitamine C / Amonium quaternaire / Silice mésoporeuse / Lipoxin A4 (LXA4) / Ozone / Fructoborate de calcium (CaFB)
<b>Dérivés cellulaires</b>	Exosomes dérivés de cellules souches de pulpe dentaire (DPSC) / Petites vésicules extracellulaires dérivées de cellules folliculaires dentaires préconditionnées au LPS / Cellules souches du ligament parodontal (PDLSC) / Lysat plaquettaire (PL) / Ostéoblastes
<b>Dérivés végétaux</b>	Algue (Spiruline) / Mangoustancier / <i>Aloe Vera</i> / Thé vert / Siwak ( <i>Salvadora persica</i> ) / Extrait de pépins de raisins / <i>Acacia arabica</i> / Noix de chêne de Turquie / <i>Hylotelephium purpureum</i> / Huile essentielle de citronnelle / Huile d'olive ozonée / <i>Acmella oleracea</i> (Akarkara) / <i>Acacia catechu</i> (kattha) / Cumin noir / Jus de canneberge / Groseillier de Ceylan / Curcuma / Basilique (Tulsi) / Extraits de grenade / Margousier / Huile essentielle arbre à thé / <i>Achyranthes aspera</i> / Huile noix de coco / Clou de girofle / Quercétine / Huile de citron vert / Pamplemousse / Lycopène (issu de la tomate) / Huile essentielle pistachier atlantique / Poudre de jus de feuilles d' <i>Aloe Barbadosensis</i> / Proanthocyanidines (PACN) / Herbes (Thym, sauge, menthe poivrée..) / <i>Larrea divaricata Cav</i> aqueux / Huile de thym / Huile essentielle de faux poivrier / Noix de cajou
<b>Hormone</b>	Dexaméthasone / Erythropoïétine (EPO) / Hormone parathyroïdienne systémique (PTH) / Mélatonine
<b>Métal/Ion</b>	Oxyde cuivreux cubique (Cu <sub>2</sub> O) + Dioxyde de titane recouvert de polydopamine (TiO <sub>2</sub> @ PDA) / Oxyde zinc / Ions Argent
<b>Micro-organismes</b>	Probiotique
<b>Protéine</b>	Bone morphogenetic protein (BMP) / Lactoferrine / Peptides auto-assemblés (SAP; P11-4) / SDF-1 (Stromal cell derived factor-1) / Hémoglobine d' <i>Arenicola marina</i> (M101) / Albumine sérique bovine

Ainsi, toutes études confondues, le sous-groupe « Dérivés végétaux » est celui qui prédomine, représentant à lui seul  $\approx 47\%$  des principes actifs du groupe « Autres » (Figure 22A), soit  $\approx 24\%$  de tous les principes actifs retrouvés (Figure 17A). De même, ce sous-groupe réunit  $\approx 74\%$  des principes actifs du groupe « Autres » (Figure 22B) recensés dans les études menées *in vivo* chez l'homme, soit  $\approx 34\%$  de tous les principes actifs retrouvés pour ces mêmes études (Figure 17B).

Le sous-groupe « Dérivés végétaux » concerne comme décrit dans le Tableau 3 des végétaux ou des produits issus de végétaux (herbes, plante, arbuste...).

Ainsi, toutes études confondues, le curcuma est le « dérivé végétal » le plus utilisé comme principe actif dans les gels, représentant à lui seul  $\approx 26\%$  du sous-groupe (Figure 23A), soit  $\approx 12,5\%$  du groupe « Autres » (Figure 22A). De même, le curcuma est fortement étudié dans les études menées *in vivo* chez l'homme,  $\approx 26\%$  du sous-groupe (Figure 23B), soit  $\approx 10\%$  du groupe « Autres » (Figure 22B).

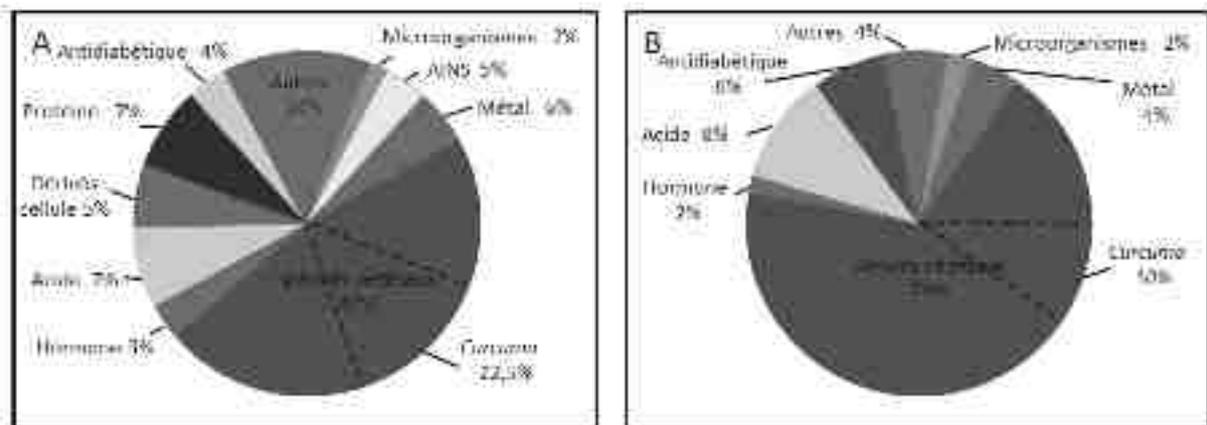


Figure 22. Schémas de la répartition (en %) des « autres » principes actifs retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

D'autres dérivés sont aussi recensés en quantité non négligeable comme l'Aloe Vera, le Thé vert ou encore le Mangoustanier.

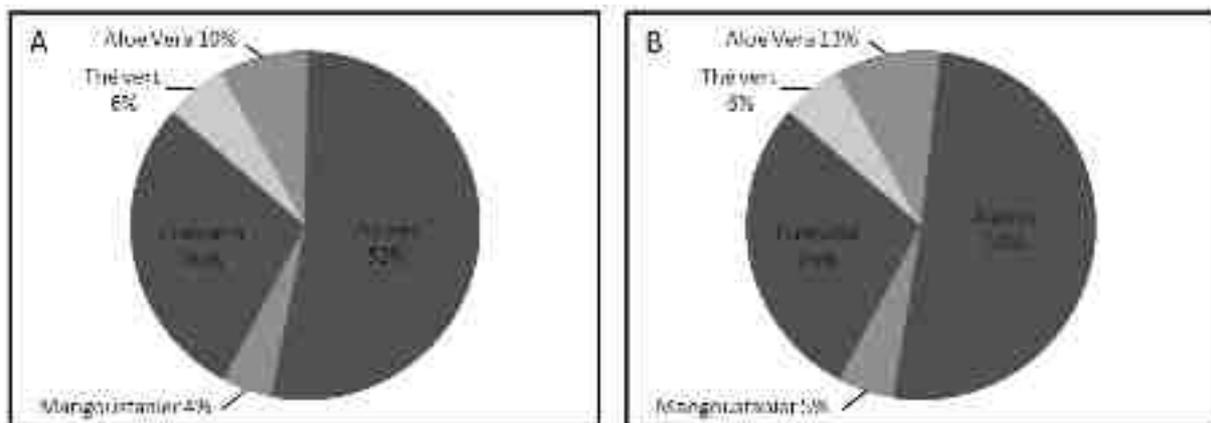


Figure 23. Schémas de la répartition (en %) des différents principes actifs dérivés de végétaux, retrouvés dans la constitution des gels. (A) Tous types d'études confondus / (B) Etudes *in vivo* menées uniquement sur l'homme.

### III-4 Apport des gels

L'analyse des 204 articles a permis de constater l'efficacité, ou non, des gels sur les maladies parodontales comme la gingivite, la parodontite, ou encore la péri-implantite. Si des effets positifs de certains gels sur ces maladies semblent avérés, il est souvent difficile de discerner si leurs effets sont liés à un ou plusieurs polymère(s), à un ou une association de principe(s) actif(s) ou l'alliance des deux.

Globalement, les études *in vivo* ont permis de déterminer principalement le rôle joué par les principes actifs dans les résultats cliniques, et les études *in vitro* l'apport des polymères.

#### **APPORT DES PRINCIPES ACTIFS**

Afin de comprendre au mieux l'apport des principes actifs par rapport aux polymères, les résultats des études ont été regroupés selon deux paramètres. Premièrement, en fonction des différents groupes de principes actifs précédemment déterminés, puis deuxièmement selon l'origine des polymères associés.

#### **❖ Groupe des antibiotiques**

Face au grand nombre d'antibiotiques utilisés, et dans le but de pouvoir les comparer plus facilement, ce groupe a été organisé selon les familles d'antibiotiques : les cyclines, les nitro-imidazolés, les macrolides, les quinolones et les glycopeptides.

#### Famille des cyclines

- Polymère naturel

Une étude *in vivo* sur 11 personnes associant doxycycline et polymère de  $\beta$ -cyclodextrine en complément du DSR a montré une réduction de la profondeur des poches parodontales avec une augmentation de la densité osseuse et du niveau d'attache clinique ; dans les cas de parodontites modérées à sévères chez l'homme après 2 mois (9). Deux études *in vitro* associant l'hyclate de doxycycline à des polymères d'origine naturelle (cholestérol (10), colophane (11)), ont montré une activité antibactérienne contre les bactéries associées à la maladie parodontale (*P. gingivalis*, *S. mutans* et *S. aureus*) (10,11) . De même, une étude *in vivo* associant le chlorhydrate de minocycline au  $\beta$ -glucane a montré une activité antibactérienne (*P. gingivalis*) lors de la cicatrisation de plaies chez le rat (12).

- Polymère synthétique

Trois études *in vivo*, deux chez l'homme (20 et 15 personnes) et une sur le rat, associant la doxycycline à des polymères synthétiques (monooléate de glycéryle (13), PEG (14), mélange Carbopol/Pluronic (15)) en complément du DSR ont montré des réductions significatives des paramètres cliniques (GI, PPD, CAL), de l'activité bactérienne (*P. gingivalis*, *A. naeslundii* et *P. intermedia*) (13,15) ainsi que des niveaux de marqueurs inflammatoires après 3 mois (14).

Cinq études *in vitro* associant hyclate de doxycycline et polymères synthétiques (Bleached shellac (16), Ethocel (16), Eudragit RS (17,18)) ont montré une activité anti-bactérienne (*S. aureus*, *E. coli*, *S. mutans*, *P. gingivalis* et *C. albicans*). Une étude *in vivo* chez le chien associant un polymère polyisocyanopeptide (PIC) et un mélange de doxycycline/lipoxine A4 a montré une réduction de la charge bactérienne sous-gingivale et du taux d'IL-8 pro-inflammatoires ; ainsi qu'une amélioration de CAL (19). Une étude *in vitro* associant tétracycline et poly (méthacrylate de N-isopropylacrylamide-co-diéthylaminoéthyle) activés par infrarouge a montré une activité antibactérienne par effet photothermique, ainsi que la libération de l'antibiotique par infrarouge (20). Une étude *in vivo* chez le rat associant un carbomère et un mélange minocycline/oxyde de zinc a montré des effets antibactériens (21).

- Mélange de polymères d'origines différentes

Une étude *in vivo* chez le rat associant la tétracycline à un mélange de polymères Metolose/PEG en complément du DSR a montré une réduction significative de la résorption osseuse ; ainsi qu'une augmentation de l'angiogenèse et du dépôt de fibres de collagène dans le cas de parodontite induite (22).

- Polymère non précisé

Trois études *in vivo* chez l'homme (42, 23 et 5 personnes) associant minocycline et polymères non précisés (Périocline©, Arestin©) en complément du DSR ont montré une amélioration de la santé parodontale avec des diminutions des saignements au sondage, des bactéries associées à la parodontite (*P. gingivalis*, *T. forsythia* et *T. denticola*), des niveaux d'IL-8 ; ainsi qu'une augmentation des niveaux de TIMP1 et du niveau d'attache à 6 mois (23–25).

### Famille des nitro-imidazolés

#### - Polymère naturel

Une étude *in vivo* sur 46 poches parodontales chez l'homme associant métronidazole et le glycérol (Elyzol Gel©) en complément du DSR a montré une réduction significative des paramètres cliniques (BoP, PPD) et du nombre de colonies de *P. gingivalis* présentes dans les poches parodontales dans le cas de parodontites agressives après 12 semaines (26). Une étude *in vivo* chez le chien associant le chitosane à un mélange ornidazole/BMP-7 a montré une activité contre *P. gingivalis*, une diminution des ostéoclastes et de tissu conjonctif dans les défauts implantés ; et une augmentation du nombre d'ostéoblastes (27).

#### - Polymère artificiel

Une étude *in vivo* chez 15 personnes associant chlorhydrate de minocycline et polymère d'hydroxyéthylcellulose (Dontomycine©) en complément du DSR n'a montré aucun avantage significatif par rapport au DSR seul après 9 mois (28).

#### - Polymère synthétique

Deux études *in vitro* associant le métronidazole à des polymères synthétiques (acide polyacrylique (29), Eudragit RS (19)) ont montré une activité antibactérienne contre *E. coli*, *S. aureus*, *S. mutans*, *P. gingivalis* ou *C. albicans*.

#### - Mélange de polymères d'origines différentes

Une étude *in vivo*, chez 24 personnes associant satranidazole en nanoparticules avec un mélange de polymères de carboxyméthylcellulose / acide polyacrylique, en complément du DSR a montré une diminution significative des paramètres cliniques (PI, GI, BoP, PPD), un gain du niveau d'attache clinique et une moindre rechute de la flore microbienne (29). Une étude *in vivo* sur un modèle de parodontite chez le rat, associant un mélange métronidazole / diclofénac potassique avec un mélange de polymères de gomme de xanthane / poloxamère, a montré une diminution des paramètres de l'inflammation ainsi qu'une amélioration du processus de cicatrisation. La combinaison des deux médicaments a considérablement accéléré la guérison par rapport aux médicaments administrés seuls (30).

#### - Polymère non précisé

Deux études *in vivo* sur l'homme (24 et 10 personnes) de gels d'imidazolés (Métronidazole (29), Ornidazole (31)) en complément du DSR ont montré une amélioration des paramètres

cliniques (PI, GI, PPD, CAL, BoP) à 1 mois (31) et une faible rechute de la flore microbienne (29).

#### Famille des macrolides

- Polymère synthétique

Une étude *in vivo* sur 31 diabétiques de type 2 atteints de parodontite chronique, associant azithromycine et polymère d'acide poly (lactique-co-glycolique) (PLGA) en complément du DSR a montré une réduction des paramètres cliniques (PI, SBI, PPD) ainsi qu'un gain du niveau d'attache clinique (CAL) après 9 mois (9).

- Mélange de polymères d'origines différentes

Un case report concernant un cas de parodontite agressive a montré que l'association entre le dihydrate d'azithromycine et un poloxamère, en complément d'un biomatériau et d'un lambeau chirurgical, avait entraîné une réduction significative de la profondeur de sondage sans récurrence de destruction parodontale (32).

#### Famille des quinolones

- Polymère naturel

Une étude *in vitro* associant moxifloxacine à différents polymères naturels (chitosane, gomme de badam (arachide) ou gomme de karaya (arbre originaire d'Inde)) a montré une absence d'activité antimicrobienne contre *A. actinomycetemcomitans* et *S. mutans* (33). Néanmoins, une autre étude avec du chitosane a semblé démontrer le contraire (34).

- Polymère synthétique

Une étude *in vitro* associant ciprofloxacine à un polymère de méthacrylate de gélatine (Gel Ma) a montré une efficacité contre les bactéries Gram<sup>+</sup> comme *E. faecalis* (35). Une étude *in vivo* sur 20 personnes associant un mélange de moxifloxacine et ibuprofène à un polymère de polycaprolactone a montré une diminution des paramètres cliniques (PI, GI, PPD) et une augmentation du niveau d'attache clinique dans la parodontite chronique après 3 mois (36).

- Mélange de polymères d'origines différentes

Une étude *in vitro* associant moxifloxacine à un mélange de chitosane / poloxamère 407 / hydroxypropylcellulose a montré une efficacité antimicrobienne contre *S. Mutans* et *A. actinomycetemcomitans* (34).

### Famille des glycopeptides

- Polymère naturel

Une étude *in vitro* associant chlorhydrate de vancomycine à un polymère de colophane a montré une action anti-microbienne contre *S. mutans* et *P. gingivalis* (37).

### Association de plusieurs familles d'antibiotiques

- Polymère artificiel

Une étude *in vitro* associant métronidazole et doxycycline au polymère d'hydroxyéthylcellulose a montré une activité antimicrobienne contre *S. sanguinis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. micra* et *E. corroden* sur une période de 13 jours (38).

- Mélange de polymères d'origines différentes

Une étude *in vivo* chez 3 personnes associant des microparticules de métronidazole et de doxycycline à un mélange de poloxamère / hydroxypropylméthylcellulose en complément du DSR a montré une diminution significative du nombre de bactéries anaérobies et une amélioration des paramètres cliniques chez les patients atteints de parodontite chronique après 14 jours (39). De même une étude *in vitro* associant métronidazole et lévoflaxine à un mélange de chitosane / poloxamère a montré une activité antimicrobienne (40).

- Polymère non précisé

Une étude *in vivo* chez 20 personnes associant ornidazole et chlorhexidine avec un polymère non renseigné (Ornigreat Gel ©) a montré une réduction significative des paramètres cliniques (PI, GI, PPD) après 4 semaines (41).

### Bilan

Indépendamment des familles utilisées ou des types de polymères utilisés, les antibiotiques permettent une activité antibactérienne plus ou moins spécifique contre les bactéries responsables de la parodontite comme *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *S. mutans* durant plusieurs jours. Par conséquent, certains paramètres cliniques dépendant de l'activité bactérienne peuvent être améliorés. De plus, il semble important de signaler que quasiment tous les gels à base d'antibiotiques utilisés *in vivo* l'ont été en complément du DSR.

## ❖ Groupe des antiseptiques

La chlorhexidine étant majoritairement retrouvée, les résultats sur les effets des antiseptiques seront présentés selon 2 groupes : Gluconate de Chlorhexidine et les Autres.

### Gluconate de Chlorhexidine

#### - Polymère naturel

Six études menées *in vivo* chez l'homme (26, 40, 5, 30, 15 et 34 personnes) ont montré que le gluconate de chlorhexidine associé au polymère naturel de gomme de xanthane (Chlosite©) en complément du DSR, entraînait une amélioration de l'état parodontal avec une diminution des paramètres cliniques (PI, GI, BoP, PPD) ainsi qu'une augmentation du CAL après 1 et 6 mois dans les cas de parodontite chronique (42–47). De plus, des réductions significatives de certaines bactéries (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* et *T. forsythia*) (46), de certains marqueurs comme l'IL-1 $\beta$  salivaire (43) ou encore du taux d'HbA1cb chez les patients diabétiques atteints de parodontite ; ont aussi été observées (47). Une étude sur 14 hommes a aussi montré qu'une application locale 3 fois par jour de ce même gel Chlosite© durant 15 jours, entraînait une amélioration des paramètres cliniques dans la parodontite agressive à 3 mois ainsi que la réduction des bactéries (*A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis*) (48). Une étude *in vitro* a montré que le gluconate de chlorhexidine associé au polymère naturel de gomme de gellane a un effet antibactérien important contre *E. faecalis* et augmente l'ostéogénèse en présence d'un biomatériau (49).

#### - Polymère artificiel

Deux études *in vivo* sur 17 personnes associant hydroxypropylcellulose et gluconate de chlorhexidine, seul (Chlorhexamed©) ou en mélange avec des herbes (Durimplant©), utilisés en complément du DSR ont montré une amélioration de tous les paramètres cliniques (PI, GI, BoP, PPD, CAL) à 6 mois pour la parodontite chronique (50). Ces deux produits ne présentent d'ailleurs pas de différences significatives. Une autre étude *in vivo* sur 10 personnes associant l'hydroxyéthylcellulose avec un complexe chlorhexidine / argent-2-mercaptobenzoate / chlorure de didécyltriméthylammonium, utilisé de manière topique a montré une réduction significative de la charge bactérienne totale après 15 jours avec une absence d'effets secondaires et d'inconfort (51).

- Polymère synthétique

L'utilisation topique sur 60 personnes atteintes de gingivites, d'un mélange gluconate de chlorhexidine / acide polyacrylique a entraîné des diminutions bactériennes (*S. mutans* et *Lactobacilli*) et de l'inflammation gingivale après 3 mois (52). Une étude *in vitro* associant un poloxamère à un mélange de gluconate de chlorhexidine /  $\beta$ -cyclodextrine a montré une libération prolongée d'agents antimicrobiens dans les lésions parodontales (53).

- Mélange de polymères d'origines différentes

Trois études *in vivo*, deux chez l'homme (10 et 10 personnes) et une chez le rat, ont étudié l'association du gluconate de chlorhexidine à un mélange de polymères hydroxyéthylcellulose / PEG ; utilisés seul ou en complément du DSR. Ces études ont montré une amélioration des paramètres cliniques (PI, GI, BoP, PPD, CAL) après 3 et 6 mois chez l'homme (54,55) ainsi que des diminutions des marqueurs inflammatoires (RANKL / IL-1 $\beta$ ) et du nombre d'ostéoclastes dans le cas de parodontite induite chez le rat (56). Une étude *in vitro* associant chlorhexidine à un mélange de polymères curdlane / polydopamine activé par infrarouge a montré la présence d'un double effet photothermique et antimicrobien (57).

- Polymère non précisé

Cinq études menées *in vivo* chez l'homme (16, 27, 15, 45 et 18 personnes) associant un polymère non précisé au gluconate de chlorhexidine (Plak Gel®, Hexigel®, CHoral GEL® entre autres), ont montré une amélioration de l'état parodontal. Une utilisation topique a permis une action antibactérienne ainsi qu'une réduction de l'inflammation après 20 jours ou 2 mois dans les cas de gingivite (58,59) et/ou de péri-implantite (60). De plus, dans les cas de poches parodontales légères à modérées, l'utilisation de ces gels en complément du DSR a entraîné une diminution des paramètres cliniques (GI, BoP, PPD) ainsi qu'une augmentation du CAL après 1 mois<sup>1/2</sup> ou 3 mois (61,62). Une autre étude *in vivo* sur 20 personnes associant un polymère non précisé à un mélange de gluconate de chlorhexidine et d'ornidazole (Ornigreat Gel®) injecté dans les poches parodontales, a montré une amélioration de l'état parodontal avec une diminution des paramètres cliniques (GI, PPD) après 4 semaines (41).

### Autres antiseptiques

#### - Polymère naturel

Une étude *in vitro* associant un mélange de triclosan et flurbiprofène et un polymère de chitosane, a montré des effets antibactériens et anti-inflammatoires (63).

#### - Polymère artificiel

Deux études *in vivo* (32 et 18 personnes) associant hypochlorite de sodium et polymère de carboxyméthylcellulose (Perisolv®) employés en complément du DSR, ont montré une réduction des poches parodontales avec un gain du niveau d'attache clinique après 6 mois et 1 an; mais sans différence comparé au DSR seul (64). Néanmoins, une diminution significative est observée dans des cas de parodontite sévère chez l'homme (65).

#### - Polymère synthétique

Une étude *in vitro* associant peroxyde de benzoyle à un polymère synthétique de polyacrylate (Eudragit RS) a montré une activité antimicrobienne contre *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, *S. mutans* et *P. gingivalis* (18).

#### - Polymère non précisé

Deux études *in vitro* associant un polymère non précisé à la Taurolidine (Geistlich Pharma AG ©, PerioSept Gel©), ont montré une activité antibactérienne contre les bactéries associées à la maladie parodontale ; semblable voire supérieure au gel de chlorhexidine à 0,2 % (66). Néanmoins, l'élimination complète des biofilms semble impossible et souligne l'importance d'une élimination mécanique complémentaire (67).

### Bilan

De manière similaire aux antibiotiques, les antiseptiques agissent sur l'activité des bactéries responsables de la gingivite ou de la parodontite durant plusieurs jours. Par conséquent, certains paramètres cliniques dépendant de cette activité peuvent être améliorés. Cependant, à la différence des gels à base d'antibiotiques, les gels à base d'antiseptiques semblent avoir une activité ne nécessitant pas forcément de DSR ; bien que celui-ci potentialise leur action.

## ❖ Groupe des statines

Parmi tous les articles sélectionnés, 4 types de médicaments contenant des statines ont été répertoriés comme principe actif dans les gels : Atorvastatine, Simvastatine, Rosuvastatine et Lovastatine.

### - Polymère naturel

Deux études *in vivo* chez l'animal (rat et souris) associant un polymère de chitosane avec de l'Atorvastatine, seule (68) ou en mélange avec de la Lovastatine (69), ont montré une diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-8), anti-inflammatoires (TGF- $\beta$ 1 et TGF- $\beta$ 2) et pro-ostéoclastique (RANKL) ainsi qu'une cicatrisation osseuse alvéolaire dans le cas de parodontite induite(68,69).

### - Polymère artificiel

Dix études menées *in vivo* chez l'homme (20, 30, 35, 30, 32, 30, 13, 50, 24 et 32 personnes) associant un polymère de méthylcellulose à des statines (Atorvastatine (70–73) / Rosuvastatine (74–76) / Simvastatine (73,77)), utilisés seuls ou en complément d'un DSR ; ont montré une réduction de PPD, un gain de CAL ainsi qu'un remplissage osseux significativement plus important dans les défauts intra-osseux après 6 mois, 9 mois ou 1 an (70–76). Il est à noter que ces résultats ont été potentialisés lorsque le gel était associé à une greffe osseuse autogène (75). De plus, les résultats obtenus ont été supérieurs avec les gels d'atorvastatine (73,74).

Deux autres études menées *in vivo* (une sur 23 hommes et une sur le rat), associant un polymère artificiel d'hydroxyéthylcellulose à de la Simvastatine, utilisés en complément du DSR ; ont montré une réduction significative des paramètres cliniques (PI, GI, BoP, PPD) et des niveaux des cytokines IL-6, IL-8, MMP-8 à 45 jours (78,79) ainsi qu'une perte osseuse significativement plus faible dans le cas de parodontite induite chez le rat (79).

### - Polymère synthétique

Deux études menées *in vivo* sur 30 et 20 personnes, associant un acide polyacrylique et des statines (Atorvastatine (80) ou Simvastatine (81)), utilisés en complément du DSR ou d'un lambeau chirurgical; ont montré une réduction significative des paramètres cliniques (PI, GI, PPD), un gain du niveau d'attache clinique (CAL) ainsi qu'un meilleur remplissage du défaut osseux à 6 et 9 mois. De plus, une étude *in vivo* sur la parodontie induite chez le rat associant

un poloxamère et la simvastatine a montré une réduction de l'inflammation parodontale ainsi qu'une meilleure préservation de l'os (82).

- Mélange de polymères d'origines différentes

Une étude *in vitro* associant de l'Atorvastatine à un mélange de polymères chitosane / PEG a montré une diminution des niveaux de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) et anti-inflammatoires (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, IL-10) après incubation avec un mélange de cellules fibroblastiques (hGF) et du TNF- $\alpha$  (83).

- Polymère non précisé

Une étude *in vivo* sur 11 personnes, associant Simvastatine à un polymère non précisé, utilisé en complément du DSR et d'une thérapie photodynamique a montré une réduction significative de PPD, du nombre de bactéries *P. gingivalis* et du niveau de RANKL ainsi qu'un gain de CAL après 3 mois (84).

### Bilan

Les statines semblent avoir une activité principalement anti-inflammatoire en modulant l'expression des cytokines liées à l'inflammation ou encore celles liées à la résorption osseuse. Leurs actions semblent potentialisées par le DSR.

### ❖ Groupe des bisphosphonates

Parmi tous les articles sélectionnés, 3 types de bisphosphonates ont été répertoriés comme principe actif dans les gels : Alendronate, Zolédronate et Risédronate. Ce dernier n'est en revanche pas retrouvé dans les études menées chez l'homme.

- Polymère synthétique

Huit études *in vivo* sur l'homme (17, 30, 30, 32, 20 et 20 personnes) dont deux sur des fumeurs (17 et 37 personnes), associant l'acide polyacrylique (Carbopol 934) à un bisphosphonate (Alendronate (80,85–90) ou Zolédronate (91)) en complément du DSR ou d'un lambeau chirurgical; ont été réalisées. Celles-ci ont montré une réduction significative des paramètres cliniques (PI, GI, BoP, PPD), un gain du niveau d'attache clinique (CAL) ainsi qu'un meilleur remplissage du défaut osseux d'origine à 2, 6 mois et 1 an. Une autre étude associant l'acide polyacrylique et un mélange Alendronate / lysat plaquettaire, en complément d'un lambeau chirurgical, a montré des résultats semblables à 9 mois (92).

- Mélange de polymères

Une étude *in vivo* sur la parodontite induite chez le rat, associant l'Alendronate à un polymère inconnu en complément du DSR, a montré une meilleure régénération osseuse au niveau de la furcation (93).

### Bilan

Les bisphosphonates semblent avoir une activité principalement orientée sur la physiologie osseuse. Les gels sont tous utilisés en complément du DSR ou d'un lambeau chirurgical.

### ❖ Groupe des dérivés végétaux

Le groupe « Dérivés végétaux » concerne des végétaux ou des produits issus de végétaux (herbes, plante, arbuste...). Il représente à lui seul  $\approx 24\%$  des principes actifs retrouvés dans toutes les études confondues et  $\approx 34\%$  des principes actifs des études chez l'homme. Parmi tous ces dérivés, le curcuma est le principe actif le plus fréquemment recensé dans les gels.

- Polymère naturel

Trois études menées *in vivo* chez l'homme (50, 25 et 15 personnes) ont démontré que la gélatine associée à des dérivés de végétaux (*Aloe Vera*, Mangoustan, *Achyranthes aspera*) en complément du DSR ; entraînait des réductions de l'inflammation et des paramètres cliniques (PI, BoP, PPD), une action contre *T. denticola* ainsi qu'une augmentation du niveau d'attache clinique (CAL) après 3 et 6 mois (94–96). Cependant, une étude menée dans des conditions semblables a démontré que l'association gélatine/*Aloe vera* entraînait bien une réduction de l'inflammation parodontale mais comparable au DSR seul (97).

Deux autres études, une *in vitro* et une *in vivo* chez le chien, ont montré que l'association huile de thym (98) ou de faux poivrier (*Schinus molle L.*) (99) avec un polymère de chitosane avait des propriétés antibactériennes contre *S. aureus*, *S. mutans* et les Gram<sup>+</sup> et Gram<sup>-</sup>.

Une étude *in vivo* menée sur un modèle de parodontite chez la souris a montré que l'association entre de l'extrait de pamplemousse et un mélange de polymères naturels chitosane/glycérol entraînait des réductions de la perte osseuse parodontale, de l'infiltrat inflammatoire, de TNF- $\alpha$  et des récepteurs TLR2 et RAGE (100).

Une étude *in vivo* sur 10 hommes a montré que l'huile d'olive ozonée (GeliO3) en complément du DSR entraînait une amélioration des paramètres cliniques parodontaux (GI, CAL), mais bien moindre qu'un gel de chlorhexidine par exemple (54).

Une étude *in vivo* sur la parodontite induite chez le rat a montré que le mangoustanier permettait la prévention des dommages osseux alvéolaires, en inhibant le nombre d'ostéoclastes et en augmentant le nombre d'ostéoblastes (101).

Une étude *in vivo* sur 32 hommes a montré qu'un mélange d'aloès, thé vert et propolis en utilisation topique permettait une amélioration significative des paramètres cliniques (PI, PBI, PPD) à 3 mois (102).

Une étude *in vivo* sur 30 hommes a montré que le curcuma associé à du glycérol entraînait une amélioration significative des paramètres cliniques (PPD, CAL) avec des résultats semblables au gel de chlorhexidine après 1 mois (103).

- Polymère artificiel

Trois études menées *in vivo* chez l'homme (10, 10 et 24 personnes) associant dérivé végétal (*Acmella oleracea*, *Acacia catechu* (104), extraits de grenade (105), thé vert (106)) et polymère de carboxyméthylcellulose, en complément du DSR, ont montré une diminution significative des paramètres cliniques (PI, GI, PPD) avec des effets anti-inflammatoires ainsi qu'une augmentation du CAL à 3 et 6 mois. Une autre étude *in vivo* sur la parodontite induite chez le rat, associant ce même polymère à de l'huile de coco, a montré un effet sur l'expression de TNF- $\alpha$  et TGF- $\beta$ 1 au cours de la régénération du tissu parodontal (107).

- Polymère synthétique

Six études menées *in vivo* chez l'homme (25, 20, 30, 30, 60 et 20 personnes) associant dérivé végétal (Siwak (108), cumin noir (109), *Aloe vera* (41,86,110), Margousier (52)) à un polymère d'acide polyacrylique, seul ou en complément du DSR, ont montré une amélioration de l'état parodontal à 3, 6 mois et 1 an. Des diminutions significatives des paramètres cliniques (PI, GI, PD), du nombre de bactéries *S. mutans* et *Lactobacilli* et des niveaux d'IL-6 et TNF- $\alpha$  ont été observées. De plus, un gain du niveau d'attache clinique avec une amélioration du remplissage osseux ont été associés (109,110).

Quatre études menées *in vivo* chez l'homme (25, 15, 15 et 30 personnes) associant le poloxamère (Pluronic) à du curcuma en complément du DSR, ont montré une amélioration

de l'état parodontal à 45 jours et 6 mois. Des diminutions significatives des paramètres cliniques (PI, GI, BoP, PPD) et du nombre de certaines colonies bactériennes (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* et *capnocytophaga*) ont été observées tout comme le gain de CAL dans de cas de parodontite chronique (46,111–113). Une autre étude *in vivo* chez la souris associant ce même polymère avec *Hylotelephium purpureum* (plante) (114), a montré des effets bactériostatiques et bactéricides.

Deux études *in vivo* chez l'homme (40 et 30 personnes) ont démontré que le mélange de polymères acide polyacrylique / poloxamère associé à des dérivés végétaux (Groseillier de Ceylan (115), Thé vert (116)) utilisé seul ou en complément du DSR, améliore l'inflammation parodontale et les paramètres cliniques (BoP, PPD) à 2 et 4 mois. Une autre étude *in vitro*, associant ce même mélange de polymère à du jus de canneberge a montré une activité d'anti-adhésion et inhibitrice contre *S. mutans*, *E. faecalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* (117).

Deux études *in vivo* chez l'homme (15 et 20 personnes), associant un mélange de polymères d'acide polyacrylique et polyéthylène glycol à des dérivés végétaux (huile essentielle arbre à thé (118) ou de citronnelle (13)) en complément du DSR, ont montré une amélioration des paramètres cliniques de la parodontite chronique (GI, BoP, PPD, CAL) à 6 mois, ainsi qu'une réduction du nombre de colonies de *P. gingivalis*, *A. naeslundii* et *P. intermedia* (13). Deux autres études *in vivo* chez le rat associant ce même mélange de polymères à de la noix de cajou (119,120), ont montré des diminutions de la perte osseuse alvéolaire, des médiateurs pro-inflammatoires (COX-2, NOS-2, INF- $\gamma$ , OSCAR et TGF $\beta$ 1) et de l'expression de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , RANKL dans le tissu gingival ; dans des modèles de parodontite induite (119,120). Ce même mélange de polymères associé à de l'eugénol a montré, dans une étude *in vitro*, un rôle important dans les activités anti-inflammatoire, analgésique, antibactérienne et dans le traitement des maladies parodontales (121).

Une étude *in vivo* sur 10 personnes a démontré que le mélange de polymères d'acide polyacrylique, de poloxamère et de polyéthylène glycol associé à du curcuma en complément du DSR, améliore l'inflammation parodontale et les paramètres cliniques (BoP, PPD) à 1 mois (122).

- Mélange de polymères d'origines différentes

Quatre études *in vivo* sur des cas de parodontite induite chez le rat associant un mélange de polymères Metolose / PEG à des dérivés végétaux (curcuma (22,56,123), huile essentielle de pistachier d'atlantique (124)) seuls ou en complément du DSR, ont montré des diminutions significatives de la résorption osseuse, de l'infiltrat inflammatoire (RANKL et d'IL-1 $\beta$ ), du nombre d'ostéoclastes (22,56,124) ainsi que des marqueurs de stress oxydatif et de certaines enzymes antioxydantes (123).

Une étude *in vivo* sur 23 personnes associant lycopène (issu de la tomate) à un mélange de polymères hydroxypropylcellulose / PEG en complément du DSR, a montré un gain du niveau d'attache clinique et une augmentation des niveaux de TIMP 1 (24).

Une étude *in vitro* associant des nanoparticules de phénols issus de noix de chêne de Turquie à un mélange de polymères hydroxypropylméthyl cellulose / poloxamère a montré, une activité antibactérienne par lyse ainsi qu'une atténuation des dommages des tissus parodontaux induits par le stress oxydatif (125).

Une étude *in vivo* sur 86 sites atteints chez 5 patients associant de l'extrait de pépins de raisins à un mélange de polymères acide polyacrylique / carboxyméthylcellulose en complément du DSR a montré, une amélioration significative des paramètres GI et PI (126).

Une étude *in vitro* associant la spiruline à un mélange de polymères d'acide polyacrylique, de carboxyméthylcellulose et de polyéthylène glycol a montré une efficacité antimicrobienne contre les principaux agents pathogènes parodontaux (127).

Une étude *in vivo* associant probiotique, lactoferrine et poudre de jus de feuilles d'*Aloe Barbadosis* à un mélange de polymères gomme de xanthane / polyéthylène glycol a montré, une réduction significative des paramètres cliniques (PI, BoP, PPD); mais sans différence significative par rapport à un gel de chlorhexidine conventionnel (55).

Une étude *in vitro* associant un extrait de plante sud-américaine (*Larrea divaricata Cav*) à un mélange de polymère chitosane / carboxyméthylcellulose, a montré une augmentation de la prolifération fibroblastique et de la régénération du tissu parodontal endommagé (128).

- Polymère non précisé

Trois études *in vivo* sur l'homme (27, 25 et 40 personnes) associant un polymère non renseigné à des dérivés végétaux (huile d'olive ozonée (61), mangoustancier (129), *Acacia*

*arabica* (130)) en complément du DSR, ont montré une action anti-gingivite avec une réduction significative des paramètres cliniques (PI, GI, SBI, PPD), une augmentation du CAL et de la capacité antioxydante totale (TAOC) dans le fluide gingival (61,129,130).

Une étude *in vivo* sur 45 personnes atteintes de gingivite associant le curcuma à un polymère non renseigné a montré une réduction de l'inflammation gingivale ainsi qu'une meilleure acceptabilité du produit après 20 jours (19). Concernant la parodontite chronique, Six études *in vivo* chez l'homme (15, 30, 15, 10, 30 et 20 personnes) associant le curcuma à un polymère non renseigné commercialisé sous la marque Curenext®, en complément du DSR, ont montré une amélioration de la santé parodontale avec une meilleure cicatrisation et une utilisation moindre d'analgésique après 1 mois. Un gain de CAL, une augmentation des niveaux sériques de zinc et de magnésium ainsi que des réductions des paramètres cliniques (PI, GI, SBI, PPD), du cuivre et des médiateurs inflammatoires (IL-1 $\beta$  / TNF- $\alpha$ ) ont été observés à 1 mois (31,62,131–134). Une étude *in vivo* sur la parodontite induite chez le rat a aussi montré des stimulations de la ré épithélialisation, de la prolifération des fibroblastes et de la cicatrisation grâce à la formation de faisceaux épais de fibres de collagène bien organisées ainsi qu'une action antibactérienne contre *P. gingivalis* (125).

### Bilan

Les gels à base de végétaux ou dérivés semblent avoir, selon le végétal utilisé, des activités antibactérienne, anti-inflammatoire et antioxydante. Ils modulent l'expression des cytokines liées à l'inflammation, à la résorption osseuse ou encore certains marqueurs du stress oxydatif.

#### ❖ Groupe « autres »

Ce groupe concerne les nombreux principes actifs restants, peu représentés et présents que dans quelques articles.

##### - Polymère naturel

Quatre études menées *in vivo* chez l'homme (15, 30, 36 et 30 personnes) associant la gomme de gellane à l'antidiabétique metformine en complément du DSR, ont montré une amélioration de l'état parodontal jusqu'à 1 an. Des diminutions significatives des paramètres cliniques (PI, PPD) et de la profondeur des défauts intra-osseux ont été

observées ainsi qu'une augmentation du CAL dans la parodontite chronique (71,111,135,136).

Deux études menées *in vivo* chez l'homme (50 et 10 personnes) associant l'acide hyaluronique à divers principes actifs (polynucléotides (137), ions d'argent (138)) en complément du DSR, ont montré une réduction bactérienne et de l'inflammation gingivale. Une étude menée chez la souris a de même démontré que ce même polymère associé au 6-bromoindirubine-3'-oxime (BIO) favoriserait la régénération osseuse (139). De plus, une étude *in vitro* a montré que ce polymère possède à lui seul des propriétés antimicrobiennes, et permet la conception d'hydrogels injectables photoréticulables ; représentant ainsi un vecteur intéressant pour la technologie de régénération endogène (ERT) (140). Cependant, d'autres études *in vivo* (50 et 6 patients) contredisent ces résultats, ce polymère n'entraînerait pas à lui seul de différence significative comparé au DSR seul (141–143).

Aussi, une étude *in vitro* associant hémoglobine d'*Arenicola marina* (M101) à un mélange de polymères gomme de xanthane / acide hyaluronique, a montré un effet antibactérien avec une diminution significative de la croissance de *P. gingivalis* après 24 h (144).

Deux études menées *in vitro* associant le chitosane à l'oxyde de zinc (145,146) ou encore à des nanoparticules d'argent (147)), ont montré des activités antibactériennes (*S. aureus*, *K. pneumonia*, *P. gingivalis*, *S. aureus* et *S. mutans*), anti-inflammatoires et pro-ostéogénitrices. Une autre étude *in vivo* menée sur la souris a démontré que ce même polymère associé à des exosomes dérivés de DPSC (cellules souches de pulpe dentaire) (148) entraînerait des diminutions de l'inflammation parodontale, des marqueurs pro-inflammatoires et une accélération de la cicatrisation de l'os alvéolaire dans la parodontite. Deux autres études *in vivo* menées chez l'animal associant un mélange chitosane/gélatine à de l'aspirine ou la protéine BMP (Bone Morphogenetic Protein) ont favorisé l'ostéogenèse et la différenciation de nouveaux tissus conjonctifs permettant une régénération du parodonte (149,150).

Deux études menées sur des modèles de parodontite chez le rat, associant la gélatine à des petites vésicules extracellulaires dérivées des cellules, ont montré des réductions de la perte osseuse alvéolaire, de l'infiltrat inflammatoire et de la destruction du collagène; favorisant ainsi la régénération parodontale (151,152).

Une étude *in vivo* sur 23 personnes associant proanthocyanidines (PACN) au polymère de collagène de type 1 en complément du DSR, a montré une réduction significative de la profondeur de poche (PPD) et un gain d'attache clinique (CAL) (153).

- Polymère artificiel

Trois études *in vivo*, deux chez l'homme (15 et 24 personnes) et une sur le chien (154) associant un polymère de carboxyméthylcellulose à divers principes actifs (Erythropoïétine (EPO) (155), Semi-synthetic-glycosaminoglycan Ether (SAGE) (154), Mélatonine (156)), seuls ou en complément du DSR, ont montré une amélioration de l'état parodontal jusqu'à 6 mois. Des diminutions significatives des paramètres cliniques (PI, GI, PPD), de la profondeur des défauts intra-osseux et du taux de cytokines pro-inflammatoires ont été observées ainsi qu'une augmentation du CAL et de la capacité antioxydante totale (TAOC). Une autre étude *in vitro* a montré que ce même polymère associé à l'acide nitrique réduisait la viabilité de *P. gingivalis* et *Aggregatibacter* sans être toxique pour les fibroblastes humains (157).

Une étude a montré que le polymère d'hydroxypropyl méthylcellulose associé à des probiotiques entraînait une normalisation de la flore bactérienne des gencives ainsi qu'une amélioration de la pathologie tissulaire des troubles gingivaux (158).

- Polymère synthétique

Une étude *in vivo* chez le rat associant fructoborate de calcium et acide borique à un carbomère, a montré une réduction de l'inflammation dans la parodontite induite chez le rat (159). Une étude *in vitro* associant le bleu de toluidine à un carbomère a montré une activité antibactérienne (*S. aureus* et *E. coli*) grâce à la photodynamique (160).

Deux études menées *in vivo* chez le rongeur associant le PEG à différents principes actifs (acide 1,4-DPCA (161), ozone (162)) seuls ou en complément du DSR, ont montré une réduction de PPD et des médiateurs de l'inflammation parodontale, un gain de CAL ainsi qu'une possible régénération osseuse quasi totale à 4 semaines dans les cas de parodontite induite chez le rat (161).

Deux études menées *in vivo* avec un modèle de parodontite chez le rat associant méthacrylate de gélatine (GelMa) à différents principes actifs (Dexaméthasone (143), Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8) (163)), ont montré une activité antibactérienne, une réduction efficace de l'inflammation et par conséquent de la perte osseuse induite. De plus, Une étude *in vitro* associant ce même polymère à des particules de silice mésoporeuse

activées par infrarouge, a montré une élimination rapide des pathogènes présents dans les poches parodontales (164). Deux autres études *in vitro* associant le GelMa (+/- PEG) à des cellules (ostéoblastiques (165), ligamentaires (PDLSC) (166)) ont montré une nouvelle formation osseuse dans les défauts traités.

Une étude *in vivo*, chez le rat atteint de diabète de type 2, étudiant des nanoparticules de SDF-1 (Stromal cell derived factor-1) associé à copolymère PDLLA-PEG-PDLLA a mis en évidence une régénération osseuse parodontale grâce au recrutement des rBMSC dans le défaut parodontal ; imitant ainsi la cascade de guérison osseuse naturelle (167).

Une étude *in vivo* sur la parodontite induite chez le rat associant l'inhibiteur  $\beta$  de la glycogène synthase kinase 3 (BIO) à un poloxamère (Pluronic) a montré une prévention de l'inflammation parodontale grâce à la préservation de l'os et du ligament alvéolaire (168).

Quatre études, deux *in vivo* chez le rat et deux *in vitro*, étudiant le polymère peptidique auto-assemblé (SAP) utilisé seul (169,170), combiné à un second (171) ou en complément de l'hormone parathyroïdienne systémique (PTH) (172) ont montré une cicatrisation parodontale avec guérison des défauts parodontaux. Une prolifération cellulaire, et une différenciation ostéoblastique ont été observées, tout comme une meilleure organisation des fibres parodontales et une réduction de la croissance épithéliale.

- Mélange de polymères d'origines différentes

Trois études *in vivo* sur l'homme (29, 20 et 15 personnes) associant acide borique à un mélange de polymères acide polyacrylique / carboxyméthylcellulose, utilisés seuls ou en complément du DSR, ont montré une réduction significative des paramètres cliniques (PI, GI, SBI, PD) ainsi qu'une augmentation du CAL et du comblement du défaut osseux à 6 mois (173–175). Ces résultats sont semblables à ceux obtenus avec un gel de chlorhexidine.

Une étude *in vivo* chez l'homme, associant acide hyaluronique et polymère de méthylcellulose en complément d'un lambeau chirurgical, a montré une réduction de la profondeur des poches, associée à un gain du niveau d'attache clinique et du comblement des défauts osseux mais avec une augmentation significative de la récession gingivale (176).

- Polymère non précisé

Quatre études *in vivo* chez l'homme (16, 12, 28 et 20 personnes) associant un polymère non renseigné à différents principes actifs (coenzyme Q10 (177), dioxyde de chlore (178), acide

sulfonique/sulfurique (179), probiotiques (180)) utilisés en topique ou en complément du DSR, ont montré une amélioration de l'élimination de la plaque bactérienne et une réduction des poches profondes ; mais sans différence significative comparé au DSR seul (177–179). A noter que les souches de probiotiques utilisées (*L. brevis* / *L. plantarum*) ont entraîné un nombre plus élevé de sites malades. Aussi, une étude *in vivo* chez le rat associant kétoprofène à un polymère non spécifié a montré une amélioration de l'inflammation gingivale et des scores parodontaux (181).

### **APPORT DES POLYMERES**

Les polymères sont généralement neutres et servent de support, de vecteur, pour le transport d'un principe actif. Néanmoins, certains polymères, mélange de polymères (de même origine ou différente) ou substances adjuvantes peuvent influencer sur les paramètres physiques, chimiques ou rhéologiques d'un gel. Ainsi, afin de mieux comprendre leur apport, les résultats des études ont été regroupés selon leurs principaux paramètres pouvant influencer sur les propriétés d'un gel.

#### **❖ Transition « sol-gel »**

L'optimisation de la quantité d'un ou plusieurs polymères comme le chitosane (à 1,5 % p/v) joue sur la thermosensibilité du gel, sa mucoadhésion, son injectabilité ou encore la libération de son principe actif (40). L'ajout de polymère de gélatine au polymère de chitosane permet une diminution significative du temps de gélification et une augmentation de la résistance du gel à 37°C (182). De même, une étude *in vitro* a montré que le mélange de  $\beta$ -cyclodextrine / poloxamère permet d'obtenir un ensemble injectable *in situ* avec une libération prolongée d'un ou plusieurs principes actifs dans le traitement des lésions parodontales (53). Deux autres études *in vitro* ont montré que l'ajout de poloxamère (Pluronic F 127) à de la méthylcellulose permettait d'obtenir un gel thermosensible injectable, pour l'administration et la libération prolongée sous-gingivale de principe actif à 37°C (183,184). De même le mélange de polymères d'acide polyacrylique et de poloxamère a montré une amélioration de la gélification du gel formé et de sa résistance (185). Une étude *in vitro* associant différentes proportions de polymères hydroxypropylméthylcellulose/ gomme de xanthane / poloxamère a permis la caractérisation physico-chimique d'une série d'hydrogels thermosensibles injectables dans le but d'évaluer l'influence de l'ajout de

certaines polymères hydrophiles sur les propriétés thermogélifiantes (186). Pour finir, la viscosité, les propriétés rhéologiques et bioadhésives ainsi que la libération de principe actif sont influencées *in vitro* par le type de formulations du gel. Ainsi, les bigels et oléogels seraient plus prometteurs pour la libération de principe actif dans la parodontite (187).

Le polymère (ou mélange de polymères) peut donc influencer sur la transition « sol-gel » et par conséquent, sur certaines propriétés du gel.

#### ❖ **Mode de réticulation / Libération du principe actif**

Certains polymères synthétiques, comme le méthacrylate de gélatine (Gel Ma), ont permis l'obtention d'hydrogel injectable et photoréticulable permettant la libération de doses de principe actif localisées et soutenues (35). D'autres, ont été réticulés soit à la lumière visible (165) soit par l'ajout d'un photoinitiateur ; donnant ainsi des systèmes d'administration de principe actif sensible au pH mais aussi à la photopolymérisation (188). De même, plusieurs études *in vitro* ont montré que d'autres polymères (poudre de curdlan (57), méthacrylate de gélatine (Gel Ma) (164), poly (méthacrylate de N-isopropylacrylamide-co-diéthylaminoéthyle) PND (20)) pouvaient former des gels stables et biocompatibles permettant la libération de principe actif suite à leur activation par infrarouge (57).

Le polymère peut aussi influencer sur le mode de réticulation du gel, ou encore sur la libération de son ou ses principe(s) actif(s).

#### ❖ **Durée d'action du principe actif**

Certains polymères ont par nature une durée de libération de principe actif assez longue comparée à d'autres. Par exemple, une étude *in vitro* a montré que l'association d'un polymère d'hydroxyéthylcellulose à un mélange d'antibiotiques permettait une efficacité antibactérienne sur une période de 13 jours (*A. actinomycetemcomitans*, *S. sanguinis*, *P. micra* et *E. corrodens*) (38). Une étude *in vitro* a montré que le polymère de polyisocyanopeptide conservait son intégrité pendant au moins 2 semaines lorsque celui-ci était incubé avec du PBS (solution saline tamponnée au phosphate) permettant une libération plus longue du principe actif; contrairement à des gels à base de poloxamère (Pluronic 407) qui se désintégraient totalement en 1 semaine (189). D'autres études *in vitro* ont montré que l'ajout de substances complémentaires semblait nécessaire pour augmenter la libération du ou des principes actifs par le ou les polymères. Ainsi, l'ajout de 10% de

benzoate de benzyle à un polymère de cholestérol a permis une libération de principe actif pendant 10 jours (138). L'ajout d'huile de citron en faible quantité (< 10%) à un polymère de colophane a entraîné une augmentation de l'adhérence du gel et de la durée de libération de son principe actif (11). La « microencapsulation » du principe actif a permis de mieux contrôler sa libération (190) ou encore l'ajout de clou de girofle qui en retardant l'échange avec le solvant a ainsi prolongé la libération du principe actif (17). Aussi, une étude *in vitro* a montré que le polymère de glycérol pouvait former *in situ* un gel auto-assemblé à base de cristaux liquides lyotropes (LLC) par l'ajout d'eau permettant une rétention prolongée dans la poche et une libération prolongée de principe actif (191).

Le polymère, avec plus ou moins l'aide de substances complémentaires, peut aussi influencer sur la durée d'action du ou des principe(s) actif(s).

#### ❖ **Activité antibactérienne**

Une étude *in vitro* a montré que l'association d'acide hyaluronique à un polymère méthacrylate permet la conception d'un hydrogel injectable avec des propriétés antimicrobiennes (140). Une autre étude *in vitro* a montré que les polymères d'éthylcellulose, de gomme laque blanchie ou encore de polyacrylate quaternaire (Eudragit RS PO) possédaient à eux seuls une activité d'inhibition de la croissance de certaines bactéries (*S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, *S. mutans* et *P. gingivalis*) (192). De même, une étude *in vitro* a montré que le peptide auto-assemblé (SAP; P11-4) présentait un effet antibactérien significatif sur *P. gingivalis* (171). Le chitosane ne semble pas avoir de propriétés antimicrobiennes inhérentes contre *A. actinomycetemcomitans* ou *S. mutans* (33). Aussi, deux études *in vitro* ont montré que l'activation par infrarouge de certains polymères méthacrylés permettait, une réduction des bactéries par effets photothermiques, ainsi que le maintien d'une faible rétention bactérienne suite à ce traitement (20,164). Le bleu de toluidine associé au polymère d'acide polyacrylique a permis l'obtention d'un hydrogel photodynamique présentant une activité antibactérienne contre *S. aureus* ou encore *E. coli* (160).

Le polymère ou son mode de réticulation peuvent entraîner une activité contre certaines bactéries de la flore parodontale.

### ❖ Réduction inflammation

Une étude menée *in vivo* sur 50 personnes a démontré que l'acide hyaluronique injecté dans les poches parodontales en complément du DSR, permettait une réduction de l'inflammation gingivale grâce à une amélioration de la capacité antioxydante des tissus parodontaux (193). Certains dérivés végétaux, une fois mixés, peuvent être à la fois principe actif et polymère. Une étude *in vivo*, sur 50 personnes, a montré que l'utilisation d'*Aloe Vera* mixée, en complément du DSR permettait une réduction de l'inflammation et des paramètres cliniques (PI, BoP, PPD) et le gain de CAL à 6 mois (94). De même, une étude *in vivo* sur 32 personnes a montré qu'un mélange Aloés/extrait de thé vert /extrait de propolis, utilisé de manière topique permettait une amélioration de certains paramètres cliniques (PI, SBI, PPD) pendant 90 jours (102). Une étude sur le rat a montré que le mangoustanier, utilisé seul entraînait la prévention des dommages osseux alvéolaires liés à la parodontite, par inhibition du nombre d'ostéoclastes et augmentation du nombre d'ostéoblastes (101).

Certains principes actifs peuvent donc être leur propre polymère, en raison de l'état de leur matière.

### ❖ Echafaudage 3D / Scaffold

Une étude *in vivo* sur un modèle de parodontie chez le rat associant un mélange de cellules souches iPSC et de protéines BMP avec un mélange de polymères naturels chitosane/gélatine, a montré une ostéogenèse et la différenciation des cellules iPSC permettant la formation de nouveaux tissus (conjonctifs/ligament parodontal) (150). De même, une étude *in vitro* a montré que le polymère de gélatine méthacryloyle (GelMa) réticulé à la lumière visible représentait un excellent échafaudage pour les ostéoblastes afin de régénérer la masse osseuse, mais également de traiter les défauts osseux complexes associés (165). Une étude a montré que le peptide auto-assemblé (SAP; P11-4) considéré comme un biomatériau synthétique intelligent, entraînait la migration des cellules environnantes (170), une augmentation de l'organisation et de la viabilité des fibroblastes du ligament parodontal ainsi qu'une réduction de la croissance épithéliale (169). Deux études *in vivo* ont montré que ce polymère SAP P11-4 permettait une régénération des tissus parodontaux, le comblement des défauts parodontaux comme observé dans le cas de parodontite induite chez le rat (170) et renforçait la différenciation ostéogénique des cellules souches du follicule dentaire humain (DFSC) (171).

Lorsque les principes actifs sont de nature cellulaire, le polymère sert alors de « scaffold », c'est à dire d'échafaudage 3D pour favoriser la différenciation de celles-ci.

#### IV. DISCUSSION

Les gels sont actuellement utilisés dans différents domaines médicaux comme la dermatologie, l'ophtalmologie, ou encore la pharmacologie ; entre autres. Concernant la sphère orale, les gels sont généralement appliqués par voie topique à visée dermatologique ou cicatricielle pour les muqueuses ou l'os ; et par conséquent pour les maladies parodontales touchant la dent ou l'implant.

L'objectif de ce travail a été de réaliser un état des lieux de la littérature scientifique sur ces cinq dernières années; à propos de la composition, l'utilisation ou encore l'efficacité des gels dans le cas des maladies parodontales. Certes, plusieurs revues ont déjà été réalisées sur le sujet ; cependant aucune n'a réalisé de comparaison entre les pays ou les continents entre eux. Une recherche électronique grâce au logiciel PubMed a donc permis de sélectionner 204 articles jugés fiables, afin de les comparer et obtenir des statistiques sur de nombreux paramètres concernant les gels.

70% des articles de la littérature de ces 5 dernières années, concernent des études *in vivo* ; majoritairement réalisées chez l'homme. Plus des 2/3 de ces études ( $\approx 70\%$ ) sont originaires du continent asiatique, loin devant le continent européen ( $\approx 18\%$ ). Plus précisément,  $\frac{3}{4}$  des études sur l'homme ont donc été réalisées en Asie, majoritairement sur la population indienne, avec notamment 15 études de l'équipe de Pradepp AR. A titre de comparaison, le pays européen ayant le plus publié sur le sujet est l'Italie avec 16 articles, dont 10 études *in vivo* chez l'homme. En France, seuls 2 articles ont été recensés sur le sujet. Parmi tous ces articles, 244 gels et 63 hydrogels ont été testés ; et les études concernant les hydrogels ont été, hormis un cas, uniquement réalisées *in vitro*. Les gels étudiés ont dans l'ensemble été utilisés en injection *in situ* dans le site malade ; au cours du traitement de la maladie parodontale en complément du débridement mécanique (DSR).

Ainsi, l'analyse des 204 articles a permis de constater l'apport des gels sur les maladies parodontales comme la gingivite, la parodontite, ou encore la péri-implantite. Pour rappel, un gel est un système comprenant des molécules de principe actif réparties dans un liquide, lui-même emprisonné dans une structure tridimensionnelle solide appelée polymère. Si les

effets de certains gels sur ces maladies semblent avérés, il est souvent difficile de discerner s'ils sont liés à un ou plusieurs polymère(s), à un ou une association de principe(s) actif(s) ou encore à l'activité synergique de ces deux composants.

La poche parodontale fournit un réservoir naturel facilement accessible pour l'insertion d'un système de libération lente. Les gels en tant que systèmes semi-solides peuvent donc y être facilement appliqués. Le polymère, c'est-à-dire la structure tridimensionnelle du gel, sert de vecteur afin de véhiculer et protéger des substances actives dans l'environnement oral ; et contrôler leur libération pour maintenir une concentration efficace. Cependant, de récents progrès ont permis l'obtention de matériaux polymères « bioactifs », c'est-à-dire ayant une activité propre répondant aux exigences pharmacologiques et biologiques (194). Cette étude a donc essayé d'identifier les différents polymères retrouvés ces cinq dernières années ainsi que leurs apports sur les maladies parodontales.

Les gels peuvent être constitués d'un ou plusieurs polymères, issus d'une même origine ou bien différente: naturelle, artificielle ou synthétique. Cependant, 15% des gels (24% des études chez l'homme) recensés dans ce travail ne précisent pas la nature du polymère employé. Cette absence d'information s'explique par des formulations « sous brevet » ou parce que les marques ne souhaitent pas dévoiler leur composition ; probablement pour des raisons financières. A titre informatif, le cours du gel de chlorhexidine est souvent aux alentours de 70/80 euros le mL. Néanmoins, ceci pourrait s'avérer dangereux, notamment en cas d'allergie à l'un des constituants. Par exemple, la chitine, utilisée comme polymère, peut entraîner une réaction atopique plus ou moins grave chez une personne présentant une allergie aux fruits de mer/crustacés. De plus, certains gels contiennent des parabènes comme conservateurs (propylparabène / méthylparabène). Ceux-ci sont autorisés en faible concentration; mais nul ne doit ignorer ses potentiels risques sur la santé. C'est pourquoi, il semble essentiel que les industriels soient transparents sur ce sujet.

Statistiquement, que ce soit toutes études confondues ou uniquement chez l'homme, environ la moitié des gels contiennent au moins un polymère d'origine synthétique; et seulement 1/3 des polymères sont d'origine naturelle. Les polymères d'origine naturelle, ou biopolymère, les plus retrouvés dans les gels sont le chitosane, la gomme de xanthane et l'acide hyaluronique ; en raison de leurs propriétés semblables à celles des tissus natifs. Cependant, dans ce travail et contrairement à la littérature, le chitosane n'est présent dans

aucune des études menées chez l'homme. Les polymères d'origine artificielle les plus fréquemment recensés dans ce travail sont pour les 2/3 : la méthylcellulose et le carboxyméthylcellulose. Concernant les polymères d'origine synthétique, l'acide polyacrylique (Carbopol 934) et le poloxamère (Pluronic) sont majoritaires. Ceci est en accord avec le fait que le Carbopol est connu pour être utilisé pour ses propriétés thermosensitives. Le mélange de polymères le plus retrouvé (10% des gels) se compose de polymères artificiel et synthétique. Ceci peut s'expliquer par le fait que certains polymères synthétiques, comme le polyéthylène glycol (PEG) ; peuvent aussi servir de solvant pour des polymères artificiels à base de cellulose (6).

Un polymère est généralement neutre et sert de support, pour transporter un principe actif. Néanmoins, certains de ses paramètres peuvent influencer sur les propriétés physiques, chimiques ou encore rhéologiques d'un gel. Tout d'abord, l'agent de réticulation du polymère a un rôle sur le type de réticulation du gel ou la libération de son ou ses principe(s) actif(s). Par exemple, la poche parodontale permet une réaction de thermo-gélification ou encore la libération de principe actif à la température et au pH du corps. L'ajout de groupements « polymérisables » sur le polymère permet une réaction de gélification ou une libération de principe actif par polymérisation chimique, thermique (par infrarouge) ou encore par photopolymérisation (5,35,165,188). Des études *in vitro* montrent que des polymères synthétiques peuvent former des gels stables et biocompatibles permettant la libération de principe actif suite à leur activation par infrarouge (20,57,164). La concentration du polymère joue de même un rôle sur la thermosensibilité du gel, sa mucoadhésion (187), son injectabilité et la libération de son principe actif (40). Néanmoins, les propriétés intrinsèques de certains polymères, notamment d'origine naturelle, limitent leur utilisation. C'est pourquoi, afin d'y remédier, les polymères peuvent être associés entre eux. Cette association en « copolymères » permet ainsi une meilleure injectabilité *in situ* (53), une diminution du temps de gélification (182,185,186), une augmentation de la résistance du gel (182,185) ou un meilleur contrôle de la libération de(s) principe(s) actif(s) (183,184). De même, l'ajout de substances adjuvantes (ex : conservateurs...), peut aussi influencer sur la durée d'action en protégeant le ou les principe(s) actif(s) (17,38,190), en augmentant leur adhérence (11,138,191) ou en évitant notamment leur dégradation précoce (189).

Par nature, un polymère peut jouer un rôle de barrière physique et biologique contre la colonisation et la prolifération des agents pathogènes retrouvés dans la maladie parodontale. Cependant ces dernières années, le développement de polymères ayant un rôle actif, avec leur propre activité antimicrobienne, est devenu un domaine de recherche important dans la régulation des pathogènes (194). Ainsi, certains polymères peuvent posséder de fortes propriétés antibactériennes contre les bactéries de la flore parodontale (*S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, *S. mutans* et *P. gingivalis*) (140,192). Par exemple, le peptide auto-assemblé (SAP; P11-4) présente un effet antibactérien significatif sur *P. gingivalis* (171). De plus, certains polymères peuvent être à la fois principe actif et polymère, en raison de l'état de leur matière. A cet effet, ils présentent une activité anti-inflammatoire et antibactérienne contre la flore parodontale (94,101,102,193). Par exemple, l'acide hyaluronique permet la conception d'hydrogels injectables photoréticulables avec ayant à lui seul des propriétés antimicrobiennes (140). Contrairement à la littérature, le chitosane ne semble pas avoir de propriétés antimicrobiennes contre *A. actinomycetemcomitans* ou *S. mutans* ; dans cette étude (33). Ces polymères « actifs » peuvent donc représenter une alternative à l'ajout de principes actifs dans le traitement de la parodontite en raison de leur faible coût, de leur polyvalence et de leur aptitude au traitement (194). Néanmoins, certains résultats peuvent s'avérer contestables en raison de la présence d'adjuvants associés (ex : conservateurs) ayant eux-mêmes des propriétés antibactériennes ou antifongiques (104).

Ainsi, une nouvelle stratégie thérapeutique d'inactivation des agents pathogènes parodontaux a vu le jour : la thérapie photodynamique antibactérienne (aPDT). Après avoir été excité par une lumière spécifique, un photosensibilisateur convertit l'énergie ou les électrons afin de générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ; entraînant ainsi la mort des cellules bactériennes (194). L'action photodynamique du bleu de toluidine permet par exemple l'inactivation de *S. aureus* ou encore *E. coli* (160). La lumière visible est souvent utilisée comme source de lumière pour déclencher la réaction. Cependant, sa profondeur de pénétration est limitée et ne permet pas d'atteindre le fond de la poche parodontale afin de perturber ou éliminer les agents pathogènes. La lumière d'irradiation idéale doit donc être dans les longueurs d'onde rouge / infrarouge pour obtenir une pénétration plus profonde. Ainsi, l'activation par infrarouge de certains polymères méthacrylés entraîne une réduction des bactéries par effets photothermiques (20,164). La lumière infrarouge permet une

pénétration plus profonde et une autofluorescence plus faible, réduisant les effets secondaires de phototoxicité et de photodommage.

Dans le domaine de l'ingénierie tissulaire, les polymères peuvent également servir de «scaffold», c'est-à-dire d'échafaudage 3D à certaines cellules, permettant ainsi leur prolifération et leur différenciation dans les tissus environnants (150,165). Dans ce cas, l'objectif du polymère est d'imiter au plus près l'environnement tissulaire natif. Contrairement aux polymères naturels, les polymères synthétiques présentent une bonne stabilité, dégradation et une aptitude à la fabrication de macro ou microstructures permettant une architecture d'échafaudage 3D (195).

Plus récemment, de nouveaux polymères sont à l'étude sur le parodonte, comme par exemple le peptide auto-assemblé (SAP; P11-4). Découvert pour la première fois en 1989, il s'agit d'un peptide synthétique composé de 11 acides aminés qui subit un auto-assemblage hiérarchique en bandes, rubans ou fibres. Ce polymère « intelligent », est capable de répondre aux changements de température, de pH, ou de force ionique le rendant adéquat pour favoriser le processus de régénération tissulaire (6). Ce peptide permet la migration des cellules environnantes (170), une augmentation de l'organisation et de la viabilité des fibroblastes du ligament parodontal ainsi qu'une réduction de la croissance épithéliale (169). Plusieurs études montrent qu'il peut permettre une régénération des tissus parodontaux avec un comblement des défauts osseux (170) ou encore renforcer la différenciation ostéogénique des cellules souches du follicule dentaire humain (DFSC) (171).

Ainsi ces dernières années, le recours à des polymères d'origine artificielle ou synthétique semble progressivement augmenter; posant par conséquent des questions concernant leur « biosécurité ». Si la plupart des polymères d'origine naturelle disposent d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) car considérés comme des médicaments, ce n'est pas le cas pour tous les types de polymères. Ainsi, la biocompatibilité de certains semble remise en question. Par exemple, l'autorité européenne de santé alimentaire (EFSA) suspecte l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) de contenir des impuretés de propylène chlorohydrine, qui seraient mutagènes. De plus, la biocompatibilité des sous-produits issus de la dégradation de certains polymères nécessite une vérification plus approfondie. S'il a été démontré que les sous-produits issus de polymères naturels influencent la sécrétion de facteurs de croissance, le comportement cellulaire ou la différenciation des cellules souches

(195) ; ce n'est pas le cas des autres types de polymères. C'est pourquoi, l'utilisation *in vivo* de polymères synthétiques semble assez réduite actuellement. Pour finir, la stabilité de certains polymères limite également le développement de produits commerciaux. Certains polymères semblent être susceptibles d'être endommagés pendant le stockage et le transport, ce qui pourrait éventuellement conduire à l'échec de leur commercialisation.

A l'heure actuelle, si la science des polymères est donc toujours confrontée à des défis de conception et de biodégradation ; de nombreux principes actifs pouvant y être associés sont aussi à l'étude.

Au cours de ce travail, l'analyse des articles a permis de recenser les différents principes actifs utilisés ces 5 dernières années, et ainsi évaluer leur apport sur les maladies parodontales ; quand cela a pu être possible. La majorité des thérapies pharmacologiques répertoriées sont basées sur l'administration d'agents antimicrobiens (antibiotiques / antiseptiques). Cependant, d'autres approches pharmacologiques locales, basées sur les mécanismes biologiques de la réponse de l'hôte face à l'agression bactérienne ou encore la phytothérapie sont menées.

De nos jours, la méthode la plus courante pour contrôler une maladie parodontale consiste à utiliser des agents antimicrobiens en complément du DSR. C'est pourquoi les antibiotiques sont utilisés comme principe actif dans ¼ des études, sous diverses formes posologiques. Sont principalement retrouvés, les antibiotiques de la famille des cyclines (chlorhydrate de doxycycline / minocycline) et des nitro-imidazoles (métronidazole) ; mais d'autres antibiotiques comme ceux de la famille des quinolones (moxifloxacin) ont également été répertoriés. De plus, aucun antibiotique de la famille des bêta-lactamines (pénicillines) généralement utilisé par voie systémique, n'a été retrouvé au cours de ce travail. Dans la majorité des études, l'administration locale d'antibiotiques apporte des résultats positifs. Indépendamment du polymère utilisé, ils permettent une activité antibactérienne contre les bactéries responsables de la parodontite comme *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *S. mutans* durant plusieurs jours (10,11,24,25,33–35,37,38,196,12,13,15–17,20,21,23). L'injection locale de gels d'antibiotique(s) permet aussi, en association avec le détartrage surfaçage radiculaire (DSR), une réduction de la profondeur des poches parodontales (PPD) associée à un gain du niveau d'attache clinique (CAL) après plusieurs mois (9,13–15,32,36). Plusieurs études montrent que le recours à des gels à base de minocycline (Périocline ©,

Arestin ©) en complément du DSR, permet une diminution des niveaux d'IL-8 ; ainsi qu'une augmentation des niveaux de TIMP1 et du niveau d'attache à 6 mois (23–25). Un autre gel à base de tétracycline injecté après un DSR a permis une réduction significative de la résorption osseuse ; ainsi qu'une augmentation de l'angiogenèse et du dépôt de fibres de collagène dans le cas de la parodontite induite chez le rat (22).

L'association de plusieurs antibiotiques semble d'ailleurs considérablement accélérer la guérison parodontale (15,39,58). Néanmoins, les résultats dépendent du type d'antibiotiques utilisés. Par exemple, un gel à base de chlorhydrate de minocycline (Dontomycine ©) en complément du DSR n'a montré aucun avantage significatif par rapport au DSR seul après 9 mois (28).

Si ces résultats montrent que les antibiotiques sont efficaces cliniquement, ils doivent être cependant utilisés avec prudence ; car il ne faut pas négliger leurs potentiels effets secondaires. A titre d'exemple, de récentes études montrent que la moxifloxacine, retrouvée dans ce travail, expose à de nombreux effets secondaires comme le syndrome de Lyell, des hépatites fulminantes, et un surcroît de troubles cardiaques. Ainsi, face aux risques allergiques ou encore à la résistance croissante des micro-organismes aux antibiotiques ; la littérature actuelle se tourne vers le développement d'autres types d'agents antibactériens.

Une autre stratégie consiste à s'intéresser par exemple aux antiseptiques qui peuvent empêcher la formation du biofilm par leurs actions bactériostatique et bactéricide. Parmi eux, la chlorhexidine est actuellement considérée comme une référence (gold standard) en matière de principe actif. Celle-ci sert généralement de témoin dans les études pour comparer d'autres molécules. La chlorhexidine possède une activité bactéricide à large spectre notamment contre les germes Gram<sup>+</sup>, et sa fixation sur les tissus permet une rémanence de 12 heures. Ainsi, le recours à des gels à base de digluconate ou dichlorhydrate de chlorhexidine entraîne une réduction significative de certains pathogènes parodontaux (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* et *T. forsythia*) (46). Une utilisation topique permet, par exemple, une action antibactérienne ainsi qu'une réduction de l'inflammation après 20 jours ou 2 mois dans les cas de gingivite (58,59) ou de péri-implantite (60). De plus, indépendamment du polymère associé, l'application *in situ* d'un gel de chlorhexidine en complément du DSR améliore l'état parodontal en permettant une diminution des paramètres cliniques (PI, GI, BoP, PPD) ainsi qu'une augmentation du niveau d'attache

clinique (CAL) après 1 et 6 mois ; dans les cas de parodontite chronique (42–47,50). La présence d'autres marqueurs est aussi réduite grâce au gel, comme l'IL-1 $\beta$  salivaire (43) ou encore du taux d'HbA1c chez les patients diabétiques atteints de parodontite (47). Néanmoins, la rémanence du gel semble fortement influencée par le polymère associé. L'utilisation de gomme de xanthane comme vecteur (Chlosite©) permet de maintenir une concentration efficace de chlorhexidine pendant au moins 2 semaines à l'intérieur de la poche parodontale ; favorisant ainsi davantage ses effets bactériostatiques et bactéricides (197).

Cependant, l'utilisation de la chlorhexidine présente certaines limites. Premièrement, sa forte affinité pour les protéines salivaires ou sériques, le sang ou encore le pus peut entraîner une diminution rapide de sa concentration et, par conséquent, de ses effets. L'utiliser dans une poche parodontale inflammatoire ne serait donc pas l'environnement le plus optimal pour potentialiser son action. De plus, certaines bactéries pathogènes présentes au sein de la poche parodontale présenteraient une résistance à l'efficacité locale du gel de chlorhexidine (197). Afin de pallier ces problèmes, d'autres antiseptiques comme les dérivés iodés couramment utilisés en parodontologie, pourraient s'avérer être une meilleure alternative comme antiseptique sous-gingival. Mais, si la povidone iodée (Bétadine®) existe bien sous forme de gel ; aucune étude sur celle-ci n'a été recensée dans cette recherche. En revanche, d'autres antiseptiques ont été testés à l'image du Perisolv® ou du triclosan. Cependant, malgré une efficacité antibactérienne prouvée *in vitro*, leur application sous-gingivale en complément du DSR ne montre souvent aucun bénéfice clinique comparé au DSR seul ; en raison de leur faible rémanence (64,65). Le gel d'acide borique a en l'occurrence montré des effets comparables à ceux obtenus avec un gel de chlorhexidine à 6 mois (173–175).

Ainsi, une autre stratégie consiste à s'intéresser aux statines, c'est-à-dire des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), une enzyme clé intervenant dans la synthèse du cholestérol. L'utilisation des statines permet une réduction du taux de cholestérol sanguin et représente une thérapie établie pour l'hyperlipidémie, l'artériosclérose, et la prévention des maladies coronariennes. Mais celles-ci présentent aussi des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et améliorent la fonction endothéliale et la formation osseuse (198). Il a d'ailleurs été observé que les patients

atteints de parodontite chronique traités avec des statines présentaient moins de poches parodontales que la moyenne. Dans cette étude, quatre types de statines sont retrouvés comme principe actif (Atorvastatine, Simvastatine, Rosuvastatine et Lovastatine) ; dont deux majoritairement: l'Atorvastatine et la Simvastatine. La majorité des gels utilisés *in vivo*, associent les statines avec un polymère artificiel de méthylcellulose. Qu'ils soient appliqués seul ou en complément du DSR, les gels à base de statines montrent des améliorations notables des paramètres cliniques (PPD, CAL, remplissage osseux) après 6 mois, 9 mois ou 1 an dans les cas de parodontites chroniques (70–77). Les résultats obtenus sont supérieurs avec des gels d'atorvastatine (73,74). De plus, le recours à une greffe osseuse autogène en complément potentialise ces résultats (75). Aussi, en accord avec la littérature, les études montrent que les statines sont capables d'avoir une activité contre certaines bactéries parodontales *in vitro*, de réduire significativement l'expression de certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$  / IL-6 / IL-8 / TNF- $\alpha$ ), anti-inflammatoires (TGF- $\beta$ 1 / TGF- $\beta$ 2) et pro-ostéoclastique (RANKL) ou encore réduire la libération de certaines métalloprotéinases (MMP-8) (68,69,83,84).

Si l'efficacité des statines sur la parodontite semble avérée, certains biais existent concernant ces résultats. Premièrement, les 12 études *in vivo* chez l'homme ont été réalisées au sein d'un même pays (Inde) ; dont 6 par le même groupe de recherche de Pradeep AR, et col. Deuxièmement, certaines études ont utilisé le gel de statines sur uniquement 1 ou 2 poche(s) parodontale(s) de chacune des personnes testées.

C'est pourquoi une autre stratégie consiste à utiliser les bisphosphonates comme principe actif. En tant qu'analogues du pyrophosphate, ceux-ci peuvent inhiber l'activité ostéoclastique ou induire des cellules ostéoblastiques pour la formation osseuse. De plus, les bisphosphonates peuvent antagoniser l'action de plusieurs métalloprotéinases matricielles (MMP) impliquées dans la dégradation des composants structurels du tissu conjonctif parodontal (2). Dans cette étude, l'Alendronate et le Zolédronate sont majoritairement retrouvés dans la composition des gels. Les études chez l'homme sain ou fumeur, montrent que les gels à base d'Alendronate ou de Zolédronate utilisés en complément du DSR ou d'un lambeau chirurgical; améliorent significativement les paramètres cliniques de leur parodontite (PI, GI, BoP, PPD, CAL) comparé au DSR seul à 2, 6 mois et 1 an (80,85–92). En accord avec la littérature, cette étude montre que l'utilisation locale de ces gels en

complément du DSR améliore les paramètres cliniques et radiographiques de la maladie parodontale à la fois qualitativement et quantitativement.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, la posologie, la fréquence ou la voie d'administration des bisphosphonates varient ou ne sont pas précisées dans toutes les études ; posant des questions de reproductibilité. De plus, de même que pour les statines, la majorité des études *in vivo* réalisées chez l'homme l'ont été par seulement 2 équipes : l'équipe indienne de *Pradeep AR.* et l'équipe brésilienne de *Costa FO.* Et bien sûr, même si l'usage de ces gels est local, nul ne peut négliger d'éventuels risques de développement d'ONM (2).

C'est pourquoi, la littérature se tourne actuellement vers des stratégies thérapeutiques présentant moins d'effets associés (résistance, risques...). D'autres approches pharmacologiques modulant la réponse inflammatoire liée à la pathogenèse de la parodontite, ont donc également été testées. L'acide hyaluronique, un constituant naturel du tissu conjonctif, a un rôle dans l'inflammation et la cicatrisation des tissus. L'application d'un gel d'acide hyaluronique suite à un DSR améliorerait certains paramètres cliniques dans les cas de parodontites chroniques (137,138). De même, en complément d'un lambeau chirurgical, elle permettrait une réduction de la profondeur des poches, un gain du niveau d'attache clinique et du comblement des défauts osseux ; mais avec une plus grande récession gingivale (176). Cependant, l'acide hyaluronique ne serait pas capable d'apporter à lui seul des différences comparé au DSR (141–143).

L'antidiabétique metformine présenterait des effets anti-inflammatoires, bien que ses mécanismes ne semblent pas encore élucidés. L'utilisation d'un gel de metformine en complément du DSR, montre une amélioration de l'état parodontal jusqu'à 1 an avec une amélioration des paramètres cliniques (PI, PPD, CAL) et de la profondeur des défauts intra-osseux (71,110,135,136). De même, les gels à base d'Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (aspirine, kétoprofène) montrent des résultats favorables sur l'inflammation gingivale et les scores parodontaux ; et favorisent la régénération du parodonte (149,150,182). Certaines hormones peuvent aussi être utilisées comme principe actif au sein d'un gel, jouant un rôle de facteur de croissance dans le processus anti-inflammatoire. Des gels à base d'erythropoïétine (EPO) ou de mélatonine utilisés seuls ou en complément du DSR, améliorent l'état parodontal (PI, GI, PPD, CAL) (155,156). La dexaméthasone, une hormone

glucocorticoïde, permet une activité antibactérienne et une réduction efficace de l'inflammation et de la perte osseuse induite (143). A noter, le gel de coenzyme Q10 (ubiquinone), grâce à de fortes propriétés antioxydantes, favorise l'élimination de la plaque bactérienne et une réduction des poches parodontales mais sans différence significative comparé au DSR seul (177).

D'autres stratégies thérapeutiques basées sur la modulation des mécanismes biologiques de l'hôte dans le cadre de la guérison osseuse sont aussi à l'étude. L'acide 1,4-DPCA, qui empêche la dégradation du facteur HIF-1 $\alpha$  impliqué dans la régénération tissulaire, favorise la régénération de l'os alvéolaire. Une étude montre qu'un gel d'acide 1,4-DPCA (161) entraîne une augmentation de l'expression de gènes ostéogéniques et une diminution de l'expression de gènes de cytokines pro-inflammatoires, suggérant une nouvelle approche dans le cas de parodontite induite chez la souris (194). Aussi, certaines protéines retrouvées dans la migration ou la différenciation cellulaire ont également fait l'objet d'études sous forme de gel. Un gel à base de protéine BMP (bone morphogenetic protein), permet l'ostéogénèse et la différenciation de nouveaux tissus conjonctifs favorisant la régénération du parodonte (149,150). De même, la protéine SDF-1 (Stromal cell derived factor-1) entraîne une régénération osseuse parodontale grâce au recrutement de cellules souches rBMSC dans le défaut parodontal ; imitant ainsi la cascade de guérison osseuse naturelle (167). D'ailleurs, grâce aux propriétés antibactériennes et immunorégulatrices, la thérapie cellulaire est aussi une stratégie prometteuse dans la prise en charge des pathologies parodontales. Des gels à base de cellules parodontales ou souches (ostéoblastiques / pulpaires (DPSC) / ligamentaires (PDLSC)) permettent une nouvelle formation osseuse dans les défauts liés à la parodontite (148,165,166). De même, le recours à des petites vésicules extracellulaires dérivées de cellules, permet une réduction de la perte osseuse alvéolaire, de l'infiltrat inflammatoire et de la destruction du collagène; favorisant la régénération parodontale (151,152).

Mais d'autres approches pharmacologiques sont actuellement à l'étude dans le traitement local des maladies parodontales; telles que les probiotiques, la thérapie marine ou encore la phytothérapie. Si les gels à base de probiotiques ne semblent pas apporter de différences comparés à un DSR seul (158,177–180); les gels à base de dérivés marins (spiruline / hémoglobine de ver *Arenicola marina* (M101)) montrent une efficacité antimicrobienne

contre certains agents pathogènes parodontaux (127,144). La 6-bromoindirubine-3'-oxime (6BIO), un dérivé hémisynthétique des indirubines présentes dans les mollusques et les plantes comestibles, est un puissant inhibiteur de la glycogène synthase kinase 3 $\beta$  (Gsk-3 $\beta$ ) impliquée dans diverses maladies liées à l'âge, ou encore le diabète. Son utilisation en gel favoriserait la régénération osseuse (139).

Cependant, la phytothérapie, c'est-à-dire l'usage de médicaments à base de plantes, semble beaucoup intéresser les chercheurs. ¼ des articles de cette étude portent leur intérêt sur des principes actifs à base de végétaux ou des produits issus de végétaux (herbes, plantes, arbustes...); c'est-à-dire autant que pour les antibiotiques. L'usage de la phytothérapie concerne la majorité (1/3) des principes actifs recensés dans les études *in vivo* chez l'homme et repose principalement sur les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de certains composants du monde végétal. Comme par exemple, les polyphénols (tanins, flavonoïdes...) que les plantes produisent naturellement pour se défendre contre diverses agressions, les caroténoïdes ou encore les vitamines. En effet, les antioxydants ont un effet protecteur sur le parodonte en neutralisant les espèces réactives de l'oxygène, les radicaux libres ainsi que les espèces réactives de l'azote, qui génèrent un stress oxydatif destructeur des tissus parodontaux.

Utilisés en complément du DSR, les gels à base de plantes exotiques comme l'herbe d'Eugene (*Achyranthes aspera*) ou la Brède mafane (*Acmella oleracea*), montrent une amélioration des paramètres cliniques (PI, GI, PPD, CAL) à 3 ou 6 mois (96,104). Plusieurs études montrent que l'utilisation de gel d'*Aloe vera* en complément du DSR, permet une réduction des paramètres cliniques (PI, BoP, PPD), une augmentation du niveau d'attache clinique (CAL) ainsi qu'une amélioration du remplissage osseux après 6 mois ou 1 an (41,86,94,110). L'*Aloe vera* en association avec d'autres substances (thé vert/ propolis ou lactoferrine) entraîne une réduction significative des paramètres cliniques (PI, BoP, PPD) à 3 mois ; mais sans différence significative par rapport à un gel de chlorhexidine conventionnel (55). D'ailleurs, une étude semble contester ces résultats montrant que l'*Aloe vera* donnerait même des résultats similaires au DSR seul (97). Les vitamines C ou E, sont reconnues comme de puissants agents antioxydants en permettant notamment de lutter contre la peroxydation lipidique, et ainsi préserver l'intégrité des membranes cellulaires. L'utilisation d'un gel à base de mangoustan complément du DSR; améliore les paramètres cliniques (PI,

BoP, PPD, CAL) tout en augmentant la capacité antioxydante totale (TAOC) et l'action antibactérienne contre *T. denticola* après 3 mois (95,129). De plus, ce gel permettrait la prévention des dommages osseux alvéolaires, en inhibant le nombre d'ostéoclastes et en augmentant le nombre d'ostéoblastes au niveau de la lésion (101). D'autres gels à base de fruits ont eux aussi montré des améliorations des paramètres cliniques (PI, GI, PPD, CAL) comme la grenade (105), la tomate (24), la gousse d'*Acacia d'Arabie* (130), les pépins de raisins (126). Les pépins de raisins, par exemple, contiennent des pro-anthocyanidines (PACN) reconnus comme parmi les plus puissants antioxydants du monde végétal. Une étude sur un gel contenant des proanthocyanidines (PACN) montre une réduction significative de la profondeur de poche (PPD) et un gain d'attache clinique (CAL), en complément du DSR (123). Aussi, des gels contenant de la canneberge ou de la noix de chêne ont montré une activité antibactérienne soit par un effet d'anti-adhésion des bactéries, soit par leur lyse (117)(117,125). D'autres, comme les gels à base clou de girofle, ont des activités anti-inflammatoires et analgésiques (121) ; ou entraînent des réductions de perte osseuse parodontale, de l'infiltrat inflammatoire et de nombreux médiateurs associés comme les gels à base de pamplemousse ou noix de cajou (100,119,120). L'utilisation de gels à base d'extraits d'arbres (Groseillier de Ceylan / *Acacia*) montre également une amélioration des paramètres cliniques (BoP, PPD et CAL) à 3 et 6 mois, en complément du DSR (104,115,130). De même, les gels à base de graines, comme le cumin noir, permettent une réduction de la profondeur des poches parodontales ainsi qu'une augmentation du niveau d'attache clinique après 6 semaines, en complément du DSR (109). Enfin, qu'ils soient utilisés seuls ou en complément du DSR, les gels à base de feuilles (thé vert / margousier) améliorent certains paramètres de l'inflammation gingivale (PI, GI) à 2, 3 ou 6 mois (52,106,116). Les polyphénols regroupent plusieurs milliers de substances que l'on retrouve dans différents végétaux, que ce soit les plantes, les fruits, et feuilles entre autres. C'est pourquoi certaines huiles essentielles riches en phénols sont à l'étude. Par exemple, les gels à base d'huiles obtenues par transformation du thym, du faux poivrier ou de la citronnelle présentent entre autres des propriétés antibactériennes (13,98,99). En complément du traitement mécanique (DSR), les gels à base d'huiles essentielles de citronnelle ou tea tree, améliorent les paramètres cliniques de la parodontite chronique (GI, BoP, PPD, CAL) à 6 mois (13,118). Dans deux études, l'huile d'olive ozonée (GeliO3) en complément du DSR permet une amélioration des paramètres cliniques parodontaux (GI, PPD, CAL) ; mais bien moindre qu'un

gel de chlorhexidine par exemple (54,61). L'huile essentielle de pistachier d'atlantique entraîne une diminution de la résorption osseuse par une régulation à la baisse des marqueurs sériques RANKL et IL-1 $\beta$  chez le rat (124). De même l'huile de coco, utilisée seule, a montré un effet sur l'expression de TNF- $\alpha$  et TGF- $\beta$ 1 au cours de la régénération du tissu parodontal du rat (107).

Cependant, le curcuma est le principe actif le plus fréquemment retrouvé dans les gels ; représentant à lui seul 1/3 de tous les dérivés végétaux. Le curcuma est une plante de la famille du gingembre, originaire d'Asie, connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes ou encore cicatrisantes. En utilisation topique, le gel de curcuma s'avère efficace pour réduire la plaque dentaire et l'inflammation gingivale à court terme (20 jours) en cas de gingivite ; tout en étant très bien toléré par son utilisateur (18). Ceci s'expliquerait par les effets bactériostatiques et bactéricides du curcuma. De plus, son utilisation potentialise le traitement mécanique après 1 mois, en améliorant la santé parodontale et en réduisant les besoins d'analgésiques. Un gain de CAL, une augmentation des niveaux sériques de zinc et de magnésium ainsi que des réductions des paramètres cliniques (PI, GI, SBI, PPD), du cuivre et des médiateurs inflammatoires (IL-1 $\beta$  / TNF- $\alpha$ ) ont été observés après 1 mois (31,46,133,134,62,103,111–113,122,131,132). Le curcuma aide également à accélérer la cicatrisation des plaies en favorisant la réépithélialisation, la prolifération des fibroblastes et la formation de faisceaux épais de fibres de collagène bien organisées. Certaines études montrent des diminutions significatives de la résorption osseuse et de l'infiltrat inflammatoire suite à l'utilisation de gel de curcuma (22,56,114,123,125). Cependant, un important biais existe concernant ces résultats. En effet, quasiment toutes les études *in vivo* (n=15) chez l'homme ont été réalisées dans uniquement deux pays ; dix études en Inde et surtout cinq en Irak par le même groupe de recherche de *Gul SS. et col.*

Globalement, les résultats démontrent que les gels à base de végétaux améliorent l'état parodontal par une action simultanée sur l'activité antimicrobienne et sur la réaction inflammatoire. Cependant, des preuves solides manquent encore pour soutenir le développement d'une formulation efficace à base de plantes avec des propriétés antimicrobiennes, antioxydantes et protectrices de l'os alvéolaire. En effet, certaines formulations contiennent plusieurs dérivés végétaux associés, donc les effets

pharmacologiques sont difficilement palpables, car pouvant être liés à un ou l'activité synergique de ses composants. De plus, si les produits issus de végétaux varient en contenu et en proportion dans les études ; plus généralement ils varient surtout en fonction de la saison de récolte ou encore des conditions de culture (météorologie, géobiologie, arrosage, altitude...). D'ailleurs, la majorité des études sélectionnées dans ce travail n'ont rapporté aucune identification précise des molécules testées ; ce qui pose des questions quant à la reproductibilité des résultats. Néanmoins, les propriétés pharmacologiques et la faible toxicité des végétaux ou dérivés, couramment utilisés en médecine traditionnelle, peuvent encourager d'autres études et leur application future dans la thérapeutique parodontale.

Les résultats présentés dans ce travail mettent donc en évidence que les gels, qu'ils soient utilisés par voie topique ou *in situ*, ont un rôle dans le traitement des maladies parodontales en complément du DSR pour traiter l'inflammation, et la perte de niveau d'attache clinique. Les gels utilisés actuellement *in vivo* ne semblent pas présenter d'effets secondaires ou indésirables notables. Néanmoins, certains résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la présence de nombreux biais. Premièrement, une hétérogénéité clinique a été observée en ce qui concerne les concentrations et les formes des principes actifs utilisés dans les gels ; avec souvent l'utilisation de produits expérimentaux. Deuxièmement, la taille des échantillons dans les études *in vivo* est souvent petite, 35 personnes en moyenne et seulement 3 études avec plus de 100 participants. Troisièmement, le modèle expérimental de la parodontite induite par la ligature chez le rat, souvent utilisé pour tester des nouvelles molécules ou modalités de traitement *in vivo*, possède des limites. En effet, ce modèle présente généralement des caractéristiques de type « phase aiguë », et la lésion mécanique créée peut accélérer la destruction parodontale. Enfin, nul ne peut ignorer les différences anatomiques entre les molaires d'un rat et d'un homme.

Ainsi, les avantages de l'utilisation complémentaire de certains principes actifs dans le traitement parodontal doivent continuer à être évalués dans de nouvelles études cliniques.

## V. CONCLUSION

Ces dernières années, les systèmes d'administration locale d'agents thérapeutiques, comme les gels, ont vu le jour dans le traitement des maladies parodontales. En tant que systèmes semi-solides, ils peuvent facilement être appliqués dans la poche parodontale qui sert alors de réservoir naturel pour la libération d'un agent thérapeutique pendant une durée contrôlée. Ce travail a recensé tous les gels utilisés en parodontologie ces 5 dernières années, afin de présenter des informations sur leur composition ou encore l'efficacité clinique de leur(s) principe(s) actif(s).

Le polymère, c'est-à-dire la structure tridimensionnelle du gel, permet de véhiculer et protéger des principes actifs dans l'environnement oral ; et contrôler leur libération dans le site à traiter. Ils jouent donc un rôle important dans le développement des gels en raison de leurs propriétés physiques, chimiques ou encore rhéologiques. Longtemps considérés comme neutres, de récents progrès ont permis l'obtention de matériaux polymères synthétiques dits « bioactifs ». Bien qu'il existe des preuves de leurs avantages, certaines préoccupations liées au risque potentiel d'effets indésirables incitent actuellement à une certaine prudence et limitent leur utilisation chez l'homme.

Les principes actifs répertoriés dans ce travail sont généralement basés sur l'administration d'agents antimicrobiens (antibiotiques / antiseptiques). Cependant, d'autres approches pharmacologiques locales ont également été étudiées. L'usage de la phytothérapie qui repose sur les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de certains composants du monde végétal ; a concerné la majorité des principes actifs retrouvés dans les études chez l'homme.

Les résultats présentés dans ce travail mettent en évidence que les gels, qu'ils soient utilisés par voie topique ou *in situ*, sont efficaces dans le traitement des maladies parodontales en complément du DSR et ne présentent pas d'effets secondaires ou indésirables notables. Avec les progrès croissants dans la compréhension de l'étiopathogénie de la parodontite, il existe toujours une forte demande pour de nouveaux agents thérapeutiques. De nouvelles études s'avèreraient nécessaires afin de déterminer des formulations ou des posologies réitérables et efficaces de nombreux principes actifs.

Ainsi, si le traitement mécanique reste actuellement le « gold standard » dans la prise en charge de la parodontite, l'utilisation de certains adjuvants peut néanmoins s'avérer bénéfique. A cet effet, il est important pour le clinicien de ne pas négliger les gels dans son arsenal thérapeutique.



## SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : MASSON Alexandra

Titre de la thèse : Utilisation des gels comme vecteurs pharmacologiques en  
Parodontologie

Directeur de thèse : Professeur Olivier HUCK

VU

Strasbourg, le : 10/07/2023

Le Président du Jury,

Professeur O. HUCK

VU

Strasbourg, le : 11 JUL. 2023

Le Doyen de la Faculté  
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TADDEI-GROSS

## VI. ANNEXES

Tableau 2. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Arabie Saoudite.

ARABIE SAOUDITE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur l'homme	Péri-implantite	n.p	Chlorhexidine [0,20%]	Plak Gel ©	Durée: T= 0, 1 an Paramètres: PI, GI, PPD, CBL	Seul	Utilisation à l'intérieur de la connexion implantaire réduit significativement la perte osseuse crestale au cours de la 1 <sup>ère</sup> année	(60)
Etude sur le rat	-	PEG (S) + Carboxyméthyl cellulose (A)	Mangoustanier	-	-	Seul	Prévient les dommages osseux alvéolaires en inhibant le nombre d'ostéoclastes et en augmentant le nombre d'ostéoblastes	(101)
Etude sur l'homme	Gingivite	Extrait de propolis (N)	Aloès / Extrait de thé vert	Nano CureTech ©	Durée: T=0, 7, 28 et 90 jours Paramètres: PI, PBI, PPD, CAL	Seul (topique maison)	Amélioration significative des paramètres cliniques : PI, PBI, PPD	(102)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Gélatine (N)	<i>Aloe Vera</i>	n.p	Durée: T= 3, 6 mois Paramètres: PI, BoP, PPD, CAL, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$	En complément du DSR	Réduction de l'inflammation dans les tissus parodontaux / Amélioration des paramètres cliniques: PI, BoP, PPD, CAL	(94)
Etude <i>in vitro</i>	-	Pluronic 127 (S)	Thé vert	-	-	Seul	Gel à base de Pluronic = support prometteur pour une libération prolongée et efficace de la catéchine du thé vert	(199)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol (S)	<i>Siwak (Salvadora persica)</i>	n.p	Durée: T= 3, 6 mois Paramètres : PI, BoP, PPD, CAL, IL-6, TNF- $\alpha$	En complément du DSR	Diminution des saignements au sondage / Réduction des niveaux d'IL-6 et TNF- $\alpha$ à 3 et 6 mois	(108)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carboxyméthyl cellulose (A) + Carbopol (S)	Acide borique [0,75%]	-	Durée: T= 0, 6 mois Paramètres : GI, PI, PPD, CAL	En complément du DSR	Résultats gel acide borique semblables au gel CHX / Diminution des paramètres cliniques: GI, PI, SBI, PPD, et CAL à 6 mois	(173)
		n.p	Chlorhexidine [1%]	Hexigel ©				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carboxyméthyl cellulose (A) + Carbopol 934 (S)	Extrait de pépins de raisins [2%]	n.p	Durée : T= 1, 6 mois Paramètres: PPD, GI, PI, BoP	En complément du DSR	Amélioration significative des paramètres cliniques GI et PI uniquement	(126)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	<i>Acacia arabica</i>	Gumtome ©	Durée : T=0, 15 et 90 jours Paramètres : PL, BoP, GI, PPD, CAL	En complément du DSR (topique maison)	Réduction significative de PPD et gain de CAL chez les patients atteints de parodontite chronique légère à modérée / Action anti-plaque et anti-gingivite efficace	(130)

Tableau 3. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Chine.

CHINE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur le rat	Parodontite induite	PEG (S) + Copolymère PDLLA- PEG-PDLLA (S)	SDF-1 ( <i>Stromal cell derived factor-1</i> ) + Metformine	-	-	Seul	Nouveau système d'administration de médicaments imitant la cascade de guérison osseuse naturelle / Permet le recrutement des cellules souches (rBMSC) dans le défaut parodontal et favorise sa régénération osseuse dans le cas de diabète de type 2	(167)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Gélatine méthacrylate (GelMA) (S)	Dexaméthasone	-	-	Seul	Activité antibactérienne / Réduction efficace de l'inflammation parodontale et de la perte osseuse	(143)
Etude <i>in vitro</i>	-	Hydroxy-propyl-méthyl cellulose (HPMC) (A) + Pluronic F-127 (S)	Phénols issus de Noix de Chêne de Turquie	-	-	Seul	Activité antibactérienne par lyse / Atténuation des dommages parodontaux induits par le stress oxydatif	(125)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Gélatine méthacrylate (GelMA) (S)	Zeolitic Imidazolite Framework-8 (ZIF-8)	-	-	Seul	Réduction de la charge bactérienne et de l'inflammation Favorise la régénération osseuse alvéolaire	(163)
Etude sur le chien	Parodontite	Chitosan (N)	Ornidazole + BMP-7	-	-	Seul	Activité antimicrobienne contre <i>P. gingivalis</i> / Diminution du nombre d'ostéoclastes et augmentation du nombre d'ostéoblastes / Formation d'un os nouveau / Peu de tissu conjonctif dans les défauts implantés	(27)
Etude <i>in vitro</i>	-	Chitine (N)	Oxyde zinc	-	-	Seul	Activité antibactérienne contre <i>P. gingivalis</i> et <i>S. aureus</i> / Promotion de l'ostéogenèse <i>in vitro</i>	(145)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Gélatine (N)	Petites vésicules extracellulaires dérivées des cellules souches mésoenchymateuses de la moelle osseuse (BMSC-sEV)	-	-	Seul	Diminution de la perte osseuse alvéolaire, de l'infiltrat inflammatoire et de la destruction du collagène	(151)
Etude sur la souris	Parodontite induite	Acide hyaluronique (N)	6-bromoindirubine-3'-oxime (BIO)	-	-	Seul	Inhibition de l'inflammation parodontale / Favorise la régénération osseuse (augmentation des marqueurs ALP, Runx2 et OCN)	(139)
Etude <i>in vitro</i>	-	Gomme de gellane (N)	Chlorhexidine	-	-	Seul	Effet antibactérien contre <i>E. faecalis</i> et augmentation de l'ostéogenèse	(49)
Etude <i>in vitro</i>	-	Alginate de sodium (N)	Oxyde cuivreux cubique (Cu <sub>2</sub> O) + Dioxyde de titane / polydopamine (TiO <sub>2</sub> @ PDA)	-	-	Seul	Capacités antibactériennes à large spectre sous irradiation à la lumière bleue / Effet ostéogénique	(200)
Etude sur la souris	Parodontite induite	Chitosan (N)	Exosomes dérivés de cellules souches de pulpe dentaire (DPSC)	-	-	Seul	Supprime l'inflammation parodontale et module la réponse immunitaire / Accélération de la cicatrisation de l'os alvéolaire et de l'épithélium parodontal	(148)

Etude sur le rat	Parodontite induite	Gélatine (N)	Petites vésicules extracellulaires dérivées de cellules folliculaires préconditionnées au LPS	-	-	Seul	Inhibition et régénération de la perte osseuse alvéolaire via la voie de signalisation OPG/RANK/RANKL inhibant la formation d'ostéoclastes	(152)
Etude <i>in vitro</i>	-	Poudre de Curdlan (N) + Polydopamine (N)	Acétate de chlorhexidine	-	-	Seul	Hydrogel polysaccharidique intelligent, biocompatible avec effet photothermique et antimicrobien contrôlé par infrarouge	(57)
Etude <i>in vitro</i>	-	Méthacrylate de gélatine (S)	Silice mésoporeuse	-	-	Seul	Excellentes propriétés antibactériennes / Élimination rapide des pathogènes parodontaux / Traitement photothermique maintient une faible rétention bactérienne après le traitement	(164)
Etude <i>in vitro</i>	-	Poly (méthacrylate de N-iso propylacrylamide codiéthylaminoéthyle) PND (S)	Tétracycline	-	-	Seul	Réduction des bactéries par effet photothermique / La libération de médicaments chimiothérapeutiques est induite par l'infrarouge	(20)
Etude <i>in vitro</i>	-	Alcool polyvinylique (PVA) (S)	Métronidazole	-	-	Seul	Action antibactérienne / La microencapsulation permet de mieux contrôler la libération du médicament soluble dans l'eau	(190)
Etude sur le rat	-	Carbopol 940 (S)	Minocycline + Oxyde de zinc	-	-	Seul	Capacité antimicrobienne et antibactérienne avec large spectre / Propriétés adhésives, libération prolongée avec réactivité au pH / Réparation des tissus	(21)
Etude <i>in vitro</i>	-	Polyéthylène glycol (PEG)-DA (S)	Chlorhydrate de minocycline + Albumine sérique bovine	-	-	Seul	Hydrogel sensible à la MMP-8, utilisé pour la dégradation adaptative <i>in situ</i> en réponse à la parodontite chronique et à la péri-implantite	(201)
Etude sur la souris	Parodontite induite	Gélatine (N) + Chitosan (N)	Aspirine	-	-	Seul	Facile à préparer comme vecteur de chargement de médicament / Excellente biocompatibilité / Efficace contre l'inflammation et la régénération du parodonte	(149)
Etude sur la souris	-	Poloxamère 407 (S)	<i>Hylotelephium purpureum</i>	-	-	Seul	Effets bactériostatiques et bactéricides = Agent alternatif pour l'administration locale de médicaments en complément d'un traitement parodontal mécanique non chirurgical	(114)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Méthacrylate de gélatine (S) + Diméthacrylate de poly(éthylène glycol) (S) + PEG (S)	Cellules souches du ligament parodontal (PDLSC)	-	-	Seul	Permet une nouvelle formation osseuse dans les défauts traités avec l'hydrogel chargé de PDLSC / Serait utile pour étudier l'interaction cellule-ECM en 3D et ouvrir la voie à la régénération des tissus fonctionnels	(166)
Etude sur le lapin	Parodontite induite	Glycerol (N)	Métronidazole	-	-	Seul	Gel <i>in situ</i> LLC = pénétration favorable et libération prolongée dans la poche parodontale	(191)
Etude <i>in vitro</i>	-	Carbomère (S)	Toluidine Bleue	-	-	Seul	Thérapie photodynamique avec activité antibactérienne contre <i>S. aureus</i> et <i>E. coli</i>	(160)

Tableau 4. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Corée.

COREE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur l'homme	Gingivite	n.p	Digluconate de Chlorhexidine [1 %]	Choral Gel ©	Durée : T= 4 et 8 semaines Paramètres : TQHPI, GI, test BANA	Seul	Activité antibactérienne de longue durée / Réduction de la formation de plaque et de l'inflammation gingivale	(59)
Etude <i>in vitro</i>	-	n.p	Oxyde de zinc	-	-	Seul	Traitement de l'inflammation péri implantaire	(146)
Etude <i>in vitro</i>	-	n.p	Métronidazole	-	-	Seul	Bonne activité antibactérienne contre <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> et <i>S. mutans</i>	(196)
Etude sur le rat	-	n.p	Chlorhydrate de minocycline	-	-	Seul	Bonne activité antibactérienne contre <i>P. gingivalis</i> / Capacité d'empêcher l'invasion des bactéries et de traiter les plaies	(12)

Tableau 5. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Inde.

INDE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 (S) + PEG (S)	Huile essentielle de Citronnelle [2 %]	-	Durée: T=0, 1, 3 mois Paramètres: GI, PI, PPD, CAL / Flore microbienne	En complément du DSR	Citronnelle à 2 % comparable au gel de doxycycline à 10 % / Réduction des paramètres cliniques GI, PPD et du nombre de colonies pour <i>P. gingivalis</i> , <i>A. naeslundii</i> et <i>P. intermedia</i> / Augmentation du CAL	(13)
		Monooléate de glycéryle (GMO) (S)	Hyclate de doxycycline [10 %]	-				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Digluconate de Chlorhexidine [1 %]	Hexigel ©	Durée: T=0, 3 mois Paramètres: PPD, GI, perte d'attache relative	En complément du DSR	Aucune différence entre les 2 gels / Diminution des paramètres cliniques : indice de saignement du sulcus et profondeur de poche	(61)
		n.p	Huile d'olive ozonée	purO3 LLC ©				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbomer 934 (S) + Carboxymethyl cellulose (A)	Satranidazole [0,25 %]	-	Durée: T=0, 21 et 90 jour Paramètres : GI, PI, PPD, CAL, BoP / Flore microbienne	En complément du DSR	Amélioration significative des paramètres cliniques (GI, PI, PPD, BoP, CAL) / Faible rechute de la flore microbienne	(29)
		n.p	Metronidazole [1%]	-				

Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carboxyméthylcellulose sodique (A)	<i>Acmella oleracea</i> (Akarkara)	-	Durée: T=0, 1, 3 et 6 mois Paramètres : GI, PI, GBI, PPD, CAL, RAL	En complément du DSR	Amélioration des paramètres cliniques après 6 mois : GI, PI, GBI, PPD, CAL et RAL / Meilleures propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes	(104)
		Carboxyméthyl cellulose sodique (A)	<i>Acacia catechu</i> (kattha)					
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Gomme de Xanthane (N)	Digluconate de Chlorhexidine [0,5 %]	Chlosite ©	Durée: T=0, 1, 3 et 6 mois Paramètres : PI, GI, PPD, CAL	En complément du DSR	Réduction significative des indices plaque et gingival (PI et GI) / Amélioration de la profondeur de sondage et du CAL à 6 mois	(42)
Etude sur l'homme	Parodontite agressive	Gomme de Xanthane (N)	Chlorhexidine	Chlosite®	Durée: T=0, 3 mois Paramètres : PI, GI, PPD, CAL / Flore microbienne	Seul	Amélioration significative des paramètres cliniques : PI, GI, CAL et PPD / Réduction de <i>A. actinomycetemcomitans</i> et <i>P. gingivalis</i>	(48)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Gomme de gellane (N)	Metformine [1,5%]	-	Durée : T=0, 1, 3 et 6 mois Paramètres : PI, SBI, PPD, CAL, profondeur de l'IBD	Seul	Amélioration significative des paramètres cliniques à 6 mois : PI, SBI, PPD, CAL et profondeur de l'IBD	(135)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Méthylcellulose (A)	Rosuvastatine	-	Durée : T=0, 3, 6 et 9 mois Paramètres: RAL, PPD, mesures (h/L) du défaut	En complément d'un lambeau et d'une greffe osseuse	Réduction significative de la hauteur et de la largeur du défaut osseux / Meilleur remplissage, matériau régénérateur dans le traitement des défauts intra-osseux	(75)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Mangoustancier [4%]	-	Durée : T=0, 3 mois Paramètres : PI, GBI, PPD, RAL / Capacité antioxydante du GCF	En complément du DSR	Réduction significative des paramètres cliniques PI, GBI, PPD, RAL / Augmentation de la capacité antioxydante totale (TAOC) du GCF	(129)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Poloxamère 407 (S) + Carbomère (S)	Thé vert	-	Durée : T=0, 1 mois Paramètres : GI, PPD, rCAL	Seul	Réduction des poches parodontales et de l'inflammation	(116)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 940 (S) + Poloxamer 407 (S)	Groseillier de Ceylan [10%]	-	Durée : T=0, 3 mois Paramètres : PI, PPD, CAL, mSBI	En complément du DSR	Réduction significative de la profondeur des poches parodontales, de l'indice de saignement et gain du niveau d'attache clinique	(115)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Glycérol (N)	Curcuma	-	Durée : T=0, 1 mois Paramètres : PPD, CAL, PI	Seul	Amélioration significative des paramètres cliniques (PPD, CAL) = excellente alternative à la Chlorhexidine	(103)

Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Curcuma	Curenex <sup>®</sup>	Durée : T=0, 30 et 45 jours Paramètres : PI, GI, PPD, CAL	En complément du DSR	Réduction significative de PI, GI, PPD et gain du niveau d'attache clinique	(131)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Pluronic (S)	Curcuma [2%]	-	Durée : T=0, 1 mois Paramètres : PI, GI, SBI, PPD, RAL	En complément du DSR	Réduction significative de PI, GI, SBI, PPD et de l'activité enzymatique de type trypsine du "complexe rouge" (valeurs BAPNA) / Gain de RAL	(113)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Pluronic F-127 (S)	Curcuma	-	Durée : T=0, 1,3 et 6 mois Paramètres : PI, PPD, CAL / Flore bactérienne	En complément du DSR	Réduction de PI, de l'indice de saignement, PPD et gain de CAL / Réduction bactérienne: <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>F. nucleatum</i> et <i>Capnocytophaga</i>	(111)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Curcuma	-	Durée : T=0, 30 et 45 jours Paramètres : PI, GI, SBI, PPD	En complément du DSR + protection par Coepack ©	Amélioration des paramètres cliniques sur les poches parodontales légères à modérées / Gel de curcuma plus efficace que le gel de chlorhexidine	(62)
		Hydroxyéthyl cellulose (A)	Digluconate de chlorhexidine [0,2 %]					
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Pluronic (S)	Curcuma	-	Durée : T=0, 30, et 45jours Paramètres : PI, GI, PPD, CAL	En complément du DSR	Réduction de la PPD, et augmentation du CAL	(112)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	MéthylCellulose (A) + A. Hyaluronique (N)	-	-	Durée : T=0, 6 mois et 1 an Paramètres : PI, GI, PPD, CAL, GR, DF, ACC, DR	En complément d'un lambeau	A 1 an, gain de CAL, comblement des défauts osseux, réduction de PPD mais augmentation significative de la récession gingivale	(176)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Xanthane (N)	Digluconate de chlorhexidine [0,5 % / 1%]	Chlosite <sup>®</sup>	Durée : T=0, 1 mois Paramètres : GI, PPD, CAL, IL-1β	En complément du DSR	Réduction significative de GI, de la PPD, du CAL et des valeurs d'IL-1β salivaire	(43)
Etude sur l'homme	Gingivite	n.p	Curcuma	-	Durée : T=0,14 et 21 jours Paramètres : PI, GI	En complément du DSR	Propriétés anti-plaque et réduction de l'inflammation gingivale / Gel de curcuma = propriété inférieure au gel de Chlorhexidine mais meilleure acceptabilité et biocompatibilité	(58)
		n.p	Chlorhexidine	-				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Curcuma + Basilique	Curenex <sup>®</sup>	Durée : T=0, 1 mois Paramètres : PPD, CAL, PI, GI, SBI / Flore bactérienne	En complément du DSR	Réduction significative des paramètres cliniques : PPD, CAL, PI et GI / Réduction du nombre de bactéries du complexe rouge	(132)

Etude <i>in vitro</i>	-	Carboxyméthyl cellulose (A) + Carbopol 934 (S)	Spiruline	-	-	Seul	Hydrogel de spiruline à 12 % s'est avéré avoir une efficacité antimicrobienne maximale contre les principaux agents pathogènes parodontaux	(127)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Xanthane (N)	Chlorhexidine	Chlosite ©	Durée : T=0, 1 mois Paramètres : PI, GI, BI, CAL / Flore bactérienne	En complément de la DSR	Amélioration de tous les paramètres parodontaux : PI, GI, BI et CAL	(44)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carboxyméthyl cellulose (A)	Extraits de grenade	-	Durée : T=0, 21 et 45 jours Paramètres : PI, GI, PPD, rCAL	En complément du DSR	Amélioration significative des paramètres cliniques : GI, PPD et CAL	(105)
Etude sur l'homme	Parodontite agressive	Acide polyacrylique 934 (S)	Alendronate [1 %]	-	Durée : T=0, 6 mois Paramètres : mSBI, PI, PPD, CAL / Remplissage osseux	En complément du DSR	Réduction significative de la PPD, gain de CAL et amélioration du remplissage osseux dans la parodontite agressive	(85)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Simvastatine [1,2%]	-	Durée : T=0, 3 mois Paramètres : PI, PBI, PPD, RAL	En complément du DSR	Diminution de PPD / Gain de CAL / Diminution de <i>P. gingivalis</i> et du niveau de RANKL	(84)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Hydroxyéthyl cellulose (A)	Chlorhydrate de minocycline [2%]	Dentomycine	Durée : T=0, 3, 6 et 9 mois Paramètres : PPD / rCAL / PI/ Flore bactérienne	En complément du DSR	Aucun avantage significatif par rapport au DSR seul	(28)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Xanthan (N)	Chlorhexidine	Chlosite ©	Durée : T=0, 6 mois Paramètres : PPD, CAL, PI, BOP, GI	En complément du DSR	Amélioration significative de PPD, CAL, PI et BOP	(45)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Coenzyme Q10	CoQ10 gel (Perio Q)	Durée : T=0, 3 mois Paramètres : GCF, PPD, GI, PI	En complément du DSR	Absence de différence avec un traitement mécanique conventionnel mais augmentation du niveau d'antioxydant	(177)
Etude sur l'homme	Gingivite	Carbopol 934 p (S)	Margousier	-	Durée : T=0, 30 et 90 jours Paramètres : PI, GI / Flore bactérienne	En complément du DSR	Diminution significative de la plaque dentaire ( <i>S. mutans</i> et <i>Lactobacilli</i> ), de l'inflammation gingivale et du nombre de bactéries – Les 2 gels sont comparables	(52)
		Carbopol 934 p (S)	Chlorhexidine	-				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Pluronic F127 (S)	Curcuma [2%]	-	Durée : T=0, 21 et 45 jours Paramètres : PI, GI, PPD, CAL / Flore bactérienne	En complément du DSR	Amélioration de tous les paramètres cliniques: PI, GI, PPD et CAL / Réduction significative des niveaux de <i>A. actinomycetemcomitans</i> (Aa), <i>P. gingivalis</i> (Pg) et <i>T. forsythia</i> (Tf) – Les 2 gels sont comparables	(46)
		Xanthan (N)	Chlorhexidine [1%]	Chlosite ©				

Etude <i>in vitro</i>	-	Poloxamer 407 (S)	Moxifloxacine	-	-	Seul	Gel peut être utilisé comme système d'administration pour la parodontite	(202)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Polycaprolactone (= polyester) (S)	Moxifloxacine + Ibuprofène	-	Durée : T=0, 3 mois Paramètres : PI, GI, CAL, PPD / Flore bactérienne	Seul	Diminution PI, GI, PPD / Augmentation du CAL	(36)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Curcuma	Curenex <sup>®</sup>	Durée : T=0, 1 mois Paramètres : CAL, PPD, EWH	En complément d'un lambeau	Amélioration de la cicatrisation et entraîne une utilisation moindre d'analgésiques	(133)
Case report	Parodontite agressive	Pluronic F-127 (S)	Dihydrate d'azithromycine [0,5%]	-	-	En complément d'un lambeau et de Perioglass	Réduction significative de la profondeur de sondage sans récurrence de la destruction parodontale	(32)
Etude <i>in vitro</i>	-	Carbopol (S) + PEG 400 (S)	Eugénol	-	-	Seul	Rôle important dans l'activité anti-inflammatoire, analgésique et anesthésique, antibactérienne et dans le traitement des maladies parodontales	(121)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Méthylcellulose (A)	Atorvastatine [1,2%]	-	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : PI, mSBI, PPD, CAL	Seul	Améliore la régénération parodontale / Réduction de la PPD, gain du CAL / Remplissage osseux significativement plus important dans le défaut intra-osseux	(203)
Etude <i>in vitro</i>	-	Gomme de gellane (N)	Chlorhydrate de moxifloxacine	-	-	Seul	Peut-être utilisé comme système d'administration de médicaments parodontaux / Formulation optimale contient 19,072 % p/v de poloxamer 407 et 0,245 % p/v de gomme gellane	(204)
		Poloxamer 407 (S)	Chlorhydrate de moxifloxacine	-				
		Gomme de gellane (N) + Poloxamer 407 (S)	Chlorhydrate de moxifloxacine	-				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 (S)	Aloe vera	-	Durée : T=0 et 4 semaines Paramètres : PI, GI, BI, CAL, PPD	Seul	Diminution paramètres cliniques: PI, GI et PPD après 4 semaines Aloe Vera = substitut tout aussi efficace et abordable que gel Ornigreat <sup>®</sup>	(41)
n.p	Chlorhexidine [0,25%] + Gluconate d'ornidazole [1 %]	Ornigreat Gel <sup>®</sup>						
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 P (S)	Alendronate [1%]	-	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : PI, PPD, CAL / Remplissage osseux	En complément du DSR	Amélioration des paramètres cliniques et radiographiques / Gain significatif de la hauteur de la crête alvéolaire et du remplissage des défauts	(89)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Méthylcellulose (A)	Rosuvastatine [1,2 %]	-	Durée : T=0,1 et 6 mois Paramètres : mSBI, PPD, CAL, PI	Seul	Administré localement dans un défaut osseux = amélioration des paramètres cliniques parodontaux tels que PPD / CAL et a montré un remplissage osseux significatif	(76)

Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Méthylcellulose (A)	Atorvastatine [1,2%]	-	Durée : T=0, 1 an Paramètres : mSBI, PI, PPD, CAL / Evaluation radiologique du remplissage du défaut osseux	En complément du DSR	Réductions moyennes de la PPD / Gain du CAL et du pourcentage de remplissage osseux Gel Atorvastatine à 1,2 % mieux que gel de Metformine à 1 %	(71)
		Gomme de gellane (N)	Metformine [1%]	-				
Etude <i>in vitro</i>	-	Pluronic F127 (S)	Hyclate de doxycycline	-	-	Seul	Peut être utilisé comme système de libération efficace pour les poches parodontales	(205)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol (S)	Thymoquinone [0,2%]	-	Durée : T=0 et 6 semaines Paramètres : PI, GI, PPD, RAL / Niveau d'ALP dans le GCF	En complément du DSR	Réduction statistiquement significative de la PPD, de la phosphatase alcaline (ALP) dans le liquide crévulaire gingival (GCF) et augmentation du RAL	(109)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Pluronic (S) + Carbopol (S)	Hyclate de doxycycline + Ornidazole	-	-	En complément du DSR	Activité antimicrobienne significative contre <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> et <i>E. faecalis</i> / Réduction significative des paramètres cliniques = meilleure option pour le traitement de la parodontite	(15)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 (S)	Aloe Vera	-	Durée : T=0, 6 et 12 mois Paramètres : GI, BoP, PPD, CAL / Remplissage osseux	En complément du DSR	Réduction moyenne de PPD, amélioration du CAL, du remplissage et de la régénération osseuse par rapport au gel placebo / Résultats significativement meilleurs avec l'utilisation de gel Metformine	(110)
		Gomme Gellane (N)	Metformine [1%]	-				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 (S)	Aloe Vera	-	Durée : T=0, 6 et 12 mois Paramètres : mSBI, PI, PPD, CAL	En complément du DSR	Réduction moyenne de la profondeur de sondage et gains relatifs du CAL horizontal et vertical	(86)
		Carbopol 934 (S)	Alendronate [1%]	-				
Etude <i>in vitro</i>	-	Poloxamère 407 (S)	Quercétine	-	-	Seul	Candidat potentiel comme système de libération dans la parodontite / Efficacité préclinique et clinique de la formulation doit être établie <i>in vivo</i>	(206)
Etude <i>in vitro</i>	-	Chitosan (N) + Poloxamère 407 (S)	Lévofoxacine [10%] + Métronidazole [25%]	-	-	Seul	Activité antimicrobienne <i>in vitro</i>	(40)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carboxyméthyl cellulose (A) + Carbopol (S)	Acide borique [0,75%]	-	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : PI, mSBI, PPD, rCAL, BD	En complément du DSR	Réduction moyenne de la profondeur au sondage, gain moyen du CAL vertical et horizontal et augmentation comblement osseux	(175)

Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carboxyméthyl cellulose (A) + Carbopol (S)	Acide borique [0,75%]	-	Durée : T=0, 6 mois Paramètres : PI, PPD, CAL, DDR, profondeur du défaut osseux	En complément du DSR	Réduction moyenne de PPD et DDR, gain moyen du CAL	(174)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 P (S)	Zoledronate	-	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : PI, GI, PPD, CAL	En complément du DSR	Améliorations significatives des paramètres cliniques (PI, GI, PPD et CAL) et radiographique avec une réduction significative de la profondeur et de la largeur du défaut	(91)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Acide polylactique-co-glycolique (S)	Artyhromycine [0,5%]	-	Durée : T=0, 3, 6 et 9 mois Paramètres : mSBI, PI, PPD, CAL	En complément du DSR	Réduction significative de mSBI, PI, la profondeur de sondage (PPD) et gain du niveau d'attache clinique (CAL)	(9)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Gélatine (N)	Mangoustan [4%]	-	Durée : T=0, 3 mois Paramètres : PPD, CAL, PI / Flore bactérienne	En complément du DSR	Réduction des paramètres cliniques: PPD, PI / Efficace contre <i>Treponema denticola</i>	(95)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Ornidazole	Ornigreat Gel ©	Durée : T=0, 1 mois Paramètres : PI, PPD, CAL	En complément du DSR	Gel de curcuma = Diminution significative de PPD, PI et de CAL par rapport au groupe ornidazole à 1 mois	(31)
		n.p	Curcuma	Curenex ©				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Gomme de gellane (N)	Metformine [1%]	-	Durée : T=0, 3,6 et 9 mois Résultats : PI, mSBI, PPD, CAL, DDR	En complément du DSR	Diminution de la PPD, gain du CAL / Réduction significative de la profondeur des défauts intra-osseux	(136)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Hydroxy Ethyl Cellulose (A)	Simvastatine [1,2%]	-	Durée : T=0 et 45 jour Paramètres : PI, GI, SBI, PPD, CAL /IL-6 et IL-8	En complément du DSR	Réduction significative des paramètres cliniques: PI, GI, SBI, PPD et des niveaux d'IL-6 et d'IL-8 dans le fluide gingival après un traitement parodontal non chirurgical	(78)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 p (S)	Atorvastatine [1,2%]	-	Durée : T=0 , 3, 6 et 9 mois Paramètres : PI, mSBI, PPD, CAL, IBD, DDR	En complément du DSR	Réduction moyenne de la PPD, gain du CAL / Réduction de la profondeur du défaut plus élevée / Amélioration plus importante pour le gel d'Alendronate	(80)
		Carbopol 934 p (S)	Alendronate [1%]	-				
Etude sur le rat	Parodontite induite	-	Kétoprofène	-	-	Seul	Amélioration significative de l'inflammation gingivale et des scores parodontaux	(181)
Etude <i>in vitro</i>	-	Carbopol 934 (S) + Poloxamer 407 (S)	Jus de canneberge	-	-	Seul	Activité anti-adhésion et inhibition contre <i>S. mutans</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> / = Alternative au gel de chlorhexidine	(117)

Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 p (S)	Simvastatine [1,2mg]	-	Durée : T=0, 3, 6 et 9 mois Paramètres : GI, PI, PPD, CAL / Remplissage osseux	En complément d'un lambeau	Réduction significative de GI, PI, PPD, gain du CAL / Quantité de remplissage osseux du défaut d'origine statistiquement plus important après 6 et 9 mois	(81)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934 p (S)	Alendronate [1%]	-	Durée : T=0, 2 et 6 mois Paramètres : mSBI, PI, PPD, PAL / Remplissage osseux	En complément du DSR	Réduction significative de PPD, gain significatif du PAL à 2 et 6 mois / Remplissage osseux plus important	(90)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Méthycellulose (A)	Atorvastatine [1,2%]	-	Durée : T=0, 3, 6 et 9 mois Paramètres : mSBI, PPD, CAL / Remplissage osseux	En complément du DSR	Réduction moyenne de PPD, gain moyen du CAL à 3, 6 et 9 mois / Réduction de la profondeur des défauts radiographiques	(72)
Etude <i>in vitro</i>	-	Pluronic F127 (S) + Méthylcellulose (A)	Simvastatine [2,2%]	-	-	Seul	Gel injectable thermosensible pouvant être utilisé pour l'administration sous-gingivale de Simvastatine	(183)
Etude sur l'homme	Parodontite agressive	Méthycellulose (A)	Simvastatine [1,2mg]	-	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : GI, PI, PPD, CAL / Remplissage osseux	En complément du DSR	Diminution moyenne de PPD à 6 mois, gain significatif du CAL / Pourcentage moyen de remplissage osseux significativement plus élevé	(77)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Méthycellulose (A)	Rosuvastatine [1,2%]	-	Durée : T=0, 3, 6 et 9 mois Paramètres : mSBI, PI, PPD, CAL, DDR	En complément du DSR	Réduction moyenne de PPD, gain du CAL à 6 et 9 mois / Réduction de la DDR Atorvastatine = résultats < à Rosuvastatine	(74)
		Méthycellulose (A)	Atorvastatine [1,2%]	-				
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934P (S)	Alendronate [1%] + Lysat plaquettaire (PL)	-	Durée : T=0, 9 mois Paramètres : PI, mSBI, PPD, RAL / Mesure défaut	En complément d'un lambeau	Réduction de PPD, gain du RAL vertical et horizontal / Pourcentage significativement plus élevé de remplissage des défauts radiographiques à 9 mois	(92)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Gélatine (N)	<i>Achyranthes aspera</i>	-	Durée : T=0, 3 mois Paramètres : GI, BOP, PPD, CAL	En complément du DSR	Réduction significative des paramètres cliniques GI, PPD et gain du CAL à 3 mois	(96)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Méthylcellulose (A)	Atorvastatine [1,2%]	-	Durée : T=0, 3, 6 et 9 mois Paramètres : PI, mSBI, PPD, RAL / Remplissage osseux	En complément du DSR	Réduction significative de PPD, gain du CAL / Atorvastatine = meilleurs résultats que Simvastatine à 3, 6 et 9 mois	(73)

Tableau 6. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Indonésie.

INDONESIE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur le rat	Parodontite induite	Sodium carboxymethyl cellulose (A)	Huile noix de coco	-	-	Seul	Gel peut affecter l'expression du TNF- $\alpha$ et du TGF- $\beta$ 1 dans le processus de régénération du tissu parodontal chez les rats induits par la parodontite	(107)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Dioxyde de chlore	Oxyfresh ©	Durée : T=0 et 30 jours Paramètres : PPD, PBI	En complément du DSR	Amélioration clinique de la réduction de la PPD et PBI	(178)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Minocycline HCL [2%]	Périocline ©	Durée : T=0, 2, 3 et 6 mois Paramètres : PPD, CAL, PBI / Analyse de plaque sous-gingivale	En complément du DSR	Diminution du nombre de bactéries ( <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> et <i>T. denticola</i> ) et absence d'augmentation de ces bactéries au cours des 6 mois suivant	(23)

Tableau 7. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Irak.

IRAK								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur le rat	Parodontite induite chez le rat diabétique	Metolose (A) + PEG (S)	Curcuma [12.5 $\mu$ g/ml]	-	-	En complément du DSR	Réduction significative du taux sérique de marqueur de stress oxydatif (MDA) et d'enzymes antioxydantes (SOD, CAT et GPx) / Effet antioxydant sur l'amélioration de la parodontite induite par ligature chez le rat diabétique	(123)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Metolose 90SH (A) + PEG (S)	Curcuma	-	-	En complément du DSR	Réduction significative de l'infiltrat inflammatoire des cellules et de la résorption osseuse / Entraîne angiogenèse et dépôt de fibres de collagène / Effet ostéogénèse avec réduction du nombre d'ostéoclastes et du dépôt de fer dans trabécules osseuses avec curcuma par rapport aux groupes DSR + Tétracycline	(22)
		Metolose 90SH (A) + PEG (S)	Tétracycline	-				
Etude sur le rat	Parodontite induite	Metolose (A) + PEG (S)	Curcuma	-	-	Seul	Diminution significative de l'infiltration de cellules inflammatoires (RANKL / IL-1 $\beta$ ), de la profondeur de sondage et du nombre d'ostéoclastes / Gel de curcuma est aussi efficace que le gel de Chlorhexidine	(56)
		Hydroxyethyl cellulose (A) + PEG (S)	Chlorhexidine	-				

Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Hydroxypropyl cellulose (A) + PEG (S)	Lycopène	-	Durée : T=0 et 30 jours Paramètres : PI, BOP, PPD, CAL / IL-8, MMP9 et TIMP1 dans fluide gingival	En complément du DSR	Gains d'attache, augmentation du niveau de TIMP1 et réduction significative du niveau d'IL-8	(24)
		n.p	Minocycline	Arestin ©				
Etude sur le rat	Parodontite induite	Métolose (A) + PEG (S)	Huile essentielle pistachier atlantique	-	-	Seul	Réduction significative de la réaction inflammatoire, du nombre d'ostéoclastes et de la résorption osseuse par régulation à la baisse des marqueurs sériques RANKL et IL-1 $\beta$	(124)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Curcuma	Curenex © Oral Gel	Durée : T=1mois Paramètres : IP, GI, BOP, PPD, CAL / Taux sériques de Zn, Cu, Mg, IL-1 $\beta$ et TNF- $\alpha$	En complément du DSR	Réduction significative des paramètres cliniques : IP, GI, BOP, PPD, des médiateurs inflammatoires (IL-1 $\beta$ / TNF- $\alpha$ ) et du cuivre et augmentation des taux sériques de zinc et de magnésium	(134)
Etude sur le rat	Parodontite induite	n.p	Curcuma	-	-	Seul	Stimulation de la réépithélialisation rapide, la prolifération des fibroblastes et la cicatrisation grâce à la formation de faisceaux épais de fibres de collagène bien organisées / Action antibactérienne efficace contre <i>P. gingivalis</i>	(207)

**Tableau 8. : Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Iran.**

IRAN								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Alginate (N)	Riséronate	-	-	Seul	Utilisation possible comme système de libération de riséronate, soutenue et contrôlée / Absence de toxicité cellulaire	(208)
Etude <i>in vitro</i>	-	Chitosan (N) + Gélatine (N)	Métronidazole + Chlorhydrate de vancomycine	-	-	Seul	Utilisation possible comme système de libération active de médicament sans effets cytotoxiques / Ajout de gélatine diminue significativement le temps de gélification et augmente la résistance du gel à 37°C	(182)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carboxyméthyl cellulose (A)	Erythropoïétine (EPO)	-	Durée : T=0 et 3 mois Paramètres : PI, GI, CAL, PPD, BI	En complément du DSR	Seul = aucun effet sur la réduction de la plaque bactérienne / Diminue l'inflammation clinique ( de la profondeur de sondage (PPD) et améliore le gain d'attache (Réduction niveau d'attache clinique (CAL))	(155)

Etude sur l'homme	Parodontite agressive	Glycerol (N)	Métronidazole	Elyzol Gel ©	Durée : T=0, 6 et 12 semaines Paramètres : PPD, CAL, BOP / Nombre de colonie bactérienne	En complément du DSR	Réduction significative de BOP et PPD / Réduction du nombre de colonies de <i>P. gingivalis</i> présentes dans les poche parodontales	(26)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Xanthane (N)	Digluconate de Chlorexidine [0,5% / 1%]	CHLO-SITE®	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : Glycémie à jeun, HbA1c	En complément du DSR	Amélioration des effets du traitement parodontal non chirurgical chez les patients diabétiques atteints de parodontite (étude avec de nombreuses limites) / Diminution du taux d'HbA1cb	(47)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Gélatine (N)	Aloe vera	-	Durée : T=0, 1 et 2 mois Paramètres : PI, GI, PPD	En complément du DSR	Diminution de GI et PPD, mais plus faible que le contrôle témoin sans gel = peu efficace	(97)

Tableau 9. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales au Japon.

JAPON								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Gélatine méthacryloyle (S)	Ostéoblastes	-	-	Seul	Hydrogel réticulée à la lumière visible = excellent échafaudage pour les ostéoblastes / Ostéoblastes encapsulés dans un hydrogel GelMA-RF ont le potentiel de régénérer la masse osseuse et traiter les défauts osseux complexes	(165)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	n.p	Minocycline 2%	Periocline™	Durée : T=0, 4 et 8 semaines Paramètres : Nbre bactéries la plaque sous-gingivale	En complément du DSR	Diminution des bactéries associées à la parodontite et augmentation des bactéries associées à la santé parodontale / Amélioration des saignements au sondage	(25)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Gel peptidique auto-assemblé (SPG-178) (S)	Hormone parathyroïdienne systémique (PTH)	SAP hydrogel (SPG-178) acheté chez Menicon	-	Seul	Thérapie combinée PTH/SPG-178 = guérison des défauts parodontaux chirurgicaux chez les rats, peut-être en augmentant la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et la différenciation ostéoblastique / Amélioration de la cicatrisation parodontale	(172)

**Tableau 10. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Jordanie.**

<b>JORDANIE</b>								
<i>Type d'article</i>	<i>Maladie</i>	<i>Polymère/ Solvant</i>	<i>Principe actif</i>	<i>Marque</i>	<i>Protocole</i>	<i>Application</i>	<i>Résultats</i>	<i>Ref.</i>
Etude <i>in vitro</i>	-	Pluronic® F127 (S)	Ibuprofène	-	-	Seul	Utilisation possible sous réserve d'autres études comme sur la cytotoxicité	(209)
Etude <i>in vitro</i>	-	Carbopol (S)	Ibuprofène	-	-	Seul	Propriétés rhéologiques, bioadhésives et de libération de médicament <i>in vitro</i> dépend du type de gel Viscosité et propriétés viscoélastiques : oléogel > bigel > hydrogel Bigel et l'oléogel = plus prometteurs en tant que systèmes d'administration de médicaments pour le traitement local de la parodontite	(187)
		TegoSoft® (N)	n.p	-				
		Carbopol (S) + TegoSoft® (N) + Diethylene glycol monoethyl ether (S)	n.p	-				

**Tableau 11. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Malaisie.**

<b>MALAISIE</b>								
<i>Type d'article</i>	<i>Maladie</i>	<i>Polymère/ Solvant</i>	<i>Principe actif</i>	<i>Marque</i>	<i>Protocole</i>	<i>Application</i>	<i>Résultats</i>	<i>Ref.</i>
Etude sur le rat		Chitosan (N)	Flurbiprofène + Triclosan	-	-	Seul	Effet antibactérien et anti-inflammatoire / Effets thérapeutiques supérieurs par rapport aux mélanges physiques des médicaments individuels	(63)
Etude <i>in vitro</i>	-	Hydroxypropyl cellulose (A) + Poloxamère 407 (S)	Moxifloxacine	-	-	Seul	Utilisation possible <i>in vivo</i> comme système de libération prolongée <i>in situ</i> / Efficacité antimicrobienne contre <i>S. Mutans</i> et <i>A. actinomycetemcomitans</i>	(34)
		Chitosan (N)	Moxifloxacine	-				
Etude <i>in vitro</i>	-	Gomme badam (N)	Chlorhydrate de moxifloxacine	-	-	Seul	Utilisation possible comme vecteur de libération de médicaments antimicrobiens / Absence de propriétés antimicrobiennes inhérentes contre <i>A. actinomycetemcomitans</i> et <i>S. mutans</i>	(33)
		Gomme karaya (N)	Chlorhydrate de moxifloxacine	-				
		Chitosan (N)	Chlorhydrate de moxifloxacine	-				
Etude sur le rat	Parodontite induite	Poloxamère 407 (S) + Xanthan (N)	Diclofénac potassique [0,2%] + Métronicidazole [5%]	-	-	Seul	Diminution des paramètres inflammatoires / Amélioration du processus de cicatrisation (réépithélialisation - nécrose - oedème) / Combinaison des deux médicaments accélère la guérison	(30)

Tableau 12. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales à Taïwan.

TAÏWAN								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur la souris	Parodontite induite	Glycérol (N) + Carboxyméthyl-hexanoyl chitosan (N)	Pamplemousse (= Naringine)	-	-	Seul	Réduction significative de la perte osseuse parodontale, de l'infiltration inflammatoire ET diminution significative du TLR2, RAGE et TNF- $\alpha$ / = Inhibition de l'induction de la parodontite expérimentale avec des caractéristiques de manipulation et de réponse à l'inflammation favorables	(100)
Etude sur le rat		Chitosan (N) + Gélatine (N)	Bone Morphogenetic Protein / iPSC	-	-	Seul	Complexe hydrogel + iPSCs-BMP-6 favorise l'ostéogenèse et la différenciation de nouveaux tissus conjonctifs et la formation de PDL / = nouvelle stratégie pour améliorer la régénération parodontale	(150)

Tableau 13. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Thaïlande.

THAÏLANDE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Rosin = Colophane (N)	Chlorhydrate de vancomycine (HCl)	-	-	Seul	Activité anti-microbienne contre <i>S. mutans</i> et <i>P. gingivalis</i> et libération du médicament retardée pendant 7 jours = Utilisation possible comme système d'administration de médicaments	(192)
Etude <i>in vitro</i>	-	Rosin = Colophane (N)	Hyclate de doxycycline + Huile de citron vert	-	-	Seul	Ajout d'huile de citron (<10%) réduit la dureté du gel, et augmente son adhérence et la durée de libération du principe actif / Améliore activité anti microbienne contre <i>P. gingivalis</i> et <i>S. aureus</i>	(11)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Dérivés de cellulose (A)	Thé vert ( <i>C. sinensis</i> )	-	Durée : T=0,1,3 et 6 mois Paramètres : PPD, CAL, GI, BOP, PI	En complément du DSR	Réduction de tous les paramètres cliniques par rapport à DSR seul à 3 mois	(106)
Etude <i>in vitro</i>	-	Fibre de soie (N) + MéthylCellulose (A) + Pluronic 127 (S)	Métronidazole	-	-	Seul	Utilisation possible comme système de libération de médicaments efficace dans le traitement de la parodontite / Fibre de soie = augmente la résistance du gel	(184)

Etude <i>in vitro</i>	-	Bleached shellac (S)	Hyclate de doxycycline	-	-	Seul	Activité antimicrobienne élevée et inhibition de la croissance de <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. mutans</i> , <i>P. gingivalis</i> et <i>C. albicans</i> Eudragit RS chargé de DH = plus facile à injecter, faible viscosité et libération avec une concentration plus élevée = Utilisation potentielle comme système de libération de médicaments	(16)
		Ethocel (S)	Hyclate de doxycycline	-				
		Eudragit RS (S)	Hyclate de doxycycline	-				
Etude <i>in vitro</i>	-	Acide Polyacrylique (S) + Poloxamer 407 (S)	Métronidazole	-	-	Seul	Le mix des polymères permet d'améliorer la gélification du gel et sa résistance / Utilisation potentielle comme système de libération de médicaments	(185)
Etude <i>in vitro</i>	-	Eudragit RS (S)	Hyclate de doxycycline	-	-	Seul	Activités antimicrobiennes contre <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. mutans</i> et <i>P. gingivalis</i> / Ajout de clou de girofle a retardé l'échange de solvant et prolongé la libération de DH / Utilisation potentielle comme système de libération de médicaments	(17)
Etude <i>in vitro</i>	-	Cholestérol (N)	Hyclate de doxycycline	-	-	Seul	Inhibition efficace de <i>P. gingivalis</i> , <i>S. mutans</i> et <i>S. aureus</i> / Système de gel de formation <i>in situ</i> de cholestérol chargé en DH comprenant 10% de benzoate de benzyle = formulation appropriée pour le traitement de la parodontite	(10)
Etude <i>in vitro</i>	-	Eudragit RS (S)	Hyclate de doxycycline	-	-	Seul	Activités antimicrobiennes contre <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. albicans</i> , <i>S. mutans</i> et <i>P. gingivalis</i> / Utilisation potentielle comme système de libération de médicaments / ERS chargés d'hyclate de doxycycline a montré de meilleurs résultats	(17)
		Eudragit RS (S)	Métronidazole					
		Eudragit RS (S)	Peroxyde de benzoyle					
Etude <i>in vitro</i>	-	Ethylcellulose (A)	-	-	-	Seul	Toutes préparations acceptables comme formes posologiques injectables / Inhibition de la croissance de <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. albicans</i> , <i>S. mutans</i> et <i>P. gingivalis</i> / = utilisation potentielle pour le traitement de la parodontite	(192)
		Gomme laque blanchie (N)	-					
		Eudragit RS PO (S)	-					

Tableau 14. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales au Vietnam.

VIETNAM								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Hydroxyéthyl cellulose (A) + Carbopol (S)	Métronidazole	-	-	Seul	Activité antimicrobienne après 24h de traitement / Utilisation potentielle comme système de libération de médicaments	(210)

Tableau 15. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en France.

FRANCE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Gomme de Xanthane (N) + Acide hyaluronique (N)	Hémoglobine d' <i>Arenicola marina</i> (M101)	-	-	Seul	Effet antibactérien avec diminution significative de la croissance de <i>P. gingivalis</i> après 24 h / Cytocompatibilité / Intérêt thérapeutique pour optimiser le traitement de la parodontite avec une approche non invasive	(144)
Etude sur la souris	-	Chitosan (N)	Atorvastatine + Lovastatine	-	-	Seul	Diminution significative de l'expression des marqueurs pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ et IL-1 $\beta$ ) et le RANKL pro-ostéoclastique <i>in vitro</i> sur des cellules orales infectées par <i>P. gingivalis</i> / Amélioration de la régénération osseuse <i>in vivo</i> chez la souris	(69)

Tableau 16. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Hollande.

HOLLANDE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur le chien	Parodontite	Polymère polyisocyanopeptide (PIC) (S)	Doxycycline + Lipoxin A4 (LXA4)	-	-	Seul	Utilisation comme système de libération de médicaments parodontaux / Réduction la charge bactérienne sous-gingivale et du taux d'IL-8 pro- inflammatoire / Amélioration de l'attache gingivale	(19)
Etude sur le rat		Polymère polyisocyanopeptide (PIC) (S)	Lipoxin A4 (LXA4) + Doxycycline	-	-	Seul	Injectabilité appropriée, aucune réponse inflammatoire <i>in vivo</i> / Utilisation possible comme système de libération pour thérapie parodontale	(211)
Etude <i>in vitro</i>	-	Poloxamer 407 (S)	Lipoxin A4 (LXA4)	-	-	Seul	Gel PIC moins visqueux, mécaniquement plus faible mais conserve leur intégrité plus longtemps comparé au gel Poloxamer/ Utilisation possible comme système de libération pour l'administration de médicaments parodontaux.	(189)
		Polymère Polyisocyanopeptide (PIC) (S)	Lipoxine A4 (LXA4)					

Tableau 17. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Hongrie.

HONGRIE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Acide poly-γ-glutamique méthacrylé (MPGA) (S)	Metronidazole + Chlorhexidine	-	-	Seul	Utilisation possible comme système d'administration de plusieurs médicaments sensible au pH mais aussi à la photopolymérisation / Biocompatible et biodégradable	(188)
Etude <i>in vitro</i>	-	Kolliphor RH40 (S)	Metronidazole + Zinc hyaluronate (ZnHA)	-	-	Seul	Lipogel utilisable comme système de libération de médicaments à base de lipides anhydres utilisable comme / Combinaison de MZ et de ZnHA peut fournir une thérapie antimicrobienne efficace pour les patients allergiques à la pénicilline	(212)
		Hydroxypropylmethyl cellulose (A) + Kolliphor RH40 (S)	Amoxicilline					

Tableau 18. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Italie.

ITALIE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur l'homme	Parodontite stade III généralisée	Acide Hyaluronique (N) + Polynucléotides (N)	n.p	-	Durée : T= 0, 6, 8, 24, 36 et 48 semaines Paramètres : PPD, CAL, mSBI, PI / Récession gingivale	En complément du DSR	Gel pourrait aider à assurer une plus grande réduction des paramètres cliniques de l'inflammation dans les poches résiduelles profondes mais peu significatif	(137)
Etude sur l'homme	Parodontite stade II et III et péri-implantite	n.p	Acide 5-aminolévulinique [5 %]	Aladent ©	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : PPD, BoP, REC, MOB	En complément du DSR	Diminution significative de la profondeur de poche PPD, BOP et MOB après 6 mois mais aucun résultat sur les récessions gingivales Pour les patients implants, absence significative de douleur et légère augmentation du nombre de fils exposés	(213)
Etude <i>in vitro</i>	-	Pluronic F-127 (S) + Hydroxypropylmethyl cellulose (A) + Gomme de Xanthane (N)	Digluconate de chlorhexidine [0,2 %] + Hyclate de doxycycline [3 %]	-	-	Seul	Caractérisation physico-chimique d'une série d'hydrogels thermosensible injectable à base de P407 formulés dans l'eau et dans du PBS dans le but de moduler le pH final et d'évaluer l'influence de l'ajout d'excipients polymères hydrophiles sur les propriétés thermogélifiantes	(186)

Etude <i>in vitro</i>	-	n.p	Acide 5-aminolévulinique (ALAD) [5 %]	Aladent ©	-	Seul	Effets pro-prolifératifs sur fibroblastes gingivaux humains (hGF) et les ostéoblastes humains primaires (hOB), probablement via la génération de ROS	(214)
Etude sur la souris	-	Hydroxypropyl méthylcellulose (A)	Probiotique ( <i>Lactobacillus</i> )	-	-	Seul	Gel mucoadhésif pouvant être utile dans la normalisation de la flore bactérienne des gencives et l'amélioration de la pathologie tissulaire des troubles gingivaux	(158)
Etude sur l'homme	Parodontite stade I et II (attention ils ont mis grade I et II:	Gomme xanthan (N) + PEG (S)	Probiotique + Lactoferrine + Poudre de feuilles d'Aloe Barbadosensis	Biorepair Parodontgel Intensive	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : PPD, BoP, MOB, Récession, plaque dentaire	Seul	Réduction significative de PPD, de BoP et du niveau de plaque PCR / Aucune différence significative par rapport à un gel de Chlorhexidine conventionnel	(55)
		Hydroxyéthyl cellulose (A) + PEG (S)	Chlorhexidine	Curasept Periodontal Gel				
Etude sur l'homme	Parodontite sévère (stade III/IV) avec progression lente/modérée	n.p	Hypochlorite de sodium + acides aminés	Perisolv®	Durée : T=0 et 6 mois Paramètres : FMPS, FMBS, PPD, CAL, GR	En complément du DSR	Amélioration des paramètres cliniques à 6 mois, diminution de PPD, BoP et augmentation CAL	(64)
Etude sur l'homme	Parodontite sévère (stade III et IV)	n.p	Acide sulfonique/ sulfurique	HybenX©	Durée : T=0 et 15 minutes Paramètres : plaque dentaire	En complément du DSR	Amélioration significative de l'élimination de la plaque bactérienne des poches profondes	(179)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Acide Hyaluronique (N)	n.p	Hyadent®	Durée : T= 0, 3, 6, 9 et 12 mois Paramètres : PPD, BoP, PI, REC, CAL / Espèces bactériennes spécifiques	En complément du DSR	Absence de différence significative comparée au DSR seul	(140)
Etude sur l'homme	Parodontite stade III/grade B	n.p	Huile olive ozonée	GeliO3 ©	Durée : T=0 , 1 et 3 mois Paramètres : PPD, CAL, GI, PI, BoP	En complément du DSR	Réduction des paramètres cliniques : PPD, CAL, GI / Alternative moins efficace que le gel de Chlorhexidine concernant le CAL et le GI	(53)
		Hydroxyéthylcellulose (A) + PEG (S)	Chlorhexidine	-				

Etude <i>in vitro</i>	-	Poly oxyde d'éthylène (S) + Methylcellulose (A) + Collagène (N)	Vitamine C	Hydrogel H42®	-	Seul	Utilisable comme système de libération de médicaments / Propriétés rhéologiques du gel et la géométrie de l'aiguille sont des facteurs fondamentaux pour l'insertion et le maintien du gel parodontal <i>in situ</i>	(215)
Etude <i>in vitro</i>	-	Hydroxyéthyl cellulose (A)	Metronidazole [20 mg/ml] + Hyclate de doxycycline [10 mg/ml]	-	-	Seul	Bonne viscosité et propriétés mucoadhésives / Efficacité <i>in vitro</i> sur les espèces <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>P. micra</i> et <i>E. corrodens</i> et sur le biofilm bactérien durant 13 jours / Utilisable comme système de libération de médicaments	(37)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Hydroxyéthyl cellulose (A)	Amonium quaternaire + Ions Argent + Digluconate de chlorhexidine[0,1%]	Gel ADC ©	Durée : T=0 et 15jours Paramètres : Colonies bactériennes	Seul	Absence d'effets secondaires et/ou inconfort / Réduction statistiquement significative de <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>T. denticola</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>C. rectus</i> et de la charge bactérienne totale après traitement	(50)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	A. hyaluronique (N)	Ions Argent	-	Durée : T=0 et 15jours Paramètres : Colonies bactériennes	Seul (à domicile)	Aucune différence de la charge bactérienne du complexe rouge / Peut être utilisée à domicile.	(216)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Acide Hyaluronique (N)	Ions Argent	-	Durée : T=0 et 15 jours Paramètres : Activité antimicrobienne	En complément du DSR	Diminution significative de la charge bactérienne / Bon impact sur le biofilm oral	(138)
Etude <i>in vitro</i>	-	Poloxamer 407 (S)	Digluconate de Chlorexidine [0,5% / 1%]	-	-	Seul	Gel injectable <i>in situ</i> biocompatible, permet d'obtenir une libération prolongée d'agents antimicrobiens / Pourrait améliorer les résultats des traitements antimicrobiens de la parodontite	(53)

Tableau 19. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Lituanie.

LITUANIE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur l'homme	Parodontite chronique (modérée à sévère)	Collagène de type 1 (N)	Pro-anthocyanidines (PACN)	-	Durée : T=0 à 2 mois Paramètres : PPD, CAL, BOP, PI, MMP-3	En complément du DSR	Réduction significative de la PPD, gain de CAL / Meilleurs résultats cliniques pour les poches modérées / Amélioration de la concentration de MMP-3 dans la salive	(153)

Tableau 20. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Pologne.

POLOGNE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur l'homme	Parodontite chronique modérée	Acide hyaluronique (N)	n.p	Hyadent BG®	Durée : T=0 à 3 mois Paramètres : BoP, PPD, CAL	En complément du DSR	Amélioration de la capacité antioxydante des tissus parodontaux / Entraîne une réduction des niveaux d'inflammation gingivale et augmente le niveau d'attache parodontale	(193)

Tableau 21. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales au Portugal.

PORTUGAL								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Acide hyaluronique méthacrylé (N)	Lysat plaquettaire (PL)	-	-	Seul	Propriétés antimicrobiennes, vecteur de facteurs de croissance cellulaire et/ou autologue pour la technologie de régénération endogène (ERT)	(140)

Tableau 22. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Roumanie.

ROUMANIE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Chitosan (N)	Argent	-	-	Seul	Faible cytotoxicité et efficacité antibactérienne contre <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> ou <i>P. gingivalis</i>	(147)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Carbomère (Synthalen K) (S)	Fructoborate de Calcium + Acide Borique	-	-	Seul	Réduction de l'inflammation dans le tissu parodontal	(159)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique modérée	Hydroxypropyl cellulose (A)	Digluconate de Chlorhexidine [1%]	Chlorhexamed ©	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : PI, indice d'hygiène buccale simplifiée, GI, BoP / PPD / CAL / Détection bactéries	En complément du DSR	Amélioration significative de tous les paramètres cliniques. Absence de différence entre les 2 gels sur les résultats cliniques, microbiologiques et enzymatiques à 6 mois	(50)
		Hydroxypropylméthyl-cellulose (A)	Digluconate de Chlorhexidine [1%] + Herbes (Thym, sauge, menthe poivrée...)	Durimplant ©				

Tableau 23. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Slovénie.

SLOVENIE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur l'homme	Parodontite chronique stade III et IV	n.p	Probiotiques (souches <i>L. brevis</i> et <i>L. plantarum</i> )	-	Durée : T=0 à 3 mois Paramètres : BoP, IGB, PII, PPD, REC, CAL	En complément du DSR	Absence de différence du nombre de sites pathologiques et des paramètres cliniques par rapport au DSR seul / Entraîne un nombre plus élevé de sites malades - utilisation est donc infondée / Conformément aux directives EFP récemment publiées, n'est pas recommandé	(180)

Tableau 24. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Suisse.

SUISSE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	n.p	Taurolidine [2% / 3%]	Gel de taurolidine / Geistlich Pharma AG	-	Seul	Activité antimicrobienne contre les bactéries associées à la maladie parodontale - Élimination complète des biofilms semble impossible et souligne l'importance d'une élimination mécanique au préalable	(67)
Etude <i>in vitro</i>	-	Peptide P11-4 (S)	Peptides auto-assemblés (SAP; P11-4)	-	-	Seul	Biomatériau 3D synthétique, capable de répondre aux changements de pH, de température et de force ionique / Favorise le processus de régénération tissulaire par augmentation de la viabilité des fibroblastes du ligament parodontal, la migration de ces cellules sur et dans une matrice polymère et les capacités de la MEC	(170)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carboxyméthyl cellulose (A)	Hypochlorite de sodium [0,95 %]	Perisolv®	Durée : T=0, 4, 7 et 12 mois Paramètres : PP, BoP, GR / Présence bactéries	En complément du DSR	Gain de niveau d'attache clinique, réduction de poche parodontale sans induire de récession supplémentaire mais absence de différence comparé au DSR seul	(64)
Etude <i>in vitro</i>	-	Peptide P11-4 (S)	Peptides auto-assemblés (SAP) P11-4 et P11-28/29	-	-	Seul	Renforce la différenciation ostéogénique des cellules souches du follicule dentaire humain (DFSC) / Effet antibactérien significatif sur <i>P. gingivalis</i>	(171)
Etude <i>in vitro</i>	-	n.p	Taurolidine	PerioSept Gel ©	-	Seul	Diminution significative du nombre de bactéries / Gel de Taurolidine concentré à 3% est aussi actif voire supérieur au gel de Chlorhexidine à 0,2 %	(66)

Tableau 25. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Turquie.

TURQUIE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur le rat	-	Chitosan (N)	Atorvastatine [2%]	-	-	Seul	Diminution de la libération de cytokines pro inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-8) et anti-inflammatoires (TGF- $\beta$ 1 et TGF- $\beta$ 2) / Cicatrisation osseuse alvéolaire significative	(68)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique modérée à sévère	Acide Hyaluronique (N)	n.p	Gengigel ©	Durée : T=0 et 4 semaines Paramètres : PI, GI, BoP, PPD, GRH, CAL / PISA / Niveaux d'ADA, CAT, GSH	En complément du DSR	Absence d'amélioration des résultats cliniques par rapport au DSR seul / Néanmoins, diminution des taux d'adénosine désaminase (ADA), de catalase (CAT) et de glutathion (GSH) dans le fluide gingival	(142)
Etude <i>in vitro</i>	-	Chitosan (N) + PEG (S)	Atorvastatine	-	-	Seul	Diminution des niveaux de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) et anti-inflammatoires (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, IL-10) après incubation avec des cellules fibroblastiques hGF	(83)

Tableau 26. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Argentine.

ARGENTINE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude <i>in vitro</i>	-	Chitosan (N) + Carboxyméthyl cellulose (A)	Silice colloïdale + extrait de <i>Larrea divaricata</i>	-	-	Seul	Biocompatible avec augmentation de la prolifération des fibroblastes / Favorise la régénération du tissu parodontal endommagé tout au long de la maladie parodontale / SiO <sub>2</sub> = environnement pour une éventuelle biominéralisation	(128)
Etude <i>in vitro</i>	-	Chitosan (N)	Huile de thym (Thymol)	-	-	Seul	Biocompatibles / Activité antimicrobienne contre <i>S. aureus</i> et <i>S. mutans</i> / Système de libération pour une double thérapie antimicrobienne-antioxydante pour une maladie parodontale	(98)

Tableau 27. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales au Brésil.

BRESIL								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur le rat	Parodontite induite	n.p	Alendronate [1%]	-	-	En complément du DSR	Meilleure régénération osseuse au niveau de la furcation	(93)
Etude sur le chien	Parodontite	Chitosan (N)	Huile essentielle de Faux Poivrier ( <i>Schinus molle L.</i> )	-	-	Seul	Activité antimicrobienne contre les bactéries Gram +/- / Propriétés physicochimiques et rhéologiques idéales pour application topique = possible utilisation en prévention et le traitement de la maladie parodontale chez le chien	(99)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	$\beta$ -cyclodextrine (N)	Doxycycline [10%]	n.p	Durée : T=0, 30, 60 jours et 18 mois Paramètres : PPD, CAL, BoP, VPI /densité osseuse	En complément du DSR	Réduction de la profondeur des poches parodontales / Augmentation de la densité osseuse et du niveau d'attache clinique	(217)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbopol 934P (S)	Alendronate 1%	n.p	Durée : T=0,3 et 6 mois Paramètres : CAL, PPD, BoP, DSR	En complément d'un lambeau	Amélioration significative de CAL et BoP / Réduction significative de PPD / Effets positifs sur la réparation osseuse parodontale	(87)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Carbopol 934 P (S) + PEG (S)	Noix de cajou	Orabase ©	-	Seul	Diminution de l'inflammation générale du parodonte, des médiateurs pro-inflammatoires (COX-2, NOS-2, INF- $\gamma$ , OSCAR et TGF $\beta$ 1) et l'expression des gènes pro-inflammatoires (TGF $\beta$ 1)	(119)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Carbopol 934 P (S) + PEG (S)	Noix de cajou	Orabase ©	-	Seul	Réduction de la perte osseuse alvéolaire, de l'expression relative de l'ARNm de TNF- $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , RANKL et de l'activité myéloperoxydase du tissu gingival / Adjuvant bénéfique à la thérapie parodontale non chirurgicale	(120)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Carbomère 934 (S)	Alendronate de sodium [1%]	-	Durée : T=0, 3 et 6 mois Paramètres : CAL, PPD, BoP	En complément du DSR	Réduction de PPD, BoP, gain significatif de CAL / Remplissage osseux significatif à 6 mois post-traitement / Adjuvant bénéfique à la thérapie parodontale non chirurgicale	(88)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Hydroxyethyl cellulose (A)	Simvastatine [1%]	-	-	En complément du DSR	Diminution de l'expression significative de MMP-8 / Perte osseuse significativement plus faible	(79)

Tableau 28. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales aux Etats-Unis.

USA								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur le chien	Parodontite	Carboxyméthyl cellulose (A)	Semi-synthetic-glycosaminoglycan Ether (SAGE) (dérivé de l'acide hyaluronique)	-	-	En complément du DSR	Amélioration des paramètres cliniques de la parodontite PD / CAL / perte osseuse alvéolaire, et cytokines pro-inflammatoires / Complément innovant dans le traitement de la maladie parodontale chronique	(154)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Poloxamer 407 (S)	Simvastatine	-	-	Seul	Préservation de l'os parodontal / Réduction de l'inflammation	(82)
Etude <i>in vitro</i>	-	Carboxyméthyl cellulose (A)	Acide nitrique	-	-	Seul	Réduction de la viabilité bactérienne planctonique: <i>P. gingivalis</i> et <i>Aggregatibacter</i> / Faible toxicité pour les hGF à leurs concentrations bactéricides après une exposition de 24 heures	(157)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Pluronic F127 (S)	Inhibiteur bêta de la glyco-gène synthase kinase 3 (BIO)	-	-	Seul	Préservation de l'os et du ligament alvéolaires / Prévention de l'inflammation parodontale BIO = puissant modulateur de l'inflammation et agent ostéogénique	(168)
Etude sur la souris	Parodontite induite	PEG (S)	Acide 1,4-dihydrophénonthrol in-4-one-3-carboxylique (1,4-DPCA)	-	-	Seul	Augmentation de l'expression de gènes ostéogéniques / Diminution de l'expression de gènes de cytokines pro-inflammatoires / Favorise l'accumulation de CXCR4 de cellules Treg et la régénération osseuse alvéolaire	(161)
Etude <i>in vitro</i>	-	Méthacrylate de gélatine (S)	Ciprofloxacine	-	-	Seul	Favorise des doses d'antibiotiques localisées, soutenues et efficaces pour les cellules = Atténue la croissance d' <i>E. faecalis</i> à Gram +	(35)

Tableau 29. Résumé des études sur l'utilisation de gel dans le traitement des maladies parodontales en Egypte.

EGYPTE								
Type d'article	Maladie	Polymère/ Solvant	Principe actif	Marque	Protocole	Application	Résultats	Ref.
Etude sur l'homme	Parodontite chronique (grade 2)	Carbopol 940 (S) + PEG (S)	Huile essentielle arbre à thé	-	N=30 (15/gpe testé) Age : 25-50ans Durée : T=0, 1, 3 et 6 mois Paramètres : PPD, CAL, GI, BoP	En complément du DSR	Amélioration de PPD, CAL, GI et BOP	(118)

Etude sur l'homme	Parodontite chronique (grade 2)	Carboxyméthyl cellulose (A)	Mélatonine	-	N=24 Age : 32-55ans Durée : T=0 et 3 mois Paramètres : PPD, CAL, TAC / MMP9 dans GCF	En complément du DSR	Réduction de l'inflammation, gain de CAL, augmentation significative de TAC, diminution significative des niveaux de MMP-9	(156)
Etude sur le rat	Parodontite induite	PEG (S)	Ozone	Oxaktiv ©	-	En complément du DSR	Amélioration des paramètres histologiques de guérison des défauts parodontaux intraosseux / Régénération partielle du défaut avec nouvelle formation osseuse tissée à 2 semaines et quasi totale à 4 semaines	(162)
Etude sur le rat	Parodontite induite	Peptide P11-4 (S)	peptide auto-assemblé (SAP; P11-4)	-	-	Seul	Régénération améliorée des tissus parodontaux avec plus grande organisation des fibres parodontale et réduction de la croissance épithéliale	(169)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique modérée	PEG (S)	Doxycycline	-	N= 45 (15/gpe testé) Age : 20-45ans Durée : T=0 , 1 et 3 mois Paramètres : PI, GI, PPD, CAL / niveaux de IL-6 et TNF- $\alpha$ dans le GCF	En complément du DSR	Réduction significative de la profondeur de sondage et des niveaux de médiateurs inflammatoires et gain d'attachement	(14)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique	Hydroxypropylméthylcellulose (A) + Poloxamers (P407 / P188) (S)	Doxycycline hydrochloride + Métronidazole	-	N=12 (3/gpe testé) Age : 20-50ans Durée : T=0, 3, 7 et 14 jours Paramètres : GI, PBI, PPD, CAL / Flore bactérienne	En complément du DSR	Diminution significative du nombre total de bactéries anaérobies et amélioration des paramètres cliniques/ Utilisable comme système de libération de médicaments injectable pour le traitement des maladies parodontales	(39)
Etude sur l'homme	Parodontite chronique (modérée à sévère)	Carbopol 934 p (S) + Pluronic F127 (S)	Curcuma [2%]	-	N=20 (10/gpe) Age : 35-55ans Durée : T=0, 1 mois Paramètres : PPD, PI, BoP	En complément du DSR	Réduction significative de la PPD, de PI / Utilisable comme système de libération de médicaments pour le traitement des maladies parodontales	(122)

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Santé bucco-dentaire [En ligne]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/oral-health#:~:tex>. Consulté le 30 juin 2023.
2. Akram Z, Abduljabbar T, Kellesarian SV, Abu Hassan MI, Javed F, Vohra F. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. Vol. 83, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 444–54.
3. Schwach-Abdellaoui K, Vivien-Castioni N, Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;50(1):83–99.
4. Lindhe J, Heijl L, Goodson JM, Socransky SS. Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy. Vol. 6, *Journal of Clinical Periodontology*. 1979.
5. Baranov N, Popa M, Atanase LI, Ichim DL. Polysaccharide-based drug delivery systems for the treatment of periodontitis. Vol. 26, *Molecules*. MDPI AG; 2021.
6. Huang M, Huang Y, Liu H, Tang Z, Chen Y, Huang Z, et al. Hydrogels for the treatment of oral and maxillofacial diseases: current research, challenges, and future directions. *Biomaterials Science*. Royal Society of Chemistry; 2022.
7. Zieba M, Chaber P, Duale K, Maksymiak MM, Basczok M, Kowalczyk M, et al. Polymeric carriers for delivery systems in the treatment of chronic periodontal disease. Vol. 12, *Polymers*. MDPI AG; 2020. p. 1–21.
8. Rajeshwari H.R., Dhamecha D, Jagwani S, Rao M, Jadhav K, Shaikh S, et al. Local drug delivery systems in the management of periodontitis: A scientific review. *J Control Release [Internet]*. 2019;307(June):393–409. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.06.038>
9. Agarwal E, Bajaj P, Naik SB, Pradeep AR. Locally Delivered 0.5% Azithromycin as an Adjunct to Non-Surgical Treatment in Patients With Chronic Periodontitis With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2017 Dec;88(12):1281–7.
10. Phaechamud T, Setthajindalert O. Cholesterol in situ forming gel loaded with doxycycline hyclate for intra-periodontal pocket delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Mar 1;99:258–65.
11. Khaing EM, Mahadlek J, Okonogi S, Phaechamud T. Lime Peel Oil–Incorporated Rosin-Based Antimicrobial In Situ Forming Gel. *Gels*. 2022 Mar 1;8(3).
12. Park JS, Lim YM, Baik J, Jeong JO, An SJ, Jeong SI, et al. Preparation and evaluation of  $\beta$ -glucan hydrogel prepared by the radiation technique for drug carrier applications. *Int J Biol Macromol*. 2018 Oct 15;118:333–9.
13. Mittal P, Gokhale ST, Manjunath S, Al-Qahtani SM, Magbol M Al, Nagate RR, et al. Comparative Evaluation of Locally Administered 2% Gel Fabricated from Lemongrass Polymer and 10% Doxycycline Hyclate Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis—A Randomized Controlled Trial. *Polymers (Basel)*. 2022 Jul 1;14(14).
14. Madi M, Pavlic V, Samy W, Alagl A. The anti-inflammatory effect of locally delivered nano-doxycycline gel in therapy of chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand*. 2018 Jan 2;76(1):71–6.

15. Yadav SK, Khan G, Bansal M, Thokala S, Bonde GV, Upadhyay M, et al. Multiparticulate based thermosensitive intra-pocket forming implants for better treatment of bacterial infections in periodontitis. *Int J Biol Macromol*. 2018 Sep 1;116:394–408.
16. Senarat S, Wai Lwin W, Mahadlek J, Phaechamud T. Doxycycline hyclate-loaded in situ forming gels composed from bleached shellac, Ethocel, and Eudragit RS for periodontal pocket delivery. *Saudi Pharm J*. 2021 Mar 1;29(3):252–63.
17. Phaechamud T, Thurein SM, Chantadee T. Role of clove oil in solvent exchange-induced doxycycline hyclate-loaded Eudragit RS in situ forming gel. *Asian J Pharm Sci*. 2018 Mar 1;13(2):131–42.
18. Phaechamud T, Jantadee T, Mahadlek J, Charoensuksai P, Pichayakorn W. Characterization of Antimicrobial Agent Loaded Eudragit RS Solvent Exchange-Induced In Situ Forming Gels for Periodontitis Treatment. *AAPS PharmSciTech*. 2017 Feb 1;18(2):494–508.
19. Wang B, Booij-Vrieling HE, Bronkhorst EM, Shao J, Kouwer PHJ, Jansen JA, et al. Antimicrobial and anti-inflammatory thermo-reversible hydrogel for periodontal delivery. *Acta Biomater*. 2020 Oct 15;116:259–67.
20. Zhang L, Wang Y, Wang C, He M, Wan J, Wei Y, et al. Light-Activable On-Demand Release of Nano-Antibiotic Platforms for Precise Synergy of Thermochemotherapy on Periodontitis. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020 Jan 22;12(3):3354–62.
21. Mou J, Liu Z, Liu J, Lu J, Zhu W, Pei D. Hydrogel containing minocycline and zinc oxide-loaded serum albumin nanoparticle for periodontitis application: preparation, characterization and evaluation. *Drug Deliv*. 2019 Jan 1;26(1):179–87.
22. Mohammad CA, Ali KM, Al-rawi RA, Gul SS. Effects of Curcumin and Tetracycline Gel on Experimental Induced Periodontitis as an Anti-Inflammatory, Osteogenesis Promoter and Enhanced Bone Density through Altered Iron Levels: Histopathological Study. *Antibiotics*. 2022 Apr 1;11(4).
23. Soeroso Y, Akase T, Sunarto H, Kemal Y, Salim R, Octavia M, et al. The risk reduction of recurrent periodontal pathogens of local application minocycline HCL 2% gel, used as an adjunct to scaling and root planing for chronic periodontitis treatment. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Mar 10;13:307–14.
24. Ali A, Saliem S, Abdulkareem A, Radhi H, Gul S. Evaluation of the efficacy of lycopene gel compared with minocycline hydrochloride microspheres as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment: A randomised clinical trial. *J Dent Sci*. 2021 Mar 1;16(2):691–9.
25. Miyazawa H, Nakajima T, Horimizu M, Okuda K, Sugita N, Yamazaki K, et al. Impact of Local Drug Delivery of Minocycline on the Subgingival Microbiota during Supportive Periodontal Therapy: A Randomized Controlled Pilot Study. *Dent J*. 2020 Dec 1;8(4).
26. Kadkhoda Z, Rafiei Tari S, Owlia P, Seyyed S, Sabounchei Z. Comparison of 1-Periodontal Indices and Cultural Porphyromonas Gingivalis Colony Count in Aggressive Periodontitis Patients Treated by Scaling and Rootplanning with or Without Metronidazole Gel [Internet]. Vol. 9, *Journal of Dentistry*. 2012. Available from: [www.tums.ac.ir](http://www.tums.ac.ir)
27. Zang S, Mu R, Chen F, Wei X, Zhu L, Han B, et al. Injectable chitosan/ $\beta$ -glycerophosphate hydrogels with sustained release of BMP-7 and ornidazole in periodontal wound healing of class III furcation defects. *Mater Sci Eng C*. 2019 Jun 1;99:919–28.

28. Jain R, Mohamed F, Hemalatha M. Minocycline containing local drug delivery system in the management of chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2012 Apr;16(2):179–83.
29. Kesarwani S, Parihar S, Singh S, Gautam A, Pandey A, Anjum MM. A new era of Nano!!! Comparative evaluation of ganglioside polymeric nanoparticle coated satranidazole gel and 1% metronidazole gel for the treatment of periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2022;26(4):378–83.
30. Wadi NMA, Ahuja A, Peh KK. Healing Enhancement Assessment of Thermosensitive in Situ Gelling Formulation Containing Metronidazole and Diclofenac Potassium for Ligature-induced Periodontitis in Rats. *Oman Med J*. 2022 May 1;37(3).
31. Ravishankar P, Kumar Yp, Anila E, Chakraborty P, Malakar M, Mahalakshmi R. Effect of local application of curcumin and ornidazole gel in chronic periodontitis patients. *Int J Pharm Investig*. 2017;7(4):188.
32. Chaurasia P, Chandrashekara Rao D, Bhowmik E. Various treatment modalities in aggressive periodontitis. *Contemp Clin Dent*. 2019 Oct 1;10(4):672–5.
33. Ganguly A, Ian CK, Sheshala R, Sahu PS, Al-Waeli H, Meka VS. Application of diverse natural polymers in the design of oral gels for the treatment of periodontal diseases. *J Mater Sci Mater Med*. 2017 Mar 1;28(3).
34. Sheshala R, Quah SY, Tan GC, Meka VS, Jnanendrappa N, Sahu PS. Investigation on solution-to-gel characteristic of thermosensitive and mucoadhesive biopolymers for the development of moxifloxacin-loaded sustained release periodontal in situ gels. *Drug Deliv Transl Res*. 2019 Apr 15;9(2):434–43.
35. Ribeiro JS, Dagherery A, Dubey N, Li C, Mei L, Fenno JC, et al. Hybrid Antimicrobial Hydrogel as Injectable Therapeutics for Oral Infection Ablation. *Biomacromolecules*. 2020 Sep 14;21(9):3945–56.
36. Kadadasu R, Atchuta A, Palaparthi R, Reddy S, Sisinty V, Beeravolu M. Clinicomicrobiological evaluation of the efficacy of local delivery of moxifloxacin and ibuprofen gel as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020 Jan 1;24(1):26–32.
37. Phaechamud T. Rosin-Based In Situ Forming Gel and Microparticles. 2022;1–19.
38. Natri L, De Rosa A, De Gregorio V, Grassia V, Donnarumma G. A New Controlled-Release Material Containing Metronidazole and Doxycycline for the Treatment of Periodontal and Peri-Implant Diseases: Formulation and in Vitro Testing. *Int J Dent*. 2019;2019.
39. Gad HA, Kamel AO, Ezzat OM, El Dessouky HF, Sammour OA. Doxycycline hydrochloride-metronidazole solid lipid microparticles gels for treatment of periodontitis: development, in-vitro and in-vivo clinical evaluation. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017 Nov 2;14(11):1241–51.
40. Bansal M, Mittal N, Yadav SK, Khan G, Gupta P, Mishra B, et al. Periodontal thermo-responsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2018 May 1;8(2):126–33.

41. Penmetsa G, Subbareddy B, Mopidevi A, Arunbhupathi P, Baipalli V, Pitta S. Comparing the effect of combination of 1% ornidazole and 0.25% chlorhexidine gluconate (Ornigreat™) gel and Aloe Vera gel in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, single-blind, split-mouth study. *Contemp Clin Dent*. 2019 Apr 1;10(2):226–31.
42. Verma N, Saimbi CS, Gupta S, Kumar A, Tripathi AK. Compare the efficacy of chlosite gel as an adjunctive therapy after scaling and root planing. *Contemp Clin Dent*. 2022 Apr 1;13(2):108–12.
43. Sajna H, Ramesh A, Kedlaya M, Thomas B. Efficacy of xanthan-based chlorhexidine gel on the levels of Interleukin-1 $\beta$  in chronic periodontitis: An interventional study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2021 Jul 1;11(4):421–7.
44. Manish K. Treatment of periodontal disease using xanthan based chlorhexidine gel. *Bioinformation* [Internet]. 2021 Feb 28;17(2):326–30. Available from: <http://www.bioinformation.net/017/97320630017326.htm>
45. Jain M, Dave D, Jain P, Manohar B, Yadav B, Shetty N. Efficacy of xanthan based chlorhexidine gel as an adjunct to scaling and root planing in treatment of the chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013 Jul;17(4):439–43.
46. Guru SR, Reddy KA, Rao RJ, Padmanabhan S, Guru R, Srinivasa TS. Comparative evaluation of 2% turmeric extract with nanocarrier and 1% chlorhexidine gel as an adjunct to scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: A pilot randomized controlled clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2020;24(3):244–52.
47. Faramarzi M, Shirmohammadi A, Chitsazi M, Shamami MS, Ghanitab S. The clinical and metabolic effects of subgingival application of xanthan-based chlorhexidine gel in Type 2 diabetic patients with chronic periodontitis [Internet]. Vol. 299, *Dental Research Journal*. 2017. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1480](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1480)
48. Nandan B, Barman Roy D, Pant VA, Gupta V, Bhaduria U, Kaur H, et al. Comparative Evaluation of Cost-Effectiveness, Clinical and Microbiological Parameters of Systemic Antibiotics Versus Local Drug Delivery in Aggressive Periodontitis. *Cureus*. 2022 Jan 6;
49. Xu L, Bai X, Yang J, Li J, Xing J, Yuan H, et al. Preparation and characterisation of a gellan gum-based hydrogel enabling osteogenesis and inhibiting *Enterococcus faecalis*. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 15;165:2964–73.
50. Rusu D, Stratul SI, Sarbu C, Roman A, Anghel A, Didilescu A, et al. Evaluation of a hydrophobic gel adhering to the gingiva in comparison with a standard water-soluble 1% chlorhexidine gel after scaling and root planing in patients with moderate chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg*. 2017 Feb 1;15(1):53–64.
51. Dorina L, Annalisa P, Ornella D, Alessandro B, Liliana O, Marco G, et al. The use of a new chemical device based on silver and cationic surfactants as a new approach for daily oral hygiene: A preliminary study on a group of periodontal patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33.
52. Nimbulkar G, Garacha V, Shetty V, Bhor K, Srivastava KC, Shrivastava D, et al. Microbiological and Clinical evaluation of Neem gel and Chlorhexidine gel on Dental Plaque and Gingivitis in 20-30 Years Old Adults: A Randomized Parallel-Armed, Double-Blinded Controlled Trial. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020 Aug;12(Suppl 1):S345–51.

53. Morelli L, Cappelluti MA, Ricotti L, Lenardi C, Gerges I. An Injectable System for Local and Sustained Release of Antimicrobial Agents in the Periodontal Pocket. *Macromol Biosci.* 2017 Aug 1;17(8).
54. Colombo M, Gallo S, Garofoli A, Poggio C, Arciola CR, Scribante A. Ozone gel in chronic periodontal disease: A randomized clinical trial on the anti-inflammatory effects of ozone application. *Biology (Basel).* 2021 Jul 1;10(7).
55. Butera A, Gallo S, Pascadopoli M, Taccardi D, Scribante A. Home Oral Care of Periodontal Patients Using Antimicrobial Gel with Postbiotics, Lactoferrin, and Aloe Barbadensis Leaf Juice Powder vs. Conventional Chlorhexidine Gel: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *Antibiotics.* 2022 Jan 1;11(1).
56. Sha AM, Garib BT, Azeez SH, Gul SS. Effects of curcumin gel on osteoclastogenic bone markers in experimental periodontitis and alveolar bone loss in wistar rats. *J Dent Sci.* 2021 Jul 1;16(3):905–14.
57. Tong X, Qi X, Mao R, Pan W, Zhang M, Wu X, et al. Construction of functional curdilan hydrogels with bio-inspired polydopamine for synergistic periodontal antibacterial therapeutics. *Carbohydr Polym.* 2020 Oct 1;245.
58. Singh S, Kumar BD, Verma SK, Kumari P, Singh N. Comparative Evaluation of Anti-Inflammatory Efficacy of Turmeric and Chlorhexidine Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Gingivitis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021 Jun;13(Suppl 1):S679–83.
59. Lee SY, Nam EJ. Clinical Efficacy of 1% CHX Gluconate Gel and 0.12% CHX Solution: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 1;19(15).
60. Alresheedi B, Alazmi S. Disinfection of implant abutment connection using antimicrobial photodynamic therapy and 0.2% chlorhexidine gel applications immediately before prosthesis delivery: Clinical and radiographic status at 1-year of follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Jun;38:102790.
61. Nambiar S, Malothu S, Karmakar S, Varkey A, Chandra D, Chava V. Comparison of ozonated olive oil and chlorhexidine gel as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy for the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022;14(5):94.
62. Hugar SS, Patil S, Metgud R, Nanjwade B, Hugar SM. Influence of application of chlorhexidine gel and curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing: A interventional study. *J Nat Sci Biol Med.* 2016 Jul 1;7(2):149–54.
63. Aminu N, Chan SY, Yam MF, Toh SM. A dual-action chitosan-based nanogel system of triclosan and flurbiprofen for localised treatment of periodontitis. *Int J Pharm.* 2019 Oct 30;570.
64. Megally A, Zekeridou A, Cancela J, Giannopoulou C, Mombelli A. Short ultrasonic debridement with adjunctive low-concentrated hypochlorite/amino acid gel during periodontal maintenance: randomized clinical trial of 12 months. *Clin Oral Investig.* 2020 Jan 1;24(1):201–9.
65. Iorio-Siciliano V, Ramaglia L, Isola G, Blasi A, Salvi GE, Sculean A. Changes in clinical parameters following adjunctive local sodium hypochlorite gel in minimally invasive nonsurgical therapy (MINST) of periodontal pockets: a 6-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021;25(9):5331–40.

66. Pirracchio L, Joos A, Luder N, Sculean A, Eick S. Activity of taurolidine gels on ex vivo periodontal biofilm. *Clin Oral Investig*. 2018 Jun 1;22(5):2031–7.
67. Eick S, Gloor N, Püls C, Zumbunn J, Sculean A. In vitro activity of taurolidine gel on bacteria associated with periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2016 Apr 1;20(3):597–606.
68. Özdoğan AI, İlarıslan YD, Kösemehmetođlu K, Akca G, Kutlu HB, Comerđov E, et al. In vivo evaluation of chitosan based local delivery systems for atorvastatin in treatment of periodontitis. *Int J Pharm*. 2018 Oct 25;550(1–2):470–6.
69. Petit C, Batool F, Stutz C, Anton N, Klymchenko A, Vandamme T, et al. Development of a thermosensitive statin loaded chitosan-based hydrogel promoting bone healing. 2020.
70. Shirke PY, Kolte AP, Kolte RA, Bawanakar P V. Evaluation of the clinical efficacy of 1.2% atorvastatin by CBCT in the treatment of periodontal intrabony defects: A randomized controlled clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2019 Dec 5;13(3):183–91.
71. Pankaj D, Sahu I, Kurian IG, Pradeep AR. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gel in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2018;89(11):1318–25.
72. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR. Subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in the treatment of chronic periodontitis among smokers: a randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent*. 2017 May 1;8(2).
73. Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Pal Singh S, Kumar Suke D. Comparative evaluation of efficacy of subgingivally delivered 1.2% Atorvastatin and 1.2% Simvastatin in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017;11(1):18–25.
74. Garg S, Pradeep AR. 1.2% Rosuvastatin and 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2017 Mar;88(3):259–65.
75. Gautam K, Kapoor A, Mathur S, Rizwan Ali A, Choudhary A, Shekhawat A. Comparative evaluation of autogenous bone graft and autologous platelet-rich fibrin with and without 1.2 mg in situ rosuvastatin gel in the surgical treatment of intrabony defect in chronic periodontitis patients. *Contemp Clin Dent*. 2022 Jan 1;13(1):69–77.
76. Chatterjee D, Kapoor A, Vijay S, Sobti G, Kara D, Thanvi J. Efficacy of Locally Administered 12% Rosuvastatin Gel in Patients with Periodontitis: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *Eur J Dent*. 2019;13(1):29–35.
77. Priyanka N, Abhilash A, Saquib S, Malgaonkar N, Kudyar N, Gupta A, et al. Clinical Efficacy of Subgingivally Delivered 1.2 mg Simvastatin in the Treatment of Patients with Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017 Mar;37(2):e135–41.
78. Gunjiganur Vemanaradhya G, Emani S, Mehta DS, Bhandari S. Effect of 1.2% of simvastatin gel as a local drug delivery system on Gingival Crevicular Fluid interleukin-6 & interleukin-8 levels in non surgical treatment of chronic periodontitis patients. *Arch Oral Biol*. 2017 Oct 1;82:55–61.

79. Santos BFE, Souza EQM, Brigagão MRPL, Lima DC de, Fernandes LA. Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. *J Appl Oral Sci.* 2017 Mar 1;25(2):168–76.
80. Pradeep AR, Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Manohar B, Chatterjee A. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2017 Aug 1;8(3).
81. Ranjan R, Patil SR, Veena HR. Effect of in-situ application of simvastatin gel in surgical management of osseous defects in chronic periodontitis—A randomized clinical trial. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2017 May 1;7(2):113–8.
82. Chen N, Ren R, Wei X, Mukundan R, Li G, Xu X, et al. Thermoresponsive Hydrogel-Based Local Delivery of Simvastatin for the Treatment of Periodontitis. *Mol Pharm.* 2021 May 3;18(5):1992–2003.
83. Işılav Özdoğan A, Akca G, Şenel S. Development and in vitro evaluation of chitosan based system for local delivery of atorvastatin for treatment of periodontitis. *Eur J Pharm Sci.* 2018 Nov 1;124:208–16.
84. Rahman S, GV G, Mehta DS. A clinico-microbiological and biochemical study evaluating the adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy and local drug delivery of 1.2 % simvastatin gel compared to scaling and root planing alone. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec 1;32.
85. Sharma A, Pradeep AR. Clinical Efficacy of 1% Alendronate Gel in Adjunct to Mechanotherapy in the Treatment of Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2012 Jan;83(1):19–26.
86. Ipshita S, Kurian IG, Dileep P, Kumar S, Singh P, Pradeep AR. One percent alendronate and aloe vera gel local host modulating agents in chronic periodontitis patients with class II furcation defects: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2018 Aug 1;9(3):e12334.
87. Carvalho Dutra B, Oliveira AMSD, Oliveira PAD, Miranda Cota LO, Silveira JO, Costa FO. Effects of topical application of 1% sodium alendronate gel in the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A 6-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2019 Oct 1;90(10):1079–87.
88. Dutra BC, Oliveira AMSD, Oliveira PAD, Manzi FR, Cortelli SC, Cota LODM, et al. Effect of 1% sodium alendronate in the non-surgical treatment of periodontal intraosseous defects: A 6-month clinical trial. *J Appl Oral Sci.* 2017 May 1;25(3):310–7.
89. Sheokand V, Chadha VS, Palwankar P. The comparative evaluation of 1% alendronate gel as local drug delivery system in chronic periodontitis in smokers and non smokers: Randomized clinical trial. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2019 Apr 1;9(2):198–203.
90. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. *J Appl Oral Sci.* 2017 May 1;25(3):243–9.

91. Gupta A, Govila V, Pant V, Gupta R, Verma U, Ahmad H, et al. A randomized controlled clinical trial evaluating the efficacy of zoledronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and radiological correlation. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018;9(1):22.
92. Kanoriya D, Pradeep AR, Garg V, Singhal S. Mandibular Degree II Furcation Defects Treatment With Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate Gel Combination: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017 Mar;88(3):250–8.
93. Kajimoto NDC, Buischi YDP, Loomer PM, Bromage TG, Ervolino E, Fucini SE, et al. Adjuvant Therapy with 1% Alendronate Gel for Experimental Periodontitis Treatment in Rats. *J Periodontal Implant Sci.* 2021;51:1–12.
94. Qamar Z, Almohana SA, Khalid Alanazi A, Khalid Alanazi A, Almohana AA, Zeeshan T. Clinical Evaluation of the Effects of Topical Indocyanine-green Mediated Photosensitiser vs Aloe Vera Gel as Adjunct Therapy to Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis Patients. *Oral Health Prev Dent [Internet].* 2021 Jan 7;19(1):489–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34585874>
95. Mahendra J, Mahendra L, Svedha P, Cherukuri S, Romanos GE. Clinical and microbiological efficacy of 4% Garcinia mangostana L. pericarp gel as local drug delivery in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2017 Nov 1;8(4).
96. Boyapati R, Gojja P, Chintalapani S, Nagubandi K, Ramiseti A, Salavadhi SS. Efficacy of local drug delivery of *Achyranthes aspera* gel in the management of chronic periodontitis: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2017;21(1):46–9.
97. Moghaddam AA. Clinical Evaluation of Effects of Local Application of Aloe vera Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planning in Patients with Chronic Periodontitis. Vol. 18, *J Dent Shiraz Univ Med Sci.* 2017.
98. Alvarez Echazú MI, Olivetti CE, Anesini C, Perez CJ, Alvarez GS, Desimone MF. Development and evaluation of thymol-chitosan hydrogels with antimicrobial-antioxidant activity for oral local delivery. *Mater Sci Eng C.* 2017 Dec 1;81:588–96.
99. Alves MCC, Chaves DSA, Benevenuto BR, DE FARIAS BO, Coelho SMO, Ferreira TP, et al. Chitosan gels for buccal delivery of schinus molle l. Essential oil in dogs: Characterization and antimicrobial activity in vitro. *An Acad Bras Cienc.* 2020;92(4):1–10.
100. Chang P-C, Chao Y-C, Hsiao M-H, Chou H-S, Jheng Y-H, Yu X-H, et al. Inhibition of Periodontitis Induction Using a Stimuli-Responsive Hydrogel Carrying Naringin. *J Periodontol.* 2017 Feb;88(2):190–6.
101. Ridwan RD, Yuliati Y, Sidarningsih S, Sholihah FM, Aljunaid M, Lashari DM. A study of the mucoadhesive patches loaded with mangosteen peel extract in periodontitis. *J Taibah Univ Med Sci.* 2021 Dec 1;16(6):864–9.
102. Alam MK, Ganji KK. Nano-Bio Fusion Gingival Gel in the management of fixed orthodontic treatment-induced gingivitis: An empirical study. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2021 Jun 1;159(6):808–15.

103. Anitha V, Rajesh P, Shanmugam M, Meena Priya B, Prabhu S, Shivakumar V. Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: a clinical and microbiological study. *Indian J Dent Res* . 2015 Jan;26(1):53–6.
104. Verma K, Dhruvakumar D, Pande M. A clinical and microbiological study to assess the efficacy of *Acmella oleracea* and *Acacia catechu* herbs as local drug delivery in treatment of chronic generalized periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol*. 2022;26(3):254–61.
105. Tyagi P, Dodwad V, Kukreja BJ, Kukreja P. A comparison of the efficacy of scaling and root planning with application of pomegranate chip, pomegranate gel, and scaling and root planing in sufferers with adult periodontitis - A prospective study. *J Indian Soc Periodontol*. 2021;25(1):41–6.
106. Rattanasuwan K, Rassameemasmaung S, Sangalungkarn V, Komoltri C. Clinical effect of locally delivered gel containing green tea extract as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *Odontology*. 2016 Jan 1;104(1):89–97.
107. Thahir H, Irawaty Djais A, Nasir M, Rahayu Feblina A, Annisa A, Etriyani N, et al. Virgin Coconut Oil as a New Concept for Periodontal Tissue Regeneration via Expressions of TNF-  $\alpha$  and TGF-  $\beta$  1. *Int J Biomater*. 2022;2022.
108. Niazi FH, Noushad M, Tanvir SB, Ali S, Al-Khalifa KS, Qamar Z, et al. Antimicrobial efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy compared with *Salvadora persica* gel application in the treatment of moderate and deep pockets in periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2020;29:101665. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101665>
109. Kapil H, Suresh DK, Bathla SC, Arora KS. Assessment of clinical efficacy of locally delivered 0.2% Thymoquinone gel in the treatment of periodontitis. *Saudi Dent J*. 2018 Oct 1;30(4):348–54.
110. Kurian IG, Dileep P, Ipshita S, Pradeep AR. Comparative evaluation of subgingivally-delivered 1% metformin and Aloe vera gel in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis patients: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent*. 2018 Aug 1;9(3):e12324.
111. Bhatia M, Urolagin SS, Pentyala KB, Urolagin SB, Menaka KB, Bhoi S. Novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis by curcumin. *J Clin Diagnostic Res*. 2014 Dec 1;8(12):ZC65–9.
112. Jaswal R, Dhawan S, Grover V, Malhotra R. Comparative evaluation of single application of 2% whole turmeric gel versus 1% chlorhexidine gel in chronic periodontitis patients: A pilot study. *J Indian Soc Periodontol*. 2014 Sep;18(5):575–80.
113. Behal R, Mali AM, Gilda SS, Paradkar AR. Evaluation of local drug-delivery system containing 2% whole turmeric gel used as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2011 Jan;15(1):35–8.
114. Wang X, Wang W, Li W, Niu Z, Wang Q, Zhang D, et al. Evaluation of the efficacy of *hylothelephium purpureum* gel in the treatment of experimental periodontitis. *Biomed Reports*. 2018 Apr 1;8(4):378–84.

115. Grover S, Tewari S, Sharma RK, Singh G, Yadav A, Naula SC. Effect of Subgingivally Delivered 10% Emblica officinalis Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis - A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *Phyther Res.* 2016 Jun 1;30(6):956–62.
116. Chava VK, Vedula BD. Thermo-Reversible Green Tea Catechin Gel for Local Application in Chronic Periodontitis: A 4-Week Clinical Trial. *J Periodontol.* 2013 Sep;84(9):1290–6.
117. Rajeshwari HR, Dhamecha D, Jagwani S, Patil D, Hegde S, Potdar R, et al. Formulation of thermoreversible gel of cranberry juice concentrate: Evaluation, biocompatibility studies and its antimicrobial activity against periodontal pathogens. *Mater Sci Eng C.* 2017 Jun 1;75:1506–14.
118. Taalab MR, Mahmoud SA, Moslemany RME, Abdelaziz DM. Intrapocket application of tea tree oil gel in the treatment of stage 2 periodontitis. *BMC Oral Health.* 2021 Dec 1;21(1).
119. Ferreira-Fernandes H, Barros MAL, Souza Filho MD, Medeiros JVR, Vasconcelos DFP, Silva DA, et al. Topical application of cashew gum or chlorhexidine gel reduces overexpression of proinflammatory genes in experimental periodontitis. *Int J Biol Macromol.* 2019 May 1;128:934–40.
120. Souza Filho MD, Medeiros JVR, Vasconcelos DFP, Silva DA, Leódidio ACM, Fernandes HF, et al. Orabase formulation with cashew gum polysaccharide decreases inflammatory and bone loss hallmarks in experimental periodontitis. *Int J Biol Macromol.* 2018 Feb 1;107(PartA):1093–101.
121. Ahmad N, Ahmad FJ, Bedi S, Sharma S, Umar S, Ansari MA. A novel Nanoformulation Development of Eugenol and their treatment in inflammation and periodontitis. *Saudi Pharm J.* 2019 Sep 1;27(6):778–90.
122. Nasra MMA, Khiri HM, Hazzah HA, Abdallah OY. Formulation, in-vitro characterization and clinical evaluation of curcumin in-situ gel for treatment of periodontitis. *Drug Deliv.* 2017 Feb 3;24(1):133–42.
123. Mohammad CA, Ali KM, Sha AM, Gul SS. Antioxidant Effects of Curcumin Gel in Experimental Induced Diabetes and Periodontitis in Rats. *Biomed Res Int.* 2022;2022.
124. Azeez SH, Gaphor SM, Sha AM, Garib BT. Effect of Pistacia atlantica subsp. kurdica Gum in Experimental Periodontitis Induced in Wistar Rats by Utilization of Osteoclastogenic Bone Markers. *Molecules.* 2020 Dec 1;25(24).
125. Qi Y, Yang J, Chi Y, Wen P, Wang Z, Yu S, et al. Natural polyphenol self-assembled pH-responsive nanoparticles loaded into reversible hydrogel to inhibit oral bacterial activity. *Mol Biomed.* 2022 Dec 1;3(1).
126. Rayyan M, Terkawi T, Abdo H, Abdel Azim D, Khalaf A, AlKhouli Z, et al. Efficacy of grape seed extract gel in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical study. *J Investig Clin Dent.* 2018 May 1;9(2):e12318.
127. Mishra S, Johnson L, Sangha KS, Gupta V, Agarwal S, Rajput S. An In Vitro Study to Determine the Physicochemical, Mechanical, and Antibacterial Properties of a Novel Spirulina Containing Controlled Release Intrapocket Drug Delivery System. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021;13(2):178–87.

128. Alvarez Echazú MI, Olivetti CE, Peralta I, Alonso MR, Anesini C, Perez CJ, et al. Development of pH-responsive biopolymer-silica composites loaded with *Larrea divaricata* Cav. extract with antioxidant activity. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2018 Sep 1;169:82–91.
129. Manjunatha VA, Vemanaradhya GG, Gowda TM. Clinical and antioxidant efficacy of 4% mangosteen gel as a local drug delivery in the treatment of chronic periodontitis: A placebo-controlled, split-mouth trial. *Dent Med Probl*. 2022 Jan 1;59(1):111–9.
130. Singhal R, Agarwal V, Rastogi P, Khanna R, Tripathi S. Efficacy of *Acacia arabica* gum as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Saudi Dent J*. 2018 Jan 1;30(1):53–62.
131. Anuradha BR, Durga Bai Y, Sailaja S, Sudhakar J, Priyanka M, Deepika V. Curcumin gel as a local drug delivery ... Anuradha BR et al Original Research Conflicts of Interest: None Source of Support: Nil Evaluation of Anti-Inflammatory Effects of Curcumin Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing: A Clinical Study. Vol. 7, *Journal of International Oral Health*. 2015.
132. Rahalkar A, Kumathalli K, Kumar R. Determination of efficacy of curcumin and Tulsi extracts as local drugs in periodontal pocket reduction: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2021;25(3):197–202.
133. Meghana MVS, Deshmukh J, Devarathanamma M V, Asif K, Jyothi L, Sindhura H. Comparison of effect of curcumin gel and noneugenol periodontal dressing in tissue response, early wound healing, and pain assessment following periodontal flap surgery in chronic periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol*. 2020;24(1):54–9.
134. Mohammad CA. Efficacy of curcumin gel on zinc, magnesium, copper, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  in chronic periodontitis patients. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
135. Patil KS, Mahajani M, Choudhary SH, Aldhuwayhi SD, Thakare A, Mustafa MZ. Efficacy of 1.5% metformin gel as an adjuvant to scaling, root planing, and curettage for the treatment of infrabony defects in chronic periodontitis patients. *Contemp Clin Dent*. 2022 Jan 1;13(1):18–23.
136. Pradeep AR, Patnaik K, Nagpal K, Karvekar S, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of 1% Metformin Gel in Patients With Moderate and Severe Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2017 Oct;88(10):1023–9.
137. Pilloni A, Rojas MA, Dh CT, Carere M, De Filippis A, Marsala Dh RL, et al. Clinical effects of the adjunctive use of a polynucleotides and hyaluronic acid based gel in the subgingival re-instrumentation of residual periodontal pockets: a randomized, split-mouth clinical trial. Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/JPER.22-0225>
138. Candotto V, Lauritano D, Carinci F, Bignozzi CA, Pazzi D, Cura F, et al. Silver-based chemical device as an adjunct of domestic oral hygiene: A study on periodontal patients. *Materials (Basel)*. 2018 Aug 1;11(8).
139. Shen S, Zhang Y, Zhang S, Wang B, Shang L, Shao J, et al. 6-Bromoindirubin-3'-oxime Promotes Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament Stem Cells and Facilitates Bone Regeneration in a Mouse Periodontitis Model. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021 Jan 11;7(1):232–41.
140. Babo PS, Pires RL, Santos L, Franco A, Rodrigues F, Leonor I, et al. Platelet Lysate-Loaded Photocrosslinkable Hyaluronic Acid Hydrogels for Periodontal Endogenous Regenerative Technology. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Jul 10;3(7):1359–69.

141. Pilloni A, Zeza B, Kuis D, Vrazic D, Domic T, Olszewska-Czyz I, et al. Treatment of residual periodontal pockets using a hyaluronic acid-based gel: A 12 month multicenter randomized triple-blinded clinical trial. *Antibiotics*. 2021 Aug 1;10(8).
142. Aydinyurt HS, Akbal D, Altindal D, Bozoglan A, Ertugrul AS, Demir H. Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Ir J Med Sci*. 2020 Nov 1;189(4):1485–94.
143. Li N, Xie L, Wu Y, Wu Y, Liu Y, Gao Y, et al. Dexamethasone-loaded zeolitic imidazolate frameworks nanocomposite hydrogel with antibacterial and anti-inflammatory effects for periodontitis treatment. *Mater Today Bio*. 2022 Dec 1;16.
144. Özçelik H, Batool F, Corre M, Garlaschelli A, Conzatti G, Stutz C, et al. Characterization of a hyaluronic acid-based hydrogel containing an extracellular oxygen carrier (M101) for periodontitis treatment: an in vitro study. 2021.
145. Wu T, Huang L, Sun J, Sun J, Yan Q, Duan B, et al. Multifunctional chitin-based barrier membrane with antibacterial and osteogenic activities for the treatment of periodontal disease. *Carbohydr Polym*. 2021 Oct 1;269.
146. Huang P, Su W, Han R, Lin H, Yang J, Xu L, et al. Physicochemical, Antibacterial Properties, and Compatibility of ZnO-NP/Chitosan/  $\beta$ -Glycerophosphate Composite Hydrogels. *J Microbiol Biotechnol*. 2022 Apr 28;32(4):522–30.
147. Popescu I, Constantin M, Pelin IM, Suflet DM, Ichim DL, Daraba OM, et al. Eco-Friendly Synthesized PVA/Chitosan/Oxalic Acid Nanocomposite Hydrogels Embedding Silver Nanoparticles as Antibacterial Materials. *Gels*. 2022 May 1;8(5).
148. Shen Z, Kuang S, Zhang Y, Yang M, Qin W, Shi X, et al. Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism. *Bioact Mater*. 2020 Dec 1;5(4):1113–26.
149. Xu X, Gu Z, Chen X, Shi C, Liu C, Liu M, et al. An injectable and thermosensitive hydrogel: Promoting periodontal regeneration by controlled-release of aspirin and erythropoietin. *Acta Biomater*. 2019 Mar 1;86:235–46.
150. Chien KH, Chang YL, Wang ML, Chuang JH, Yang YC, Tai MC, et al. Promoting Induced Pluripotent Stem Cell-driven Biomineralization and Periodontal Regeneration in Rats with Maxillary-Molar Defects using Injectable BMP-6 Hydrogel. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
151. Liu L, Guo S, Shi W, Liu Q, Huo F, Wu Y, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Promote Periodontal Regeneration. *Tissue Eng - Part A*. 2021 Jul 1;27(13–14):962–76.
152. Shi W, Guo S, Liu L, Liu Q, Huo F, Ding Y, et al. Small Extracellular Vesicles from Lipopolysaccharide-Preconditioned Dental Follicle Cells Promote Periodontal Regeneration in an Inflammatory Microenvironment. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020 Oct 12;6(10):5797–810.
153. Alkimavičienė E, Pušinskaitė R, Basevičienė N, Baniėnė R, Savickienė N, Pacauskienė IM. Efficacy of Proanthocyanidins in Nonsurgical Periodontal Therapy. *Int Dent J*. 2022;
154. Raja V, Gu Y, Lee HM, Deng J, Prestwich G, Ryan M. SAGE: Novel Therapy to Reduce Inflammation in a Naturally Occurring-Dog Model of Periodontal Disease. *J Exp Pharmacol*. 2022;14:117–29.

155. Aslroosta H, Yaghobee S, Akbari S, Kanounisabet N. The effects of topical erythropoietin on non-surgical treatment of periodontitis: a preliminary study. *BMC Oral Health*. 2021 Dec 1;21(1).
156. Ahmed E, Shaker OG, Yussif N, Ghalwash DM. Effect of Locally Delivered Melatonin as an Adjunct to Nonsurgical Therapy on GCF Antioxidant Capacity and MMP-9 in Stage II Periodontitis Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Dent*. 2021;2021.
157. Feura ES, Yang L, Schoenfish MH. Antibacterial activity of nitric oxide-releasing carboxymethylcellulose against periodontal pathogens. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2021 May 1;109(5):713–21.
158. Giannini G, Ragusa I, Nardone GN, Soldi S, Elli M, Valenti P, et al. Probiotics-Containing Mucoadhesive Gel for Targeting the Dysbiosis Associated with Periodontal Diseases. *Int J Dent*. 2022;2022.
159. Mitruț I, Cojocaru MO, Scorei IR, Biță A, Mogoșanu GD, Popescu M, et al. Preclinical and histological study of boron-containing compounds hydrogels on experimental model of periodontal disease. *Rom J Morphol Embryol*. 2021 Jan 1;62(1):219–26.
160. Liang H, Xu J, Liu Y, Zhang J, Peng W, Yan J, et al. Optimization of hydrogel containing toluidine blue O for photodynamic therapy by response surface methodology. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2017 Aug 1;173:389–96.
161. Nagai K, Ideguchi H, Kajikawa T, Li X, Chavakis T, Cheng J, et al. An injectable hydrogel-formulated inhibitor of prolyl-4-hydroxylase promotes T regulatory cell recruitment and enhances alveolar bone regeneration during resolution of experimental periodontitis. *FASEB J*. 2020 Oct 1;34(10):13726–40.
162. Alsherif AA, Eltokhey HM, Taiema DA. Platelet rich fibrin versus ozone gel for periodontal regeneration in induced rats' intrabony three-wall periodontal defects. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2020 Oct 1;10(4):639–49.
163. Liu Y, Li T, Sun M, Cheng Z, Jia W, Jiao K, et al. ZIF-8 modified multifunctional injectable photopolymerizable GelMA hydrogel for the treatment of periodontitis. *Acta Biomater*. 2022 Jul 1;146:37–48.
164. Lin J, He Z, Liu F, Feng J, Huang C, Sun X, et al. Hybrid hydrogels for synergistic periodontal antibacterial treatment with sustained drug release and NIR-responsive photothermal effect. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:5377–87.
165. Goto R, Nishida E, Kobayashi S, Aino M, Ohno T, Iwamura Y, et al. Gelatin methacryloyl-riboflavin (Gelma-rf) hydrogels for bone regeneration. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2;22(4):1–12.
166. Ma Y, Ji Y, Zhong T, Wan W, Yang Q, Li A, et al. Bioprinting-Based PDLSC-ECM Screening for in Vivo Repair of Alveolar Bone Defect Using Cell-Laden, Injectable and Photocrosslinkable Hydrogels. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Dec 11;3(12):3534–45.
167. Wang H, Chang X, Ma Q, Sun B, Li H, Zhou J, et al. Bioinspired drug-delivery system emulating the natural bone healing cascade for diabetic periodontal bone regeneration. *Bioact Mater*. 2023 Mar 1;21:324–39.
168. Almoshari Y, Ren R, Zhang H, Jia Z, Wei X, Chen N, et al. GSK3 inhibitor-loaded osteotropic Pluronic hydrogel effectively mitigates periodontal tissue damage associated with experimental periodontitis. *Biomaterials*. 2020 Dec 1;261.

169. El-Sayed B, Davies RPW, El-Zehery RR, Ibrahim FM, Grawish ME, Kirkham J, et al. An in-vivo Intraoral Defect Model for Assessing the Use of P11-4 Self-Assembling Peptide in Periodontal Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Sep 23;8.
170. Koch F, Meyer N, Valdec S, Jung RE, Mathes SH. Development and application of a 3D periodontal in vitro model for the evaluation of fibrillar biomaterials. *BMC Oral Health.* 2020 May 19;20(1).
171. Koch F, Ekatt K, Kilian D, Hettich T, Germershaus O, Lang H, et al. A Versatile Biocompatible Antibiotic Delivery System Based on Self-Assembling Peptides with Antimicrobial and Regenerative Potential. *Adv Healthc Mater.* 2019 Jul 11;8(13).
172. Yoshida W, Matsugami D, Murakami T, Bizenjima T, Imamura K, Seshima F, et al. Combined effects of systemic parathyroid hormone (1–34) and locally delivered neutral self-assembling peptide hydrogel in the treatment of periodontal defects: An experimental in vivo investigation. *J Clin Periodontol.* 2019 Oct 1;46(10):1030–40.
173. Mamajiwala A, Sethi K, Mahale S, Raut C, Karde P, Kale A. Comparative evaluation of boric acid gel versus chlorhexidine gel in the treatment of chronic periodontitis: Randomized, placebo-controlled clinical study. *Contemp Clin Dent.* 2019 Jul 1;10(3):457–64.
174. Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Pradeep AR, Garg S, Kumar A. Clinical efficacy of subgingivally-delivered 0.75% boric acid gel as an adjunct to mechanotherapy in chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2018 Feb 1;9(1).
175. Singhal S, Pradeep AR, Kanoriya D, Garg S, Garg V. Boric acid gel as local drug delivery in the treatment of class II furcation defects in chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2018 Feb 1;9(1).
176. Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, Karde PA, Mamajiwala BS. Clinical and radiographic evaluation of 0.8% hyaluronic acid as an adjunct to open flap debridement in the treatment of periodontal intrabony defects: randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021 Sep 1;25(9):5257–71.
177. Pranam S, Palwankar P, Pandey R, Goyal A. Evaluation of Efficacy of Coenzyme Q10 as an Adjunct to Nonsurgical Periodontal Therapy and Its Effect on Crevicular Superoxide Dismutase in Patients with Chronic Periodontitis. *Eur J Dent.* 2020 Oct;14(4):551–7.
178. Komara I, Alfa Winata E, Susanto A, Hendiani I. Periodontal tray application of chlorine dioxide gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Saudi Dent J.* 2020 May 1;32(4):194–9.
179. Zafar F, Romano F, Citterio F, Ferrarotti F, Dellavia C, Chang M, et al. Chemical Cleansing as an Adjunct to Subgingival Instrumentation with Ultrasonic and Hand Devices in Deep Periodontal Pockets: A Randomized Controlled Study. *J Periodontal Implant Sci.* 2021;51:1–9.
180. Pudgar P, Povšič K, Čuk K, Seme K, Petelin M, Gašperšič R. Probiotic strains of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* as adjunct to non-surgical periodontal therapy: 3-month results of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021 Mar 1;25(3):1411–22.
181. Yadav NK, Nanda S, Sharma G, Katare OP. Systematically Optimized Ketoprofen-Loaded Novel Proniosomal Formulation for Periodontitis: In Vitro Characterization and In Vivo Pharmacodynamic Evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2017 Jul 1;18(5):1863–80.

182. Pakzad Y, Ganji F. Thermosensitive hydrogel for periodontal application: In vitro drug release, antibacterial activity and toxicity evaluation. *J Biomater Appl.* 2016 Feb 1;30(7):919–29.
183. Rajendran S, Kumar Ks, Ramesh S, Rao S. Thermoreversible in situ gel for subgingival delivery of simvastatin for treatment of periodontal disease. *Int J Pharm Investig.* 2017;7(2):101.
184. Pham DT, Phewchan P, Navesit K, Chokamonsirikun A, Khemwong T, Tiyaboonchai W. Development of metronidazole-loaded in situ thermosensitive hydrogel for periodontitis treatment. *Turkish J Pharm Sci.* 2021;18(4):510–6.
185. Boonlai W, Tantishaiyakul V, Hirun N, Sangfai T, Suknuntha K. Thermosensitive Poloxamer 407/Poly(Acrylic Acid) Hydrogels with Potential Application as Injectable Drug Delivery System. *AAPS PharmSciTech.* 2018 Jul 1;19(5):2103–17.
186. Brambilla E, Locarno S, Gallo S, Orsini F, Pini C, Farronato M, et al. Poloxamer-Based Hydrogel as Drug Delivery System: How Polymeric Excipients Influence the Chemical-Physical Properties. *Polymers (Basel).* 2022 Sep 1;14(17).
187. Hamed R, AbuRezeq A, Tarawneh O. Development of hydrogels, oleogels, and bigels as local drug delivery systems for periodontitis. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018 Sep 2;44(9):1488–97.
188. Bako J, Toth F, Gall J, Kovacs R, Csík A, Varga I, et al. Combined Release of Antiseptic and Antibiotic Drugs from Visible Light Polymerized Biodegradable Nanocomposite Hydrogels for Periodontitis Treatment. *Pharmaceutics.* 2022 Apr 28;14(5).
189. Wang B, Shao J, Jansen JA, Walboomers XF, Yang F. A Novel Thermo-responsive Gel as a Potential Delivery System for Lipoxin. *J Dent Res.* 2019 Mar 1;98(3):355–62.
190. Dong Z, Sun Y, Chen Y, Liu Y, Tang C, Qu X. Injectable Adhesive Hydrogel through a Microcapsule Cross-Link for Periodontitis Treatment. *ACS Appl Bio Mater.* 2019 Dec 16;2(12):5985–94.
191. Mei L, Huang X, Xie Y, Chen J, Huang Y, Wang B, Wang H, Pan X WC. An injectable in situ gel with cubic and hexagonal nanostructures for local treatment of chronic periodontitis. *Drug Deliv.* 2017;24(1):1148–58.
192. Srichan T, Phaechamud T. Designing Solvent Exchange-Induced In Situ Forming Gel from Aqueous Insoluble Polymers as Matrix Base for Periodontitis Treatment. *AAPS PharmSciTech.* 2017 Feb 1;18(1):194–201.
193. Olszewska-Czyz I, Kralik K, Tota M, Prpic J. The Influence of Hyaluronic Acid Adjunctive Therapy of Periodontitis on Salivary Markers of Oxidative Stress: Randomized, Controlled Clinical Trial. *Antioxidants.* 2022 Jan 1;11(1).
194. Chi M, Qi M, Lan A, Wang P, Weir MD, Melo MA, et al. Novel bioactive and therapeutic dental polymeric materials to inhibit periodontal pathogens and biofilms. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2019.
195. Seciu AM, Craciunescu O, Stanciuc AM, Zarnescu O. Tailored Biomaterials for Therapeutic Strategies Applied in Periodontal Tissue Engineering. Vol. 28, *Stem Cells and Development.* Mary Ann Liebert Inc.; 2019. p. 963–73.
196. Jeong JO, Park JS, Kim EJ, Jeong SI, Lee JY, Lim YM. Preparation of radiation cross-linked poly(Acrylic acid) hydrogel containing metronidazole with enhanced antibacterial activity. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 1;21(1).

197. Zhao H, Hu J, Zhao L. Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, BMC Oral Health. BioMed Central Ltd.; 2020.
198. Muniz FWMG, Taminski K, Cavagni J, Celeste RK, Weidlich P, Rösing CK. The effect of statins on periodontal treatment—a systematic review with meta-analyses and meta-regression. Vol. 22, Clinical Oral Investigations. Springer Verlag; 2018. p. 671–87.
199. Yuvaraja M, Raghavendra Reddy N, Mohan Kumar P, Ravi KS, Alqahtani N. Thermoreversible gel for intrapocket delivery of green tea catechin as a local drug delivery system: An original research. J Adv Pharm Technol Res. 2016;7(4):139–43.
200. Xu Y, Zhao S, Weng Z, Zhang W, Wan X, Cui T, et al. Jelly-Inspired Injectable Guided Tissue Regeneration Strategy with Shape Auto-Matched and Dual-Light-Defined Antibacterial/Osteogenic Pattern Switch Properties. ACS Appl Mater Interfaces. 2020 Dec 9;12(49):54497–506.
201. Guo J, Sun H, Lei W, Tang Y, Hong S, Yang H, et al. MMP-8-Responsive Polyethylene Glycol Hydrogel for Intraoral Drug Delivery. J Dent Res. 2019 May 1;98(5):564–71.
202. Beg S, Dhiman S, Sharma T, Jain A, Sharma RK, Jain A, et al. Stimuli Responsive In Situ Gelling Systems Loaded with PLGA Nanoparticles of Moxifloxacin Hydrochloride for Effective Treatment of Periodontitis. AAPS PharmSciTech. 2020 Apr 1;21(3).
203. Shirke PY, Kolte AP, Kolte RA, Bawanakar P V. Evaluation of the clinical efficacy of 1.2% atorvastatin in the treatment of periodontal intraosseous defects by CBCT: A randomized controlled clinical trial. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2019;13(3):183–91.
204. Swain GP, Patel S, Gandhi J, Shah P. Development of Moxifloxacin Hydrochloride loaded in-situ gel for the treatment of periodontitis: In-vitro drug release study and antibacterial activity. J Oral Biol Craniofacial Res. 2019 Jul 1;9(3):190–200.
205. Gorle AP, Khairnar DP. An approach to Improve Therapeutic Efficacy of Doxycycline Hyclate in Treatment of Periodontitis. Iran J Pharm Res. 2018;(4):17.
206. Aithal GC, Nayak UY, Mehta C, Narayan R, Gopalkrishna P, Pandiyan S, et al. Localized in situ nanoemulgel drug delivery system of quercetin for periodontitis: Development and computational simulations. Molecules. 2018;23(6).
207. Sha AM, Garib BT. Antibacterial Effect of Curcumin against Clinically Isolated Porphyromonas gingivalis and Connective Tissue Reactions to Curcumin Gel in the Subcutaneous Tissue of Rats. Biomed Res Int. 2019;2019.
208. Azari G, Aghayan S, Seyedjafari E. Sustained Release of Risedronate from PLGA Microparticles Embedded in Alginate Hydrogel for Treatment of Bony Lesions. Iran Biomed J. 2022 Mar 1;26(2):124–31.
209. Hamed R, Al-Adhami Y, Abu-Huwajj R. Concentration of a microemulsion influences the mechanical properties of ibuprofen in situ microgels. Int J Pharm. 2019 Oct 30;570.
210. Ho HN, Le HH, Le TG, Duong THA, Ngo VQT, Dang CT, et al. Formulation and characterization of hydroxyethyl cellulose-based gel containing metronidazole-loaded solid lipid nanoparticles for buccal mucosal drug delivery. Int J Biol Macromol. 2022 Jan 1;194:1010–8.

211. Wang B, Wang J, Shao J, Kouwer PHJ, Bronkhorst EM, Jansen JA, et al. A tunable and injectable local drug delivery system for personalized periodontal application. *J Control Release* [Internet]. 2020;324(May):134–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.004>
212. Léber A, Szűcs MB, Urbán E, Vályi P, Gácsi A, Berkó S, et al. Combination of zinc hyaluronate and metronidazole in a lipid-based drug delivery system for the treatment of periodontitis. *Pharmaceutics*. 2019 Mar 1;11(3).
213. Rossi R, Rispoli L, Lopez MA, Netti A, Petrini M, Piattelli A. Photodynamic Therapy by Mean of 5-Aminolevulinic Acid for the Management of Periodontitis and Peri-Implantitis: A Retrospective Analysis of 20 Patients. *Antibiotics*. 2022 Sep 1;11(9).
214. Pierfelice TV, D'Amico E, Petrini M, Pandolfi A, D'Arcangelo C, Di Pietro N, et al. The Effects of 5% 5-Aminolevulinic Acid Gel and Red Light (ALAD-PDT) on Human Fibroblasts and Osteoblasts. *Gels* (Basel, Switzerland). 2022 Aug 8;8(8).
215. Levrini L, Paracchini L, Nosotti MG. The capacity of periodontal gel to occupy the spaces inside the periodontal pockets using computational fluid dynamic. *Dent J*. 2020;8(1).
216. Lauritano D, Nota A, Martinelli M, Severino M, Romano M, Rossi D, et al. A hydrosilver gel for plaque control in adults affected by chronic periodontitis: Effects on the 'red complex' bacterial load. A prospective longitudinal pilot study using polymerase chain reaction analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33.
217. Trajano VC da C, Brasileiro CB, Henriques JA de S, Cota L de M, Lanza CR, Cortés ME. Doxycycline encapsulated in  $\beta$ -cyclodextrin for periodontitis: a clinical trial. *Braz Oral Res*. 2020;33:e112.

MASSON (Alexandra) – Utilisation des gels comme vecteurs pharmacologiques en parodontologie  
(Thèse : 3<sup>ème</sup> cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2023 ; N°57)  
N°43.22.23.57

Résumé :

Les maladies parodontales affectent une grande partie de la population et nécessitent une prise en charge respectant un protocole connu dépendant de la gravité de celle-ci.

Cependant, la réponse du patient aux thérapeutiques mises en œuvre n'est pas toujours prévisible et reproductible, et peut-être complétée dans certains cas par une médication locale. Si plusieurs formes galéniques sont retrouvées en parodontologie, la forme « gel » semble prédominante en utilisation topique ; par sa capacité à véhiculer un principe actif pouvant avoir des propriétés antiseptiques, anti-inflammatoires, antibiotiques ou autres.

Ce travail a donc pour but de mettre en avant l'intérêt et les bénéfices apportés par la forme galénique « gel » dans les thérapeutiques parodontales et de donner des exemples de substances actives pharmacologiques associées, à travers une analyse de la littérature.

Rubrique de classement : PARODONTOLOGIE

Mots clés : Maladie parodontale  
Vecteur pharmacologique  
Système de libération lente  
Gel  
Parodontite

Me SH : Local drug delivery system  
Drug carriers  
Periodontitis  
Pharmaceutical vehicles  
Drug therapy

Jury :

Président : Professeur HUCK Olivier

Asseseurs : Docteur ARNTZ Youri  
Docteur FERNANDEZ DE GRADO Gabriel  
Docteur GILCH Antonia

Coordonnées de l'auteur :

Adresse de messagerie : masson.alexandra21@gmail.com